

CAPÍTULO XXI

Fermentos oxidantes en algunas sustancias medicamentosas. — Toxina tifoide soluble. — Venenos cardiacos; su acción. — *Bacterium coli* y bacilo de Eberth; nueva función química común á ambos. — Anaerobios; su importancia en la patología humana. — Toxina diftérica en la formación de las falsas membranas.

BIBLIOGRAFÍA. Richet: *Diction de Physiol.* — Heidenhain: *Trait. du method. de l'Anat. microscop.* — Bonnier: *Soc. d'Otol de Paris.* — Minkowski: *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.* — Disse: *Anat. Heft. de Merkel et Bonnet.*

Fermentos oxidantes en algunas sustancias medicamentosas. — M. Bourquelot, en un trabajo recientemente publicado, hace notar que los médicos y farmacéuticos, al asociar varias sustancias medicamentosas, deben preocuparse de la presencia posible en estas materias, de sustancias oxidantes, las cuales pueden determinar poco á poco alteraciones importantes en la mezcla.

En comprobación de la exactitud de estas observaciones, el autor cita algunos hechos que vamos á reproducir sumariamente:

Si á una disolución de creosota en el agua se le añade otra solución de goma arábica, la mezcla límpida en un principio, no tarda en enturbiarse, y pronto se forma un precipitado amarillo rojizo.

La producción de este precipitado se explica fácilmente. La creosota contiene entre otros principios el gayacol y el creosol, compuestos que se oxidan bajo la influencia de los fermentos oxidantes, dando el primero un precipitado rojo granada, y el segundo un precipitado amarillo sucio. La goma arábica ordinaria contiene un fermento oxidante, y los dos precipitados se forman lentamente en presencia del aire, constituyendo por su mezcla el precipitado amarillo rojizo en cuestión. La goma y el agua creosotada son por consiguiente incompatibles, y hay que abstenerse de asociarlas.

El autor cita muchos ejemplos análogos, y cree que esta cuestión merece ser estudiada metódicamente. Al efecto, establece los dos puntos siguientes:

1.º Cuáles son los medicamentos que contienen sustancias oxidantes;

2.º Cuáles son los que contienen materias oxidables por las primeras.

En cuanto á los primeros, sólo se ocupa de las gomas ordinarias y de las gomo-resinas de las terebintáceas.

En cuanto á las gomas, es sabido que las gomas arábicas y la del Senegal contienen una substancia oxidante. El color azul de la tintura de resina de gayaco por la goma se encuentra ya indicado en los antiguos tratados de farmacia como característico de la última. Se ha comprobado que el fenómeno se realiza no solamente en las gomas del comercio, sino también en las gomas más raras de procedencia cierta, como la goma dura de Kartoum y la goma de Gezireh. El autor ha ensayado la acción de la goma del Senegal sobre cierto número de fenoles y derivados fenólicos. Además de los compuestos que han sido ya indicados como oxidados por esta goma, pueden citarse el acetilgayacol, la metilanilina, el naftol α , la naftilamina α , y aunque en un grado débil, el fenol.

Diversas propiedades de las gomo-resinas de las terebintáceas como la mirra, el incienso, etc., han obligado á M. Bourquelot á estudiarlas con más atención. Si se diluye polvo de mirra en el agua y si al cabo de algunos minutos se añade al líquido lechoso tintura de resina de gayaco, se ve que se produce inmediatamente una coloración azul. De igual manera si se añade gayacol, se forma poco á poco un precipitado rojo granada.

Con el creosol se obtiene un precipitado amarillo rojizo, y con el naftol una coloración y un precipitado azul malva, cuyas reacciones demuestran todas ellas la existencia de un fermento oxidante.

Se sabe que la mirra se compone de una parte soluble en el alcohol (resina) y de una parte insoluble en este vehículo, pero soluble en el agua (goma). Es importante investigar á cuál de estas dos partes conviene referir las reacciones oxidantes que hemos señalado. Para aislar la parte gomosa se agota primeramente el polvo de mirra por el alcohol á 90°. El residuo se deseca y después se trata por el agua. La solución acuosa filtrada es precipitada enseguida por el alcohol á 95°, después de lo cual el precipitado lavado con el alcohol se deseca en el secador de ácido sulfúrico. El producto así obtenido es casi blanco y posee todas las propiedades oxidantes de la mirra, mientras que la tintura alcohólica no tiene acción sobre la tintura de gayaco. Por consiguiente, la substancia oxidante forma parte de la goma soluble en el agua.

