

Sesión del 9 de mayo de 1973

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LAS BASES HISTÓRICO-CIENTÍFICAS DEL MITO DEL SUERO ANTITETÁNICO

A. COMAMALA MALO, A. OTERO SENDRA

El objetivo final de nuestros trabajos y actividades en el campo de la profilaxis tetánica es el de terminar con dicha enfermedad, al menos en España. Se trata de un objetivo fácil de alcanzar: bastaría con que todos los españoles estuvieran vacunados y se revacunaran a su debido tiempo. No obstante, una solución tan simple encuentra obstáculos diversos, siendo uno de los más embarazosos la falsa seguridad que confiere el suero antitetánico. Si lográramos desmontar el mito del suero antitetánico, ¡lo cual es muy difícil!, es muy posible que la gente acabara vacunándose. En esta ocasión no terminaremos con el mito, no nos hacemos ilusiones, pero trataremos de sacudir los espíritus dormidos en la inercia y la rutina, de hacer reflexionar y de reconsiderar la cuestión... simplemente.

INTRODUCCIÓN. — Siendo la vacuna antitetánica tan eficaz, segura, inocua y duradera no se comprende muy bien cómo su práctica no esté más extendida y generalizada. Para explicar este pequeño misterio podríamos aventurar varias hipótesis; por ejemplo: el tétanos es una enfermedad más bien rara, poco frecuente y no contagiosa. Como enfermedad infecciosa, el tétanos, no ha constituido nunca un grave problema, aparece en forma aislada y no en forma de epidemia; quizás ésta sea una de las razones de la poca atención que ha merecido su profilaxis por medio de la vacuna.

Otra de las razones que pueden ayudar a comprender el despegue que se ha tenido para la vacuna es el prestigio de que ha gozado el suero. Desde hace más de setenta años el médico ha creído poseer el remedio adecuado para prevenir tan grave enfermedad: el suero antitetánico. Digamos rápidamente que esta creencia ha sido compartida por los heridos, los cuales han reclamado muy a menudo la administración del suero; si, verdaderamente, los propios pacientes han contri-

buido en gran medida a crear y mantener el mito del suero antitetánico. El suero tranquiliza y conforta a la vez al médico y al herido y, además, sirve para cubrir la responsabilidad médico-legal del médico si en uno de sus pacientes se declara un tétanos: responsabilidad muy discutible, pero el médico prefiere dormir tranquilo.

Pero la explicación más atractiva para nosotros —además se puede hacer de ella una pequeña novela—, es cuando consideramos el ambiente y circunstancias que envolvieron la aparición de la vacuna antitetánica: la anatoxina de Ramon (que, sepásmolo desde un principio, es una hija natural del suero antidiftérico).

HISTORIA DE LA VACUNA ANTITETÁNICA. — El veterinario Gaston RAMON trabajaba en el Instituto Pasteur. No sabemos cuándo ingresó ni cuáles fueron sus primeras actividades en el Instituto. Sabemos que nació en 1886, dos años antes de que se produjera uno de los más brillantes descubrimientos de la medicina moderna por uno de los más brillantes discípulos de Pasteur: en 1888, Roux, y su joven ayudante de origen suizo A. YERSIN, descubrían la toxina diftérica.¹

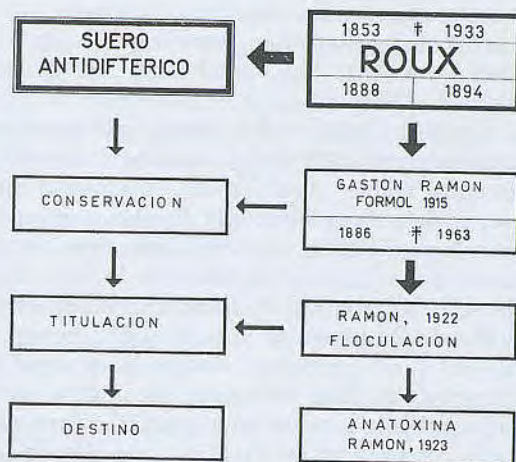
Cuando RAMON acababa de cumplir los ocho años se anunció que había empezado la victoria en la lucha contra la difteria; tres acreditados y reputados colaboradores del I. Pasteur habían dado a conocer su memorable trabajo sobre el tratamiento de la difteria con suero antidiftérico, se trataba de ROUX, MARTIN y CHAILLOU; el trabajo² muestra que de los niños diftéricos tratados sin suero mueren el 50 % y que de los tratados con suero sólo mueren el 25 %; suero, naturalmente, obtenido en el I. Pasteur.

Se comprende, pues, que cuando Gaston RAMON llegó al I. Pasteur la actividad de «la casa» estuviera dominada por la fabricación y obtención de sueros y que el antidiftérico se produjera en cantidades industriales. No es necesario hacer grandes esfuerzos de imaginación para comprender que Roux, en el cénit de la fama y de la gloria, era el que mandaba.

Pero la producción del suero antidiftérico no estaba exenta de problemas. A través de la lectura detenida de los escritos de RAMON, sabemos que dos problemas importantes eran los de la conservación y la titulación del suero que se obtenía de los caballos del Instituto; dos problemas que solucionó RAMON.

Cuenta RAMON, en un trabajo dedicado a la memoria de Emile Roux, en el primer centenario de su nacimiento,³ que bastantes años después de su entrada en el Instituto le fue dado acortar distancias con Monsieur Roux y de entrar directamente en contacto con él. En 1915, Roux le encargó que buscara un antiséptico que añadido al suero no alterara

INSTITUTO PASTEUR



sus cualidades físicas, ni sus propiedades específicas; después de múltiples ensayos, que han quedado inéditos, RAMON propuso el formol. Efectivamente, el formol añadido en la proporción conveniente conservaba las cualidades y propiedades del suero y evitaba pérdidas enfadosas a la producción e incidentes graves en el momento de su aplicación terapéutica. La proposición de RAMON fue aceptada.

Pero esta elección del formol como agente conservador tuvo otra consecuencia trascendental. Cuando en 1921 tuvo necesidad de conservar la toxina diftérica que utilizaba en sus ensayos para el estudio de la reacción de floculación, entre la toxina y la antitoxina diftéricas, recurrió, nuevamente, al formol. Desde 1916, RAMON sabía⁴ que el calor —56° C al baño maría— favorecía y mejoraba la acción del formol en la conservación de los sueros y utilizó la acción sinérgica de ambos agentes para conservar estable la toxina que precisaba en sus experiencias. Tuvo lugar entonces un instante estelar en la historia de la profilaxis de la difteria... (¡y del tétanos!); se había producido el encuentro calor-formol-toxina, RAMON estaba en presencia de la vacuna antidiftérica... pero todavía no lo sabía, lo sabría muy pronto. Más tarde a la toxina así tratada, que conservaba el poder floculante pero había perdido el poder tóxico, la llamó anatoxina.

