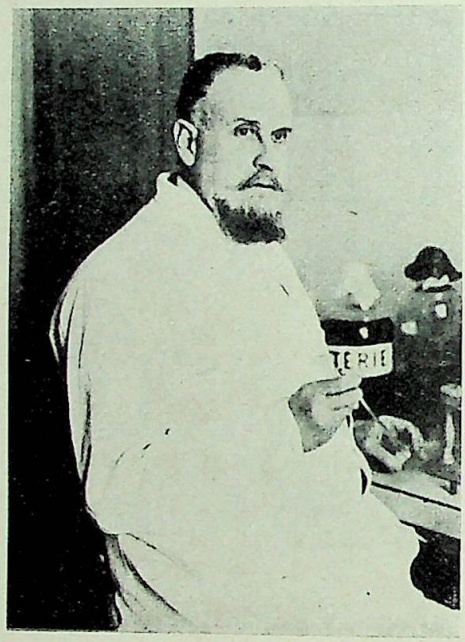

Prof. G. Ramon.

REVISTA DE MEDICINA VETERINARIA

ORGANO OFICIAL

DE LA

SOCIEDAD DE MEDICINA VETERINARIA DEL URUGUAY

Redactor responsable: **Dr. Hebert Trenchi.**— Yí 1389, Ap. 6.

Comisión de redacción: Dres. **Nelson Magallanes, Hebert Trenchi, Luis Tórtora y Ruben Lombardo.**

Colaboradores: **Dres. Julio César Piñón, Dino Escuder, Joaquín de Freitas Biglieri, Adhemar Bagnasco, Juan A. Rodríguez García, Bernardo Epstein, Juan Carballo Pou, Hugo González Marini, Rafael Vega y Sres. Luciano Debut y Hugo José Ferrando.**

Tomo IV. Año XXIV • Montevideo, Setiembre-Diciembre, 1949 • Nos. 47 y 48

A propósito de la designación del Profesor GASTÓN RAMON en calidad de Director de la Oficina Internacional de Epizootias *

Al iniciar la Sesión de la Oficina Internacional de Epizootias que se desarrolló del 16 al 21 de mayo de 1949, los Delegados de los países participantes designaron unánimemente como Director de la Oficina al Prof. Ramon, Miembro del Instituto y Director Honorario del Instituto Pasteur, en reemplazo del profesor Leclainche, nombrado Director Honorario.

Nacido el 30 de setiembre de 1886 en una pequeña villa de Borgoña, después de sólidos estudios secundarios en el Liceo de Sens (en el Departamento de Yona), Gastón Ramon ingresa a la Escuela Veterinaria de Alfort de la que sale diplomado en 1910.

Es en el curso de sus cuatro años de estudios en esta Escuela que él comienza a interesarse en los trabajos de laboratorio. Las prácticas que cumplió durante esta escolaridad, —de un bienio cada una—, primero en el Servicio de Química, luego en el de Enfermedades Contagiosas, que habían ilustrado Edmond Nocard y Henri Vallée, explican, en cierto modo, su inclinación a las investigaciones que emprendió posteriormente.

---

* La Revista de la Sociedad de M. Veterinaria del Uruguay rinde homenaje al Prof G. Ramon, nuevo Director de la Oficina Internacional de Epizootias, dando cabida en sus páginas al presente artículo del Prof. G. Flückiger, que ha llegado hasta nosotros —en su redacción original— por gentil mediación del doctor C. Freire Muñoz, a quien la Comisión de Redacción expresa su agradecimiento.

Nunca ha seguido un curso de enseñanza especial de Microbiología ni de Inmunología teórica o práctica, ni frecuentó un hospital.

Su formación es únicamente veterinaria. Es la enseñanza dispensada en Alfort la que ha desarrollado en él el sentido de la observación y la que le ha dado el gusto de la experimentación.