Para completar estas investigaciones, el autor ha ensayado la acción de la goma del Senegal sobre diferentes medicamentos galénicos, y en particular sobre los extractos y sobre ciertas infusiones, y esto comparativamente con la acción de una solución de fermentos oxidantes de los hongos. Se puede decir que la mayor parte de los extractos y de las soluciones astringentes, experimentan modificaciones perceptibles á la simple vista bajo la influencia de una disolución de goma.

Como ejemplo, puede tomarse el extracto hidroalcohólico de quina amarilla. Los ensayos se han hecho con una solución acuosa filtrada al 5 por 100 de este extracto.

Si á esta solución se le añade un volumen igual de agua, se obtiene un líquido amarillo claro. Si se le añade un volumen igual de una maceración de *R. delica*, se produce poco á poco un voluminoso precipitado obscuro. Con la goma no se formó precipitado, pero el líquido límpido toma en pocas horas una coloración gris oscura que tira al rojo. Es probable que á una reacción análoga deba atribuirse la coloración de la goma marrón.

Este hecho, observado igualmente con la materia verde de la digital, es curioso en cuanto demuestra que el fermento oxidante de los hongos interviene ciertamente en la desaparición ó la modificación del color verde de las hojas invadidas por estos vegetales.

Toxina tifoide soluble. — Chantemesse y Widal han dado á conocer sus ensayos de vacunación animal contra el virus de la fiebre tifoidea por medio de cultivos vivos ó muertos del bacilo tífico. El suero de estos animales posee propiedades preventivas contra la infección por el bacilo de Eberth, pero está desprovisto de poder antitóxico capaz de oponerse á los fenómenos de intoxicación que presentan los enfermos atacados de fiebre tifoidea.

Para obtener la antitoxina tifoide, es preciso poseer antes la toxina soluble, esto es, una substancia cuyos efectos se presenten en el hombre desde el principio de la fiebre tifoidea, y que, circulando en el organismo, provoque las perturbaciones nerviosas, la fiebre, la diarrea, etc. Desgraciadamente la toxina tifoide no aparece en nuestros caldos habituales, en los cuales se manifiesta en tan pequeña cantidad, que no puede ser utilizada. Después de tanteos se ha podido preparar un medio de cultivo, en el cual se ha obtenido esta toxina soluble. Al efecto se ha partido de una experiencia en la cual el bacilo tífico inoculado á los animales conservaba sus últimos vestigios de vitalidad en la médula de los huesos.

El medio utilizado es una maceración en frío del bazo y de la médula de los huesos, añadiendo una pequeña cantidad de sangre humana desfibrinada, la cual favorece mucho la rapidez del cultivo. Este líquido estéril es sembrado con un bacilo tífico retirado del bazo de un enfermo y provisto de todos sus caracteres clásicos, pero dotado de una gran virulencia adquirida por pases reiterados y casi sin interrupción por el cuerpo de animales durante dos años próximamente.

En este medio se desarrolla con gran abundancia el cultivo del bacilo tífico. Al cabo de 24 á 36 horas aparece ya un velo en la superficie del líquido, que se va haciendo más espeso en los días siguientes. El cultivo es alcalino y no da ningún mal olor. El producto de la filtración á través de la porcelana es tóxico para los animales, y el máximo de toxicidad se observa del quinto al sexto día, según la rapidez del desarrollo del cultivo. Después de este

tiempo la toxicidad del medio disminuye poco á poco hasta el punto de desaparecer casi enteramente á los 12 ó 15 días.

Este carácter fugaz de la toxina soluble permite desde luego separarla de la substancia obtenida por Sanarelli, que es el resultado de una maceración prolongada durante seis meses, del cuerpo de los bacilos tíficos muertos por el calor, y no puede ser considerada sino como una mezcla muy compleja de substancias banales é inertes, con muchos venenos producidos por el microbio específico durante su vida ó salidos de su cadáver después de su muerte según Gautier. La toxalbúmina obtenida por Brieger y Fraenkel por un tratamiento complejo de los caldos de cultivo ordinarios donde ha vivido el bacilo tífico, sólo manifiesta un poder tóxico poco enérgico.

La toxina que ha obtenido este autor conserva muy difícilmente su poder en contacto del aire y de la luz; si no se tiene cuidado de conservarla en pipetas llenas y cerradas herméticamente en la obscuridad, desaparece en seguida. Al parecer, se conserva más difícilmente á una baja temperatura cercana á 0° que á la temperatura ordinaria; en cambio, resiste mucho mejor al calor. Elevando á 58° durante una hora una dosis mortal para el conejo, no se altera sensiblemente su toxicidad. Elevando la temperatura á 100° durante un momento, disminuye su poder tóxico sin desaparecer enteramente.