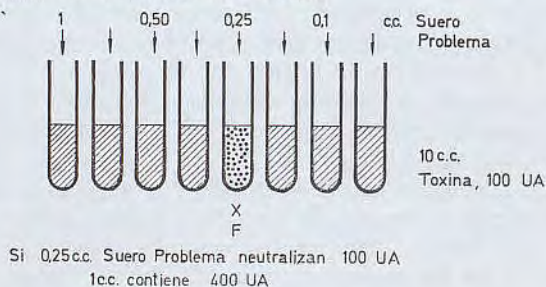
LA REACCIÓN DE FLOCULACIÓN. — Otro de los problemas que planteaba la obtención y producción de suero antidiftérico era el de su titulación. Hasta entonces la valoración de los sueros se hacía por el

método de Ehrlich, con animales; este procedimiento está sujeto a errores, requiere varios días, necesita muchos animales y para titular los miles de litros que producía el Instituto resultaba un método muy engorroso, era necesario encontrar un método que por medio de una reacción «in vitro» permitiera conocer el título del suero, medido en unidades antitóxicas.⁵

Desde hacía tiempo se conocía el hecho de que una floculación aparecía en determinadas mezclas de toxina y antitoxina, todo dependía de las proporciones entre ambas; también se sabía que dicha mezcla floculada era neutra, es decir: que inyectada al cobayo no producía la aparición de sintomatología diftérica. Aprovechando estas propiedades, RAMON puso a punto una técnica para la titulación de los sueros «in vitro».

El razonamiento teórico de RAMON fue el siguiente: «conociendo por el método Ehrlich el poder tóxico de la toxina, guiado por la floculación conoceré el título del suero problema. Porque si tal cantidad de toxina es neutralizada por tal cantidad de suero, ello quiere decir que aquel suero contiene la cantidad de antitoxina necesaria para neutralizar, saturar y fijar aquella toxina cuyo poder tóxico, medido en unidades Ehrlich, conocemos».

LA REACCION DE FLOCULACION DE GASTON RAMON
PARA LA TITULACION DE SUEROS



Dicha técnica consistía en disponer una serie de tubos con una cantidad conocida de toxina, por ejemplo: 100 U. en 10 c. c., en cada uno de ellos. El suero problema era añadido en cantidades decrecientes, por ejemplo: 0,9, 0,8, 0,7, etc., c. c.

RAMON decía, en una nota presentada por M. Martin, el 25 de marzo de 1922, en la Sociedad de Biología, «... en la mezcla que ha floculado en primer lugar la toxina ha sido exactamente neutralizada por la dosis de suero añadido... y ésta es inversamente proporcional al contenido antitóxico del suero».⁶

El razonamiento matemático para hallar el título del suero es sencillo. Supongamos en nuestro ejemplo anterior que en el tubo X, donde se ha iniciado la floculación, hemos añadido 0,25 c. c. del suero problema, luego: si 0,25 c. c. neutralizan y saturan (son las palabras empujadas por RAMON) 100 U de toxina, 1 c. c. del suero problema contiene 400 UA, unidades antitóxicas. Siendo semejantes los resultados que se obtenían con este procedimiento a los obtenidos con el método anterior el método «*in vitro*» fue normalizado y rápidamente adoptado en otros laboratorios.

Este descubrimiento llenó de orgullo y satisfacción a RAMON; habla continuamente de su importancia y de la trascendencia que tuvo para el hallazgo de la vacuna, se repite y la describe en muchísimos de sus trabajos —de todas maneras, para entenderla bien con la lectura de un solo trabajo recomendamos el de S. SCHMIDT, del Instituto Seroterápico del Estado Danés.⁷

Más tarde empleó el mismo método para valorar la actividad de las toxinas problema, obtenidas en diferentes cultivos. Decía RAMON que no se debía confundir la propiedad floculante con la propiedad tóxica; que si bien, en un cultivo, ambas aumentaban paralelamente hasta un máximo que se producía alrededor del 7.º-8.º día, después, la actividad tóxica descendía con bastante rapidez, pero se mantenía la floculante, por lo tanto: estudiando la evolución de la actividad floculante podía conocer cuándo la toxina alcanzaba su máximo poder —lo cual a efectos prácticos de inmunización de los caballos productores de suero, tenía su importancia.

Procedía como sigue: en cada tubo ponía el mismo volumen, digamos 5 c. c., de la toxina problema y añadía cantidades decrecientes de un suero patrón de actividad conocida, por ejemplo: 500 UA/c. c. Imaginando que la floculación se hubiera iniciado en el tubo que había recibido 0,45 c. c. del suero patrón diríamos que 1 c. c. de la sustancia problema contenía 45 U floculantes: o antigénicas, o anatóxicas, o inmunizantes, pues les ponía el nombre que más le convenía o que quedaba mejor en el contexto de la oración gramatical.^{8, 9}

LA ANATOXINA. — El día 3 de diciembre de 1923, en la Academia de Ciencias de París, M. ROUX presentaba una nota de M. G. RAMON, titulada: «*Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine)*».¹⁰

RAMON se había hecho la buena pregunta: «¿una toxina tratada por el calor y el formol, que ha perdido su poder tóxico pero que conserva la propiedad de flocular frente a la antitoxina, es capaz de producir inmunización y de provocar la formación de antitoxina si la inyectamos a un organismo vivo?»

Dice que primero probó con cobayos y después con caballos, encontrando una respuesta afirmativa y obteniendo, además, cantidades muy superiores de antitoxina a las que se obtenían con los antiguos métodos de inmunización.

La nota consta de 53 líneas y termina diciendo: «El empleo natural de esta anatoxina es la inmunización e hiperinmunización de los animales; además, gracias a su inocuidad y al grado muy elevado de inmunidad que confiere parece indicada, igualmente, para la vacunación antidiftérica del niño.»

Dicha nota contiene un par de líneas con un par de afirmaciones que si bien eran ciertas en cuanto se referían a lo que ocurría en el tubo de ensayo, extrapoladas al organismo vivo contribuyeron a mantener el mito del suero. Efectivamente, se lee: «... una anatoxina se muestra tanto más inmunizante cuanto que floclula en presencia de mayor cantidad de antitoxina... la actividad floclulante puede servir para medir el poder inmunizante.»

En los tres años siguientes, RAMON publicó una veintena de trabajos, de los cuales hemos estudiado una docena, y estamos persuadidos de que RAMON no distingue —porque los emplea indistintamente— entre los términos: neutralizante, saturante, floclulante y antitóxico; para él tienen el mismo significado el poder floclulante que el antigénico o el poder inmunizante que el antitóxico, o al revés; poderes que medía con las mismas unidades: unidades antitóxicas, y que lo mismo empleaba para valorar una toxina, titular un suero o medir la inmunización producida por una anatoxina.

Uno de los factores que han contribuido a arraigar el mito del suero arranca de ahí; de esa imagen de la toxina «neutralizada» por la antitoxina contenida en el suero, imagen blanquecina y floclulosa que aparecía en el tubo X de la serie, rápidamente convertida en dogma por los Fieles del Suero.

En nuestros días el Dogma dice así: «la antitoxina fija la toxina circulante» y lo mismo que hemos visto en el tubo de ensayo nos lo imaginamos en el organismo vivo: la antitoxina clavando, sujetando, inmovilizando y deteniendo a la toxina tetánica. Desgraciadamente tenemos la evidencia, repetida demasiadas veces, de que esta teoría ha fallado demasiado para que continuemos prestándole crédito.