Algunos meses después de su salida de la Escuela Veterinaria (1910), fué introducido por su Maestro, Henri Vallée, cerca del Prof. Roux, quien quiso agregarlo a la Casa de Pasteur, cuyos destinos presidía con tanta ciencia y autoridad. Fué entonces afectado en su calidad de veterinario al "Servicio de producción de sueros, en Garches", no para dedicarse a investigaciones experimentales —tal como era su deseo y ambición— sino para cumplir una labor estrictamente práctica.

De hecho, durante cerca de diez años (1911-1920) y en particular durante la primera guerra mundial, sus ocupaciones estuvieron limitadas a la inmunización y a la hiperinmunización de millares de caballos y a la recolección, en esos animales, de decenas de miles de litros de sueros antitetánico, antidiftérico, antidisentérico, etc. Es cumpliendo este trabajo regular que él ha podido hacer numerosas observaciones, aprovechadas más tarde cuando le fué posible experimentar.

A partir de 1915, en el curso de conversaciones demasiado raras para su gusto, él había podido oír al Prof. Roux cuando evocaba su estudio fundamental con Yersin acerca de la difteria y de la toxina diftérica (1888), sus memorables ensayos sobre la seroterapia antidiftérica, sus experiencias con Vaillard, con Borrel sobre el tétanos, etc. Pudo recoger así numerosas sugestiones y consejos, que registraba en su memoria con la esperanza de utilizarlos oportunamente.

Al mismo tiempo se compenetraba de los trabajos inmortales de Pasteur y de las publicaciones de veterinarios célebres, como Chauveau, Toussaint, Galtier, Henri Bouley, Nocard, Leclainche, etc., algunos de los cuales pueden ser colocados en la primera fila de los precursores, émulos del genial fundador de la Microbiología, mientras que los otros fueron los apóstoles y los celosos propagadores de su doctrina.

Las sugestiones y consejos de Roux, y las lecturas científicas, aumentaban así los conocimientos que él se esforzaba en adquirir, solo y sin guía, en Garches, en los escasos ocios que le dejaba su trabajo práctico.

De este modo hizo su preparación para la experimentación que, a partir de 1920, emprendió en un pequeño local que no tenía de laboratorio más que el nombre, sin otro material o aparato que algunos tubos de ensayo y algunas pipetas.

La obra experimental de G. Ramon está basada en tres descubrimientos principales cumplidos en el espacio de apenas cuatro años, de 1922 a 1925.

1. **El fenómeno de la floculación** en las mezclas de toxinas microbianas y de sus antitoxinas respectivas.

II. **El principio de las anatoxinas y de las vacunaciones anatóxicas.**
III. **El principio de las substancias adyuvantes y estimulantes de la inmunidad.**

I. **El fenómeno de la floculación**, que G. Ramon puso en evidencia en 1922, le permitió en seguida establecer técnicas de titulación **in vitro** de toxinas microbianas (modificadas o no) y de sueros tales como los sueros antidiftérico y antitetánico.

El **método de la floculación** se convirtió rápidamente en un método general de investigación inmunológica que en el curso de los años se ha revelado más y más precioso. Es universalmente empleado en el campo experimental y en el terreno práctico, en particular para el dosaje de la antitoxina en los sueros antitóxicos y para la determinación del valor antígeno intrínseco de las toxinas y anatoxinas.

II. Es precisamente gracias al fenómeno de la floculación que G. Ramon ha sido conducido al descubrimiento del **principio de las anatoxinas**. En 1923, en una nota a la Academia de Ciencias de París, presentada en su nombre por Emile Roux, estableció que una toxina diftérica cuya nocividad es completamente abolida, bajo la influencia combinada del formol y del calor, pero cuya aptitud de flocular en presencia del suero antitóxico diftérico no ha variado considerablemente, puede engendrar una inmunidad de alto valor. Precisaba que esta "anatoxina" encuentra naturalmente su empleo en la inmunización y la hiperinmunización de los animales. Además, en razón de su inocuidad y del grado muy elevado de inmunidad que ella confiere, parece igualmente muy indicada para la vacunación antidiftérica del niño.