La experiencia demuestra que en el tétanos experimental tienen la misma acción el suero heterólogo que el homólogo —ver, por ejemplo, los trabajos de J. W. G. SMITH en el Dep. de Bacteriología del Radcliffe Inf., Oxford.

Desde 1913³⁰ se conoce el fenómeno contradictorio de una intoxicación tetánica mortal en animales con una cantidad notable de antitoxina circulante, homóloga o heteróloga, llegada pasivamente. Esta

manifestación herética del fallecimiento por tétanos de animalitos cuyo suero (enriquecido pasivamente) contenía una cantidad de antitoxina, homóloga o heteróloga, muy superior a la que se precisaba para fijar y neutralizar «in vitro» a la toxina que habían recibido, después del suero, fue confirmada por FRIEDEMANN, ZUGER y HOLLANDER, de una manera rigurosa, en 1939.³¹

Igual que a D'ANTONA en 1952, a nosotros en 1973, también, nos llena de asombro y de pasmo que una observación de tal importancia haya podido quedar tanto tiempo olvidada y silenciada y no haya hecho reflexionar sobre la eficacia de los sueros. Deberemos llegar a la conclusión de que la imagen floculante del tubo X era de un blanco deslumbrante y seductor que cegó para siempre a los creyentes del dogma, impidiéndoles *ver* otros fenómenos que tenían lugar «in vivo», por ejemplo: el tétanos postsérico.

Paradójicamente, en adelante la vacuna iba a servir, en primer lugar, para obtener sueros con mayor comodidad; se habían terminado los problemas de las inmunizaciones aleatorias con los viejos sistemas, el suero obtenido era mucho más rico en antitoxina y su titulación no ofrecía dificultades. Verdaderamente, la serología acababa de enriquecerse con una contribución importante y a las divinidades del Templo se les ofreció el sacrificio de una víctima inocente que hubiera podido «y debido» terminar con los sueros antidiftérico y antitetánico. Pero esto en el I. P. era impensable, ¿cómo iban Roux y los otros prestigiosos «pasteuriens» a renunciar y condenar los sueros en favor de una toxina degradada que había nacido por casualidad y que se mostraba tan útil para inmunizar e hiperinmunizar caballos?

En defensa de nuestra opinión léase, por ejemplo, la nota, también presentada por M. Roux, en la sesión del 15 de julio de 1925 de la citada academia, titulada: «Sur la production des antitoxines».¹¹ Dicha nota empieza diciendo que ya han demostrado que inyectando a los animales antígenos tóxicos transformados en anatoxinas se podía mejorar sensiblemente la producción de antitoxinas; de todas maneras, continúan, la producción de antitoxinas se puede todavía acentuar si se mezcla la anatoxina con tapioca; y terminan: «El conjunto de «resultados obtenidos muestra toda la ventaja que se puede conseguir con dicho procedimiento para una mejor producción de antitoxinas diftérica, tetánica y, probablemente, otras.»

Aunque posteriores publicaciones^{12, 13} contienen referencias a la anatoxina tetánica, la solemne presentación de la misma en la Academia de Ciencias, por M. Roux, naturalmente, tuvo lugar el 11 de enero de 1926.¹⁴ Estas notas presentadas por Roux son cortas, pero nos hacen el efecto de que fueron la luz verde y la autorización para continuar escribiendo *sobre lo mismo*; es curioso, pero, después de cada nota

en la Academia, encontramos trabajos «in extenso» publicados en los *Anales* del I. Pasteur, en el diario la *Sociedad de Biología*, etc., etcétera.^{15, 16, 17, 18} Roux murió en 1933, a los 80 años, y en 1930 todavía presentó una nota de M. G. RAMON titulada «Sur la production de l'antitoxine tétanique»,¹⁹ donde se ponderan las ventajas de los sueros obtenidos gracias a la anatoxina... «genio y figura...».

Cabe preguntarse por la suerte que hubiera corrido la anatoxina si se hubiera descubierto en otro laboratorio no tan comprometido con los sueros y no hubiera sufrido la férrea tutela de Monsieur Roux, ¿se hubiera mantenido el prestigio del suero? ¿Es este el momento de dedicar un piadoso recuerdo y de guardar un minuto de silencio «in memoriam» de los miles y miles de pobres infieles y desgraciados enfermos que desde entonces han muerto del tétanos, tantísimos de ellos habiendo recibido una dosis protectora de suero antitetánico? Con estos enfermos la Medicina tiene una deuda muy grande; una enfermedad que, hubiera podido desaparecer, todavía es un problema... conociendo el remedio. Cuántos tetánicos aún hemos de ver morir para que los médicos nos pongamos a vacunar en serio? El próximo mes de diciembre se cumplirá el primer cincuentenario del descubrimiento de la vacuna, lo celebraremos vacunando o poniendo suero como siempre?

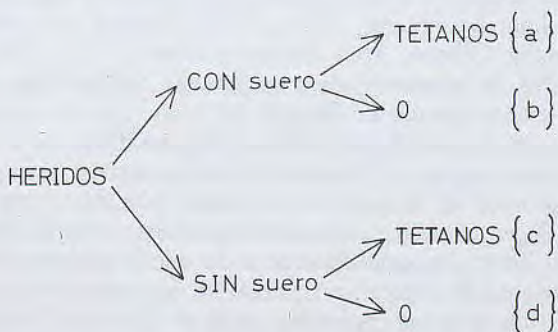
EL TÉTANOS POST-SÉRICO. — Es aquel que aparece en heridos que recibieron una inyección profiláctica de suero antitetánico en el momento del suceso; o sea: en individuos que teóricamente estaban protegidos. Digamos cuanto antes que la literatura médica recoge varios millares de estos casos.

RAMON dijo, ya desde el principio, que la protección conferida por el suero era efímera, ligera y tenía sus límites. Conocía muchos fracasos del suero como profiláctico y en un par de ocasiones, que nosotros hayamos leído, se permite dudar de la eficacia curativa del suero en enfermos tetánicos —de todas maneras esto lo dice cuando Roux llevaba más de 20 años en el cementerio, en letra pequeña y a pie de página.^{20, 21} No obstante, RAMON, cuando la ocasión lo exigía, no dejaba de decir que la inyección preventiva de suero estaba indicada en ocasión de una herida, y de paso, no se olvidaba de recordar los «memorables» trabajos de ROUX, NOCARD, VAILLARD, etc., anunciando el efecto preventivo del suero antitetánico; verdaderamente podemos decir que RAMON se mantuvo fiel al mito y sus esfuerzos antes de la Segunda Guerra Mundial estaban encaminados a demostrar que su anatoxina se conseguiría igualmente aun después del suero. De todas maneras se dio cuenta inmediatamente de que el suero frenaba y disminuía fuertemente la acción antigénica de la vacuna,²² pero, como de todas maneras re-

pitando las dosis de vacuna y esperando seis meses, un año o más acababa obteniendo buenas respuestas inmunitarias, el suero no fue un problema grave..., y además, estaba bien obligado a coexistir pacíficamente con él.

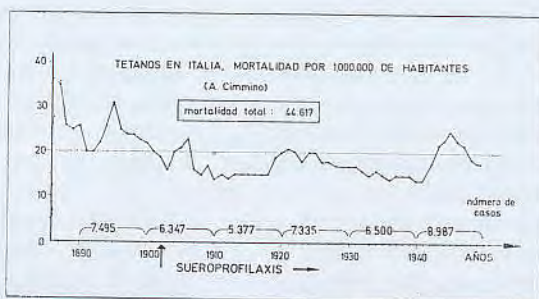
RAMON conocía un trabajo de D. D'ANTONA, siempre lo calificaba de magistral cuando se refería a él, muy severo y crítico con el suero. Decía D'ANTONA, hace más de 20 años,²³ que el número de inyecciones suero-profilácticas alcanzaba cifras impresionantes y de que crecían continuamente en razón del aumento de traumatismos a que exponía la moderna civilización mecánica. Se consumen verdaderos ríos de suero antitetánico y frente a un caso de tétanos en un herido «protegido», queremos decir: en un herido que había recibido una inyección profiláctica de suero en el momento de la herida, el médico no reflexiona ni pone en duda la eficacia real del método sino que se abandona a la sorpresa o a las sugerencias de las más absurdas para explicar el fracaso... habla de tétanos de evolución rápida, de incubación corta, de tétanos cripto-genético tardío, latente, anormal, atípico... y, aunque derrotado, se acostará con la conciencia tranquila del deber cumplido. Es muy duro luchar contra esta mentalidad.

No hemos encontrado trabajos con estadísticas convincentes que demuestren la eficacia protectora del suero, es más: creemos que no existen. Decíamos en otra ocasión,²⁴ que desde el punto de vista estadístico convendría que los trabajos se planteasen de manera que pudieran considerarse *separadamente* grupos análogos de heridos, conjuntos comparables y con heridas equivalentes; de estos conjuntos uno recibiría suero y el otro no. Solamente la comparación estadística, con rigor científico, utilizando la técnica de la contingencia y la prueba de la X^2 , de los resultados obtenidos en aquellos conjuntos comparables nos permitiría sacar conclusiones acerca de la eficacia profiláctica, real y verdadera de los sueros.



Si bien tales estadísticas demostrativas de la eficacia protectora del suero no existen, en cambio existen muchísimas otras demostraciones de los fracasos del suero. Dos ejemplos para nosotros definitivos de la inoperancia del suero, son los trabajos de A. CIMMINO en Italia y de Sir D. BRUCE en Inglaterra que D'ANTONA comentaba en 1952.

La estadística de CIMMINO refleja la mortalidad por tétanos en Italia desde 1887 hasta 1949 antes y después de la suero-profilaxis, que empezó entre 1900 y 1905. La eficacia del suero no queda reflejada y cuando los traumatismos aumentan aumenta igualmente la mortalidad por tétanos; el período 43-46 coincide con el comienzo de los bombardeos y el paso de la guerra por el territorio metropolitano.

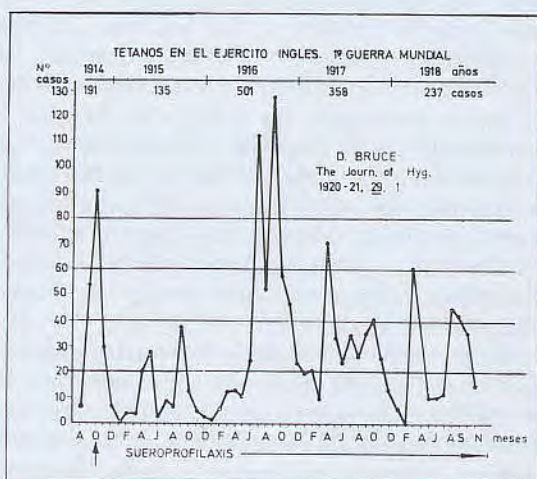


Los trabajos de BRUCE y del grupo que presidía conciernen a los casos de tétanos habidos en el Ejército Británico durante la Primera Guerra Mundial. La verdad escueta y desnuda es que el tétanos se presentó en 2.385 soldados heridos y «protegidos» con suero antitetánico. BRUCE analiza 1.458 casos de tétanos y su trabajo debe considerarse como un documento más del Comité Inglés para el estudio del tétanos.

Los otros trabajos de dicho Comité, del mismo BRUCE, su presidente, de Sir William Leishmann, del mayor Smallmann, del coronel Cummins, del mayor Gibson, etc., fueron publicados en «The Lancet» durante los años de la guerra y las referencias bibliográficas están contenidas en el trabajo citado de BRUCE.

El trabajo del Comité Inglés sobre el tétanos tiene un valor inapreciable para juzgar sobre la eficacia del suero antitetánico; constituye un documento único de la mayor importancia para demostrar el fracaso del suero. La figura contiene una gráfica que hemos realizado con datos aportados por BRUCE, el cual da cuenta de que a mediados de octubre del 14 se implantó la inyección sistemática de suero a todos los heridos; durante toda la guerra sobre un total de 2.083.142 heridos tuvieron 2.385 casos de tétanos.

Hemos leído varias veces, y lo repetimos a título de anécdota curiosa que revela hasta dónde puede llegar la ceguera de los triunfalistas del suero y que pone de manifiesto la solidez del mito: «... el espectacular descenso de la incidencia del tétanos cuando se implantó la sueroprofilaxis en el Ejército Inglés. Desde cifras como 9 ‰ en septiembre de 1914 se llegó a 0 en enero de 1915, tres meses después de implantarse la obligatoriedad de la inyección preventiva de suero antitetánico...». Otros, más serios, hacen malabarismos con las cifras, las frecuencias, las relaciones con el número de bajas, las comparaciones entre distintos meses para terminar con conclusiones en las que se pretende demostrar que el número de casos de tétanos hubiera sido mucho mayor si no se hubiera empleado el suero; razonan con mucha imaginación y lógica pero levantan castillos puramente especulativos.



No hay especulación que valga; para demostrar la eficacia del suero en este ejemplo de la guerra del 14 faltan los resultados del grupo control, y como que no hubo grupo control todo lo que se puede decir es que el tétanos apareció en 2.385 heridos de un grupo de más de dos millones y pico; todo lo demás es verbalismo. El tétanos permite pocas especulaciones, intervienen demasiadas variables, y lo que sucedió en un lugar y en una fecha no se puede extrapolar a otro lugar y otra fecha; todos sabemos que existen unas comarcas más tetanígenas que otras y el tratamiento de la puerta de entrada, la primera cura, quizá fue mejorando a lo largo de la guerra (al principio de las guerras el

personal de los ejércitos suele estar completamente desentrenado; los sanitarios ingleses también se debían encontrar en este caso y fue preciso que adquiriesen experiencia); en el verano de 1916 los ingleses tuvieron muchas bajas, batalla del Somme, y en febrero de 1918 quizás el Ejército inglés estaba descansando, etc.