En esa misma nota, Ramon indicaba que el mismo proceso de transformación que permite obtener la anatoxina diftérica es aplicable a otras toxinas microbianas, por ejemplo a la toxina tetánica, que tratada a su vez por el formol y el calor da nacimiento a la **anatoxina tetánica.**

Poco tiempo después (1924), en otra comunicación a la Academia de Ciencias mostraba que tóxicos de origen animal, —como por ejemplo los venenos—, y toxalbúminas vegetales, —tales como la ricina o la abrina—, pueden, como las toxinas microbianas y por el mismo procedimiento, ser hechas inofensivas, aunque conservando íntegramente sus propiedades antígenas; ellas son transformadas así en **anavenenos, anarricina,** etc.

Siguiendo una técnica análoga, había preparado sucesivamente: las **anatoxinas de la gangrena gaseosa,** la **anatoxina botulínica,** la **anatoxina disentérica,** la **anatoxina estafilocócica,** la **anatoxina del bacilo de Preisz-Nocard.** etc.

III. Por la misma época (1925), G. Ramon, como consecuencia de observaciones realizadas en los caballos productores de suero hacía conocer en dos comunicaciones a la Academia de Francia, que substancias inmunológicamente inertes, tales como la tapioca, inyectadas a los animales en combinación con la anatoxina diftérica o con la anatoxina tetánica permiten obtener una inmunidad y una producción de antitoxina mucho más elevada que si las anatoxinas son inyectadas solas. Este es **el principio de las substancias adyuvantes y estimulantes de la inmunidad** que ha tomado con el correr de los años un desarrollo cada vez más importante y ha dado lugar especialmente a la con-

cepción y a la realización del método de las **vacunas asociadas o combinadas**, el que ha contribuído a arruinar la teoría de la concurrencia de los antígenos y facilitado grandemente, por otra parte, la práctica de las vacunaciones.

A partir de las anatoxinas, G. Ramon ha establecido procedimientos de inmunización de los cuales éstos son los principales:

La **vacunación antidiftérica**, que se difundió rápidamente en todo el mundo. Habiendo sido concluyentes los primeros resultados obtenidos, confirmados por la Conferencia Internacional de Londres (1931), la vacunación por medio de la anatoxina diftérica se generalizó. Ella se hizo sucesivamente obligatoria en Francia, Hungría, Rumania, en varios cantones suizos, en la U.R.S.S., Egipto, España, Italia, Noruega, República Argentina y Japón. En otros países, especialmente en Alemania, Inglaterra, Bélgica, Dinamarca, Suecia, Yugoeslavia, Estados Unidos, Canadá, etc., ella es recomendada por las autoridades sanitarias y sistemáticamente practicada.

Donde la vacunación antidiftérica ha sido puesta en práctica convenientemente ha dado lugar en los vacunados a una disminución considerable de la morbilidad y de la mortalidad, tornándose esta última, casi nula. Así, en Nueva York, donde una elevada proporción de los niños eran vacunados desde 1932, el índice medio anual de la mortalidad diftérica para 100.000 niños de menos de 15 años que era de 86,4 para el período 1910-1919 y de 42,2 hasta 1929 **cayó bruscamente**, bajo el efecto de la vacunación, de más en más generalizada, a 6,3 en 1934 y a 0,4 en 1944. Mientras que en Nueva York había, antes de 1920, una media de 15.000 casos de difteria y de 1.300 muertos, en 1948 se registraron sólo 150 casos y 6 muertes. En Escocia, 700.000 niños fueron vacunados en 1941-1942, es decir el 65 % de la población infantil; hubo allí, durante esos dos años, 794 muertes entre los no vacunados y 13 solamente entre los vacunados. Resultados del mismo orden han sido obtenidos en distintos países: Canadá, Francia, Dinamarca, etc.