Muchos autores, además de BRUCE, se han ocupado de los casos de tétanos que aparecen después de una inyección preventiva de suero. D'ANTONA, solamente cita a: DONATI, BIANCHIERI, COURTOIS, SUFFIT, GIROUD, BLANCARDI, MAURO, HANKE, MOSBACHER, VERNONI, RAUZIER, ESTOR, CARNOT, MONOT, ROUTIER, POZZI, TEUTSCHLANDER, HERTZ, ARRIGONI, escogidos por la importancia de sus observaciones y por las numerosas referencias bibliográficas que aportan sobre esta cuestión. De los autores citados las referencias más antiguas datan de 1915 y 1916.

RAMON por su parte cita los casos de tétanos postsérico aportados por BAZY, CLAUDE, CARNOT, LHERMITTE, MAUCLAIRE, LENORMANT, MONTAIS, BÉRARD, LUMIÈRE, FAUQUEZ, SORREL, CORCOS, LITTLEWOOD, MANT, PAYLING WRIGHT; el último de estos trabajos data de 1954. Posteriormente hemos encontrado los trabajos de BIANCHI en 1962 que revisa una casuística de 5.057 casos de estas formas de tétanos «anormal»; esta denominación no deja de ser un eufemismo piadoso, la realidad es que se trata de 5.057 fracasos del suero antitetánico profiláctico. STAFFORD en 1960, WOODWARD también en 1960, PATER y cols. en 1963 y LO SARDO y cols. en 1964 aportan nuevas experiencias de este tipo. Solamente la fe puede hacer creer y decir que el suero antitetánico previene la enfermedad.

El mito del suero, desde su comienzo fue total y definitivo. Una teoría científica por sugestiva que sea cede y evoluciona ante los hechos experimentales que la niegan; en cambio, el mito no cede: discute y encuentra evasivas y escapatorias que a menudo son puramente verbales; las experiencias contrarias no afectan al mito: se mantiene..., desgraciadamente, este es el caso del suero antitetánico.

TÉTANOS POST-SUERO HOMÓLOGO.— En agosto de 1970 BENNETT, BUCHANAN, BROOKS y MARTIN comunicaban que en 1969 se habían producido en los EE. UU. de América 174 casos de tétanos, 8 de los cuales, o sea el 4 %, habían recibido una inyección —¿protectora?— de suero humano, de gamma globulina antitetánica humana. Esta comunicación tuvo lugar en el curso de la III Conferencia Internacional sobre Tétanos, Sao Paulo. BENNETT y Cols. dicen que en 1969 se trataron con una dosis preventiva de 500 UI 344.929 personas, 8 ya lo sabemos, presentaron un tétanos.

Teniendo en cuenta que, con toda seguridad, las heridas de las

344.921 personas restantes no se hallaban contaminadas por el esporo tetánico en su inmensa mayoría, podríamos preguntarnos: ¿cuántos tétanos evitaron de verdad esas casi 345 mil dosis de 500 UI de gamma globulina antitetánica homóloga?». Si tenemos en cuenta —por tener un punto de referencia— que se considera que se produce un caso de tétanos por cada 100.000 (serán 50.000 ó serán 200.000) heridas que precisan tratamiento, responderemos que se salvaron, todo lo más, la mitad de 8, que son 4. Naturalmente, ¡naturalmente!, nuestra respuesta es puramente imaginativa y fruto de nuestra animosidad para con el suero. Por cierto, y aprovechando el momento, digamos así, al pasar y distraidamente, que dicha profilaxis pasiva del tétanos hubiera costado en España alrededor de 172 millones de pesetas... que para evitar cuatro casos de tétanos nos parece que ya está bien. A propósito, ¿cuánto les debió costar a los españoles en 1972, p. ej., la profilaxis pasiva del tétanos y cuánto costaría la vacunación de todos ellos?; ¿lo ha pensado ya la Seguridad Social, o las compañías de seguros, o la Caja Nacional de Accidentes de Trabajo?... pero, dejemos este vidrioso tema y volvamos al tétanos, enfermedad, post inmunización pasiva homóloga.

Antes de conocerse los resultados de la profilaxis antitetánica en los ejércitos beligerantes de la Segunda Guerra Mundial, que comentaremos más adelante, RAMON tenía que defender la eficacia de la vacunación antitetánica por medio de la anatoxina contra los ataques de ciertos espíritus críticos y escépticos que le pedían pruebas objetivas y rigurosas. RAMON dijo en varias ocasiones²⁵ que si bien pudiera parecer, a algunos, que tales pruebas no existían en la especie humana, existían, en cambio, sólidamente establecidas, en las experiencias de vacunación del caballo realizadas a lo largo de los años en el Ejército francés. Se refería RAMON a los trabajos de sus colegas los veterinarios militares de las armas de caballería y artillería, que habían empezado la vacunación de animales en 1929.

Antes de la vacunación, de 1925 a 1929, en la región parisina, sobre un efectivo medio anual de 13.600 caballos el tétanos se presentó 50 veces a pesar del empleo de suero (*homólogo*) a título preventivo en todos los casos de herida y traumatismos aparentes; de los 50 casos, 30 murieron de tétanos a pesar de la sueroterapia (*homóloga*). A partir de 1931, en los 35.000 caballos correctamente vacunados, habiendo recibido la dosis de recuerdo, no apareció ningún caso de tétanos; en cambio, en el grupo control no vacunado el tétanos continuó presentándose con su frecuencia habitual, a pesar del empleo preventivo de suero antitetánico (*homólogo*) en todas las heridas.²⁶

Otro autor²⁷ en un grupo de 3.000 caballos correctamente vacunados no observa aningún caso de tétanos durante cuatro años; en el

grupo testigo no vacunado observa una morbilidad anual del 1 por 1.000 a pesar de la profilaxis pasiva (homóloga).

En 1938 los veterinarios General Monnier y Tte. Coronel Lebasques dan a conocer los resultados que han obtenido durante 6 años; desde enero de 1932, sobre un efectivo medio de 22.000 caballos vacunados con tres inyecciones, en la región parisina y la XV: 1 caso de tétanos no mortal.²⁸ Dicen los autores que en el Ejército francés la morbilidad media del tétanos es del 0,45⁰/₀₀ del efectivo medio anual, a pesar de la sueroprofilaxis sistemática, y añade RAMON, con una mortalidad del 70 %, a pesar de la sueroterapia homóloga.

En aquel tiempo la distinción entre suero homólogo y suero heterólogo no se daba por la sencilla razón de que sólo existía el suero de caballo; pero tan homólogo es para el caballo el suero de caballo como para el hombre lo es el humano: *no hay ninguna diferencia*, en ambos casos se trata de gamma globulinas antitetánicas. RAMON cita estos trabajos, el último fue realizado a su petición, para demostrar la eficacia de la vacuna, y la demuestran no hay duda; pero también demuestran la ineficacia preventiva del suero homólogo.

SUEROTERAPIA ANTITETÁNICA. — En un trabajo anterior uno de nosotros creyó demostrar que el tratamiento específico del tétanos se ignora, que se han hecho grandes avances en el tratamiento sintomático del tétanos pero que la virtud curativa de los sueros está muy lejos de haber sido probada.²⁹ Si en cuanto se refiere al tratamiento específico estamos en el período de tanteo y ensayo, ¿por qué no probar con el abandono de los sueros?

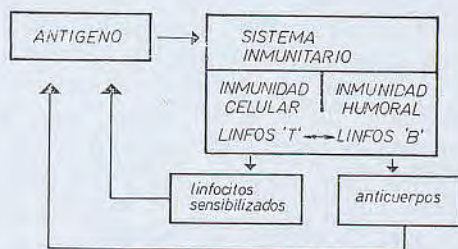
En el estado actual del conocimiento —dejando aparte el mito y la rutina— ninguna razón científica nos lo impide. Es más, las modernas nociones que aparecen a medida que se avanza en el estudio de los mecanismos de la inmunidad nos obliga a proponer seriamente el abandono total de los sueros, tanto los humanos como los heterólogos, tanto en la profilaxis como en el tratamiento del tétanos.

INMUNIDAD ACTIVA. INMUNIDAD PASIVA. — La primera se adquiere gracias a la reacción del organismo frente al antígeno tetánico, el toxoide o anatoxina. El antígeno pone en marcha el mecanismo inmunológico cuyo resultado final es crear un *estado de inmunidad* en aquel organismo contra la acción del esporo tetánico y de sus toxinas. Ponemos mucho énfasis en este concepto de «estado de inmunidad», que se caracteriza por la interacción de varios factores y que no consiste, solamente, en la producción de anticuerpos; decir que la reacción antigénica reside en la formación de anticuerpos es decir una parte de la verdad. Lo que ya es totalmente inexacto es decir que la acción inmunizante de la

anatoxina consiste en la producción de antitoxina, a partir de ahora nos referimos siempre a la tetánica.

Esta palabra: antitoxina, tiene mucha garra. Los médicos actuales hemos sido educados en un ambiente donde se nos enseñaba como artículo de fe que el suero de los caballos y de las personas inmunizadas contra el tétanos contenía antitoxina tetánica y a las antitoxinas, desde que fueron descubiertas y bautizadas en 1890, se les atribuyó el poder de fijar y neutralizar las toxinas correspondientes; la antitoxina tetánica gozaba, pues, del poder de destruir, fijar y neutralizar la toxina tetánica. Numerosas experiencias avalaban el dogma y la antitoxina; ya hemos visto que «in vitro» la antitoxina neutralizaba y saturaba a la toxina, y caballos, conejos, cobayos y ratones inmunizados —lo cual era sinónimo de antitoxina circulante— toleraban sin pestañear muchas dosis mínimo mortales de toxina. La palabra antitoxina se constituyó en símbolo y este símbolo ha mentalizado a los médicos y contribuido a mantener el mito del suero antitetánico. Nos gustaría que el término «antitoxina-tetánica» fuera abandonado cuando se refiera a factores contenidos en el suero de animales y personas inmunizadas, porque en estos casos su significado es inexacto, falso y equívoco.

Si en un principio este término tuvo cierta justificación, hoy día, a la luz de los conocimientos que nos brinda la moderna Inmunología, ya no la tiene. No siendo este el momento de explicar pormenorizado el mecanismo y proceso inmunológico desencadenado por la llegada de un antígeno al organismo expondremos someramente el esquema elemental que hoy día se admite, ver figura.



El «estado de inmunidad» depende de un sistema de variables en interacción y en él no existen compartimentos estancos; la respuesta celular y la humoral se dan conjuntamente y en íntima trabazón y vinculadas la una a la otra.

Los primeros y esperanzadores resultados de los trabajos en curso, obtenidos por P. GARCÍA-CALDERÓN, muestran claramente la respuesta linfocitaria en los individuos inmunizados.

Como ya es de sobra conocido, los anticuerpos se identifican como las inmuno-globulinas, proteínas séricas, de las cuales se conocen bastante bien cinco clases —entre ellas la fracción gamma—. Creer que la administración de gamma globulina antitetánica confiere, ella sola, «estado de inmunidad» —aunque efímero— como pretenden los defensores de la inmunidad pasiva, no deja de ser una presunción optimista (por decirlo de una manera amistosa). Es posible que ellos tengan buenas razones teóricas para defender la eficacia de los sueros, pero la evidencia nos pone delante de demasiados fracasos para que continuemos confiando en él; ¿qué cota necesita alcanzar la cifra de casos de tétanos post-sérico para que sus fieles empiecen a dudar del mito?

INMUNIZACIÓN ACTIVO-PASIVA. — RAMON fue el primero en preconizar este método... creemos que por obligación, para que la vacuna llegara de alguna manera a la especie humana. En aquel tiempo la vacuna antitetánica se empleaba, prácticamente, sólo para obtener suero..., gracias a la notable hiperinmunización que producía. Recordemos que ROUX era el superior de RAMON; en el «Institut Pasteur», entonces, el dogma del suero, antitetánico era inmarcesible, inapelable e inatacable de pensamiento, palabra y obra. En aquellas circunstancias y después de los «memorables» trabajos de ROUX, MARTIN, NOCARD, VAILLARD, sobre el suero antitetánico la única manera de que la vacuna llegara a la especie humana era administrarla junto con el suero.

Decía RAMON que los «memorables» trabajos convertían en indiscutible la administración de suero a los heridos no vacunados; pero, que su efecto protector era de corta duración y que para prevenir la aparición de tétanos tardíos era conveniente la administración simultánea de la primera dosis de anatoxina, dosis que debía repetirse a las dos o tres semanas estableciendo así la «vacunación antitetánica de urgencia»,¹⁸ según la siguiente pauta: día 0, el del suceso, suero y vacuna; a los diez días otra inyección de suero —por aquello de que su efecto protector es de corta duración— inyección que podía suprimirse si el riesgo de tétanos no era muy grande; y a los diez días después de la segunda inyección de suero la segunda de vacuna.

También recomendó la administración de vacuna a los tetánicos para dejarles inmunizados. En sus experimentos se dio cuenta perfectamente de que el suero frena la respuesta inmunitaria, tanto la primaria como la secundaria.^{22, 32, 33, 34, 35}

La inyección simultánea de antígeno y anticuerpo puede llegar, incluso, a producir tolerancia para el antígeno; hoy día se sabe que el mecanismo de regulación de la respuesta del sistema inmunitario al antígeno está regulado por un circuito «feed-back», en el cual la producción

de anticuerpos está regulada por el título alcanzado por los propios anticuerpos; en términos cibernéticos diríamos que la respuesta realimenta la entrada del sistema, o que la presencia de anticuerpos es un mecanismo normal de modulación en la producción de los mismos. Estos conceptos se encuentran sólidamente demostrados,³⁶ por los conocimientos de la moderna Inmunología y tienen utilidad práctica, p. ej., para evitar la inmunización de madres Rh negativo que han dado a luz un hijo Rh positivo y en el estudio de los trasplantes y del cáncer; los antisueros cada día adquieren mayor importancia.

La suero-anatoxiterapia preconizada por RAMON debería proscribirse radicalmente, pues frena la respuesta inmunitaria precisamente cuando más falta hace: cuando se padece el tétanos.