La **vacunación antitetánica** fué empleada primero con éxito en la caballería del ejército francés (a partir de 1929). En 1936 se hizo obligatoria para todos los militares de las tropas francesas. En vísperas de la segunda guerra mundial fué sistemáticamente practicada en el ejército inglés y en el canadiense, haciéndose luego obligatoria en el ejército americano. Hoy puede decirse que la vacunación por la anatoxina tetánica prácticamente ha hecho desaparecer el tétanos de los ejércitos aliados: hubo en total una docena de casos de tétanos —de los cuales sólo seis entre los vacunados—, en el ejército americano. Todos los autores están de acuerdo en alabar los méritos de este método de vacunación y en declarar que fué la más bella revelación de la guerra en materia de medicina preventiva.

Las **vacunaciones asociadas**, que asocian las vacunaciones anatóxicas a la vacunación antitífica, anti-tos convulsa, etc., que después de haber sido empleadas primeramente en Francia están en vías de generalización en todo el mundo y más particularmente en los Estados Unidos.

Las **técnicas de producción de los sueros antitóxicos**, que han permitido, gracias a las anatoxinas y a la puesta en práctica del principio de las substancias adyuvantes y estimulantes de la inmunidad, hiperinmunizar rápidamente los animales y obtener sueros terapéuticos de valor hasta ahora desconocido.

La **anatoxiterapia estafilocóccica**, ampliamente empleada tanto en el hombre como en el animal en el tratamiento de las afecciones externas debidas al estafilococo.

Las investigaciones iniciales de G. Ramon, y sus primeros resultados, que demostraban todo el interés del principio de las anatoxinas en la inmunidad, dieron alas de inmediato, en Francia y en el extranjero, a gran número de ensayos destinados a estudiar la acción simultánea del formol y del calor sobre los antígenos más variados. El principio de la transformación de las toxinas en anatoxinas debía ser aplicado, por analogía, a la obtención de vacunas **anatóxicas** y **anavirulentas**, anavacunas, vacunas todas inactivadas que se oponen por su naturaleza, por sus caracteres, a los virus-vacunas del tipo jenneriano y pasteuriano, que son "vivos" y de virulencia solamente atenuada pero no destruída.

Así fueron preparadas y utilizadas en la práctica las vacunas anatóxicas contra el **carbunclo sintomático de los bovinos**, contra ciertas formas de **gangrena gaseosa**, las **anaendotoxinas** de los bacilos tíficos y paratíficos, la **anavacuna contra la tos convulsa**, la **anavacuna contra el cólera**, las **anavacunas contra las brucelosis animales**, **contra el carbunclo**, **contra el mal rojo**, etc.

La profilaxia específica de diferentes enfermedades debidas a **ultravirus** debía también aprovecharse ampliamente del principio de las anatoxinas y de las vacunas antivirulentas. Este principio fué, en efecto, aplicado sucesivamente a la obtención de nuevas **vacunas inactivadas** partiendo de los ultravirus.

La vacuna **antirrábica anavirulenta** utilizada en Algeria, Japón, etc. para la prevención de la rabia en el perro y en diversos países para el tratamiento de la rabia en el hombre, después de la mordedura, en sustitución del virus-vacuna pasteuriano.

La **vacuna antiaftosa** (de Schmidt-Waldmann), las vacunas contra la **meningo-encéfalo-mielitis de los equinos**, contra la **peste bovina**, contra la **peste porcina**.

La vacuna contra el **tifus epidémico**, etc., etc.