La inmuno suero-toxoide profilaxis ya la rechazaron por inadecuada los cirujanos alemanes. Punto 5 de la resolución del LXXIII Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía, Munich, 1956.³⁷

Dicha resolución encierra contradicciones cuando se refiere al uso del suero. Recomienda la sueroprofilaxis en heridas no inmunizados pero al mismo tiempo se lee... 2.b) la inyección de suero no es inocua y pierde su eficacia aun durante el período de peligro; 2.c) no existen normas para la indicación de la sueroprofilaxis.

En cambio, vieron con toda claridad, cuatro cosas:

- 1.^a que una lucha eficaz contra el tétanos sólo es posible mediante una amplia profilaxis previsor, ya que, únicamente, la inmunización activa de toda la población elimina el problema tetánico;
- 2.^a que esta vacunación sólo puede lograrse con el concurso de las Autoridades y de los Órganos Legislativos;
- 3.^a que la sueroprofilaxis cada día será más cara y que la inmunización activa es más barata que la totalidad de las medidas hasta ahora dirigidas contra el tétanos, y
- 4.^a que no se pueden pedir responsabilidades al médico de las defunciones que exige una de las enfermedades más horribles y que tampoco se le puede exigir que sea él sólo quien aguante la preocupación de la prevención del tétanos en los heridos... «Rechazamos enérgicamente que la omisión de una de las medidas habituales, pero no seguras en el caso aislado, se considere como infracción del deber médico o que se sancione judicialmente.»

ASPECTOS MÉDICO-PRÁCTICO-LEGALES. — Los cirujanos alemanes los afrontaron sin escrúpulos; en España todavía no se ha hecho y esta es una de las razones que mantienen pujante y vigoroso, potente y po-

deroso al mito del suero antitetánico. Muchos médicos administran sueros porque imaginan que serían perseguidos por la Ley si alguno de sus pacientes contrajera un tétanos y él hubiera omitido el suero; este es un miedo infundado, no creemos que existan textos legales y a la luz de los conocimientos actuales el suero ha perdido carisma; ahora sabemos más cosas de los sueros que antes y conocemos mejor los mecanismos inmunológicos, hoy día no se pueden pedir responsabilidades a un médico porque ha prescindido del suero y no ha olvidado el tratamiento correcto de la herida: el suero merece ya muy poca confianza y se mantiene en parte porque el médico no quiere buscarse conflictos.

En el estado actual del conocimiento, el médico que trata correctamente una herida y en vez de suero administra una dosis de vacuna ha hecho bien lo que tenía que hacer, aunque se trate de un herido no inmunizado.

¿En virtud de qué razones, argumentos y reglamentos se puede condenar la actuación de ese médico si uno de sus pacientes contrae un tétanos?; ¿estamos seguros de que aquel tétanos no hubiera aparecido si se le hubiera aplicado el suero?; pues, ¿no son innumerables los casos de tétanos después del suero?; ¿cómo se puede en conciencia y con el espíritu sereno condenar la acción de ese colega si la acción preventiva del suero se ha demostrado tan dudosa? ¿Quién perseguiría a ese médico?, solamente los obcecados y obstinados creyentes en el mito del suero antitetánico.

Si se lograra hacer desaparecer este prejuicio de que el suero es obligatorio bajo pena de expediente, los médicos vacunarían mucho más; substituirían el suero por la vacuna en los heridos con el consiguiente aumento de la población inmunizada. Y... Ya lo dice el refrán: «español vacunado, español inmunizado».

LA VACUNACIÓN ANTITETÁNICA. — Consiste en la administración de tres dosis de anatoxina: una hoy, la segunda a las cuatro semanas y la tercera, la de recuerdo al cabo de un año; revacunación: una dosis después de los 5 años y antes de los 10.

La vacunación de todos los españoles al nacer debería ser obligatoria y deberían ser obligatorias las revacunaciones entre los 5 y 7 años y en el momento de obtener el Documento Nacional de Identidad, a los 16 años. Una manera de controlar la revacunación de todos los españoles sería la de exigir una dosis de recuerdo cuando se renovara el D. N. I. a los 25, 35, 45, 55, 65, 75 y 85 años. Todas las mujeres embarazadas no vacunadas deberían vacunarse y recibir una dosis de recuerdo al 7.º - 8.º mes de cada nuevo embarazo.

La vacuna antitetánica es inocua, segura y duradera. La prueba la dio durante la Segunda Guerra Mundial en los ejércitos aliados.

Ante una duda cualquiera —por el motivo que sea— en cualquier ocasión, cualquier herido debería recibir una dosis de vacuna. La sustitución de la sueroterapia por la vacunación ya fue preconizada en La Habana en 1935.³⁸

Los resultados de la vacunación antitetánica, durante la Segunda Guerra Mundial, fueron espectaculares en los ejércitos aliados; colmaron las más optimistas esperanzas de nuestro veterinario, el cual no perdió la ocasión de airear en numerosas publicaciones el éxito de su anatoxina. El trabajo que mejor presenta la victoria de la vacunación es el de LONG y SARTWELL en el US Army.³⁹ La profilaxis antitetánica en el ejército americano hasta 1941 consistió en la administración de suero antitetánico; pero antes de entrar en la guerra se vacunó, prácticamente, a todo el personal según el método clásico: con tres dosis, una hoy, otra a las tres semanas y una de recuerdo al año, que llaman «de rutina». Además, cualquier herido, recibía una dosis «de emergencia», en el momento del suceso. Sobre unos diez millones de movilizados tuvieron 2.734.819 heridos, 12 de los cuales presentaron la complicación tetánica y murieron 5. De los 12 uno solo fue herido en el campo de batalla el 27 de agosto de 1944.

De los 12, 6 no estaban vacunados; otros 2 estaban vacunados pero no recibieron la dosis de emergencia y los otros cuatro habían recibido todas las dosis.

Los autores incluyen también las cifras de la 1.^a guerra y del período de entre guerras: 1.^a guerra, heridos 523.158, tétanos 70; entre guerras, 580.283 heridos y 14 casos de tétanos. En el mismo teatro de la guerra, p. ej.: las Islas Marshall, los japoneses —no estaban vacunados— tuvieron 26 casos de tétanos en un grupo de 550 prisioneros heridos. En la batalla de Normandía los alemanes del ejército de tierra, que tampoco estaban vacunados, tuvieron 80 casos de tétanos por ninguno de los aliados. Es muy significativo el hecho de que en la Luftwaffe alemana —cuyo personal estaba vacunado— no se dieran casos de tétanos.

Los datos aportados por los autores demuestran la eficacia de la inmunización activa y la pobre limitación de la pasiva.

A este respecto es interesante comentar la experiencia del ejército inglés.⁴⁰ Los ingleses empezaron a vacunar en 1938; su método se diferenciaba del americano sobre todo en la conducta que observaban a continuación de una herida. Los americanos administraban una dosis de vacuna, la dosis de «emergencia» y los ingleses también; pero además, los ingleses «antes» de dicha dosis administraban 3.000 UI de suero antitetánico. Tuvieron 53 casos de tétanos.

Maravilla y aturde el poder del mito del suero que llega a hacer tomar una decisión tan paradójica y contradictoria: «suero hasta en los heridos vacunados...»

PROPOSICIONES. — *Primera*: todas las personas no vacunadas, sin importar la edad, deberían vacunarse con tres dosis: una hoy, otra dentro de un mes y la tercera al cabo del año. La primera revacunación, una dosis, a los 5 años. La segunda revacunación, y posteriores, una dosis cada 10 años.

Segunda: en los heridos vacunados con seguridad, recientemente y con tres dosis: nada. En caso de duda, conflicto, inquietud o incertidumbre y de no saber qué hacer adminístrese una dosis de vacuna, llamada de «tranquilidad».

Tercera: en los heridos no vacunados y en aquellos otros cuya vacunación es dudosa, incierta o incompleta *iniciése* la vacunación.

Cuarta: Cuando se observase el primer síntoma cierto o dudoso de tétanos adminístrense con la mayor diligencia dos dosis de vacuna, distribuidas en cuatro inyecciones y aplicadas en las proximidades de las regiones inguinales y axiales, y diríjase al enfermo a la Unidad de Cuidados Intensivos más próxima.

Estas cuatro proposiciones se encierran en cuatro palabras:

«SUERO, NO — VACUNA, SÍ».

*Sociedad Catalana de Cirugía.
Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares.
Centro Quirúrgico Municipal de Urgencia.
Barcelona.*

BIBLIOGRAFÍA

1. ROUX, YERSIN: Contribution a l'étude de la diphtérie. Ann. I. Pasteur, 12, 629, 1888.
2. ROUX, MARTIN, CHAILLOU: Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. Ann. I. Pasteur, 8, 640, 1894.
3. RAMON: Des anatoxines et des vaccinations anatoxiques. Rev. Immun., 6, 253, 1953.
4. RAMON: Sur l'association de l'aldehyde formique et de la chaleur, etc., Rev. d'Immun., 3-4, 176, 1946.
5. RAMON: La floculation dans les melanges de toxine et de sérum antidiphtérique. Ann. Inst. Pasteur, 12, 1.001, 1923.
6. RAMON: Floculation dans un melange neutre de toxine-antitoxine diphtérique. Soc. Biologie, 86, 611, 1922.
7. SCHMIDT, S.: Toxines et antitoxines. Ann. Inst. Pasteur, 45, 337, 1930.
8. RAMON: La méthode de floculation. Rev. Immun., 2, 65, 1940.
9. RAMON: Pouvoir floculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique. Soc. Biol., 89, 2, 1923.
10. RAMON: Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique. Acad. Sciences, 177, 1.338, 1923.
11. RAMON: Sur la production des antitoxines. Academ. Scien., 181, 157, 1925.

12. RAMON: Des Anatoxines. Acad. Sciences, 178, 1.436, 1924.
13. RAMON: Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général. Ann. Inst. Pasteur, 39, 1, 1925.
14. RAMON, ZOELLER: De la valeur antigène de l'anatoxine tétanique chez l'homme. Acad. Scien., 182, 245, 1926.
15. RAMON: Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques. Ann. I. Pasteur, 1, 1, 1924.
16. RAMON: Sur le contrôle et la mesure des propriétés de l'anatoxine diphtérique. Bull. Acad. Méd., 93, 373, 1925.
17. RAMON, DESCOMBEY: Sur l'appréciation de la valeur antigène de la toxine et de l'anatoxine tétaniques par la méthode de la floculation. Soc. Biol., 95, 434, 1926.
18. RAMON, ZOELLER: L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tétanos. Ann. I. Pasteur, 8, 803, 1927.
19. RAMON: Sur la production de l'antitoxine tétanique. Acad. Sciences, 191, 1.393, 1930.
20. RAMON: Le tétanos et la vaccination au moyen de l'anatoxine tétanique. Resultats. Rev. Actualité Médica, 1, 1955.
21. RAMON: Id. id. Rev. Path. Sen. Physiol. Clinique, 675, 263, 1956.
22. RAMON, LAFAILLE: Sur l'immunisation antitétanique. Soc. Biol., 93, 582, 1925.
23. D'ANTONA, D.: La vaccination contre le tétanos. Rev. Immun., 1, 1, 1952.
24. COMAMALA, A. y Col.: Revisión y actualización de la profilaxis antitétánica. Barcelona Quirúrgica, 5, 466, 1972.
- COMAMALA, A. y Col.: An. Med. Acad. Ciencias Méd. Barcelona, 2, 180, 1973.
25. RAMON: L'anatoxine tétanique et les nouvelles méthodes de lutte contre le tétanos. Bull. Acad. Méd., 16, 609, 1939.
- RAMON: Les nouvelles méthodes spécifiques de lutte contre le tétanos. La Presse Médicale, n.º 44 y 49, 1939.
- RAMON: Les nouvelles Mouvement Sanitaire, 192, 1940; publicado mayo 1941.
26. LEBASQUE, J. M.: Bull. Acad. Vét. France, 8, 357, 1935.
27. BAUCHET: Bull. Soc. Scien. Vét. Lyon, 39, 207, 1936.
28. MONNIER, A. J., LEBASQUE, J. M.: Rev. Immun., 4, 405, 1938.
29. COMAMALA, A.: La actualidad en el tratamiento del tétanos. Revista Iby, julio 73, n.º extraordinario, Biol., 126, 1.103, 1937.
- COMAMALA, A.: Sesión Científica del 15 dic. 1972. Centro Quirúrgico Municipal de Urgencia. Barcelona.
30. PERMIN, C.: Expérimentelle und Klinische untersuchungen uber die Pathogenese und Therapie des Starrkrampfes. Mitteil. Grenzgebieten der Med. und Chirurg., 27, 1, 1913.
31. FRIEDMANN, V., ZUGER, B., HOLLANDER, A.: Investigations on the Pathogenesis of tetanus. Passive immunity against toxin introduced by various routes. Journ. of Imm., 36, 473, 1939.
32. RAMON, RICHOU, MACCOLINI: L'immunité conférée dans différentes conditions. Soc.
33. RAMON, RICHOU, KOURILSKY: Essais de séro-vaccination antitétanique. Soc. Méd. Hôp. Paris, 25, 1.287, 1938.
34. RAMON, RICHOU, KOURILSKY: Sur la séro-vaccination anatoxique et sur la séro anatoxithérapie tétanique, Soc. Méd. Hôp., Paris, 25, 1.442, 1938.
35. RAMON, RICHOU, KOURILSKY: Recherches immunologiques sur la séro-anatoxithérapie. Rev. Immun., 5, 432, 1939.
36. Immunological tolerance: Maurice Landy, Wernes Braun. Proceedings International conference, at Brook Lodge, Augusta, Sep., 1968. Ed. Academic Press. N. Y., 1969.
37. MÖRL, F.: Aktuelle Fragen der Tetanusbekämpfung. Zeitschrift für ärztli. Fortbildung, 13, 535, 1956.
38. CURBELO HERNÁNDEZ, A. y Col.: Rev. Parasit. Clin. Habana, 1, 196, 1935.
39. LONG, A. P., SARTWELL, P. E.: Tetanus in de US Army in World War II. Bull. US Army Med. Dep., 4, 371, 1947.
40. BOYD, J. S. K.: Tetanus in de The African and European Theaters of War, 1939-1945. Lancet, 1, 113, 1946.