Desde hace algunos años, en Estados Unidos y en otras partes se prosiguen investigaciones para aplicar el principio de las vacunas anavirulentas a la inmunización contra la **gripe**, contra las **paratoditis**, contra la **poliomielitis**, etc. El mismo G. Ramon emprende actualmente ensayos para obtener, siempre según aquel principio, una vacuna antivariólica con el fin de hacer menos frecuente y de hacer desaparecer totalmente, si ello fuera posible, los accidentes de encefalitis, de vacuna generalizada que se observan desde hace algún tiempo con recrudecencia aumentada, luego de la vacunación practicada por medio de la vacuna de Jenner.

En resumen, **además de su importancia económica, que resulta de su empleo en la protección de los animales domésticos y especialmente del ganado contra diversas afecciones muy mortíferas** (tétanos, carbunclo sintomático, gangrena gaseosa, etc.) **y contra epizootias que constituyen verdaderos flagelos** (fiebre aftosa, peste bovina, encéfalo-mielitis, etc.), **los métodos de inmunización basados en el principio de las anatoxinas y de las vacunas anavirulentas**, que difieren esencialmente de los métodos Jenneriano y Pasteuriano y que los completan con gran amplitud, **han extendido considerablemente el dominio de la inmunología aplicada**, en el hombre, a la profilaxia de numerosas infecciones y en ciertos casos a su tratamiento (difteria, tétanos, botulismo, estafilococcias,

tifus exantemático, gripe, etc.); **ellos han preservado desde hace veinte años y preservan cada día a un número considerable de seres humanos, de la enfermedad y de la muerte.** Se puede estimar en varios cientos de millones el número de individuos protegidos de ese modo, en todo el mundo, por los procedimientos y trabajos de G. Ramon.

Tales son, muy rápidamente bosquejados, los progresos alcanzados en inmunología aplicada que han tenido su punto de partida en la Nota de G. Ramon, del 10 de diciembre de 1923, haciendo conocer la anatoxina diftérica y estableciendo el principio de las anatoxinas.

Se deben, además, a G. Ramon trabajos importantes sobre el **perfeccionamiento de las técnicas de preparación de las toxinas y por tanto de las anatoxinas**, sobre la **inmunidad en general** y especialmente sobre la **inmunidad antitóxica natural o adquirida.** Estos trabajos han dado vuelo a un gran número de investigaciones que han tenido como resultado preciosos descubrimientos.

En el curso de estos últimos años y pese a dificultades de todo orden, G. Ramon ha continuado sus investigaciones estudiando, por ejemplo, los **fermentos**, los **anafermentos**, los **antifermentos.** Ha orientado recientemente sus investigaciones sobre el **antagonismo microbiano** y más particularmente sobre lo que ha llamado **complejos antagónicos.**

G. Ramon ha publicado hasta ahora más de 600 notas, memorias, artículos científicos, lo que da idea de su labor. Ha fundado y dirige desde hace 15 años la "Revista de Inmunología".

Después de haber sido sucesivamente Jefe de Laboratorio, Jefe de Servicio, Sub-Director y luego Director del Instituto Pasteur, G. Ramon posee en la actualidad el título honorífico de Director Honorario del Instituto Pasteur.

Es miembro del Instituto (Academia de Ciencias), de la Academia de Medicina, de la Academia de Cirugía y de la Academia Veterinaria de Francia. Es, además, Miembro de numerosas Academias o Sociedades Científicas extranjeras, Doctor Honoris Causa de varias Universidades extranjeras.

En conclusión: **notable del punto de vista científico, por su originalidad, por su continuidad, por su fecundidad, la obra realizada por G. Ramon en el curso de estos 25 últimos años es humanitaria en grado máximo; en efecto, suministrando nuevos medios de prevención y de lucha contra las enfermedades infecciosas, humanas y animales, ella contribuye plenamente al bienestar de la humanidad.**

Tal es el sabio veterinario a quien le acaba de ser confiada la Dirección de la Oficina Internacional de Epizootias. Nosotros le felicitamos vivamente y formulamos nuestros mejores votos por un éxito pleno en su nuevo cargo.

Flückiger.