Basta acidificar con el ácido tártrico una dosis mortal para quitarle la mayor parte de su poder, el cual reaparece si se le vuelve al medio, por adición de la sosa, su reacción alcalina primitiva. Este veneno es retenido muy enérgicamente en el negro animal por el cual se le filtra.

Es notable que esta toxina obra con más intensidad sobre los animales grandes que sobre los pequeños roedores; una dosis que no produce la muerte rápida de un conejo, inoculada bajo la piel de un caballo joven provoca gran malestar, la pérdida del apetito, un fuerte edema en el punto de inoculación, y una elevación de temperatura de 2 á 3°. El carnero es menos sensible que el caballo, pero con relación á su peso mucho más sensible que el conejo, el cual á su vez es más resistente que la cobaya.

El mismo autor ha continuado una larga serie de experiencias en comprobación de los hechos consignados.

La primera dosis de 5 cc. inoculada en las venas, daba por desecación un peso de 5 centigramos de materias sólidas conteniendo sales, substancias albuminoides, hemoglobina y una débil cantidad de toxina soluble. En las horas que han seguido á esta inoculación el animal ha padecido mucho, apareciendo la diarrea y subiendo un grado la temperatura. Cuatro días después, se hizo una nueva inoculación con la misma dosis, la cual fué seguida de los mismos efectos, aunque más atenuados. Al principio de la experiencia el suero del carnero no poseía ningún poder aglutinante sobre el cultivo del bacilo de Eberth; seis días más tarde ya este suero poseía

la propiedad aglutinante; por consiguiente, la sangre del animal había adquirido por la inoculación de la toxina tifoidea soluble, la misma propiedad característica que posee la sangre de los enfermos una semana después de ser atacados por la fiebre tifoidea.

Desde este día continuó la inmunización del carnero por medio de la toxina en dosis progresivamente creciente. Cada inoculación fué seguida de un malestar caracterizado por una elevación de temperatura de $1^{\circ}5$ á $2^{\circ}5$ sobre la normal, por la pérdida del apetito, por un adelgazamiento más ó menos marcado y frecuentemente por la diarrea. En los caballos la curva de inmunización es exactamente semejante; cada dosis inoculada bajo la piel produjo la fiebre, la inapetencia y alguna vez la diarrea.

El ratón es muy sensible á esta toxina. El conejo, y sobre todo la cobaya, son muy resistentes con relación á su peso. Si se inocula en las venas del conejo una dosis de cultivo filtrado que después de desecación dé un residuo de materias inertes, y de un poco de toxina que pese de 14 á 15 centigramos, el animal sucumbe en un espacio de tiempo que varía desde algunas horas á uno ó dos días. Si la dosis es suficiente, á la media hora ó á la hora de la inyección sobreviene una diarrea abundante y un descenso de temperatura, que continúa hasta la muerte. Disminuyendo la cantidad de veneno, se observan los mismos fenómenos, pero en lugar de la hipotermia se realiza una reacción térmica intensa, después de la cual baja de nuevo la temperatura y sobreviene la muerte. Con una cantidad de veneno más débil aún, el primer fenómeno es un acceso de fiebre, siendo notable la disnea, y el animal apenas puede sostenerse sobre sus extremidades. Con una dosis mínima los fenómenos iniciales son menos marcados, y el conejo puede sobrevivir de ocho días á cuatro ó cinco semanas, concluyendo por sucumbir muy enflaquecido.

Cuando el cultivo filtrado es evaporado en el vacío á 30 grados, pierde una gran parte de su poder. El producto de la desecación tratado por el alcohol á 80° , desecado de nuevo y tomado por el agua, resulta tóxico para el conejo, pero su toxicidad es muy inferior á la del producto desecado insoluble en el alcohol y redissuelto en el agua. Este produce la muerte tardíamente y con una caquexia profunda.

La autopsia de los animales que han sucumbido por una dosis variable de cultivo filtrado presenta lesiones principales sobre el intestino, encontrándose tanto el delgado como el grueso llenos de una diarrea muy abundante y de color amarillo. Las paredes intestinales están congestionadas y rojas; el bazo presenta una coloración oscura y su volumen no ha aumentado; el líquido está rojo oscuro y los riñones presentan una coloración algo pálida. Los pulmones se encuentran bastante enrojecidos y la vejiga está llena de orina que sólo por excepción contiene un poco de albúmina.

Por medio de esta toxina soluble ha procedido el autor á inmu-

nizar caballos, cuya operación es larga á causa de la sensibilidad de los animales y de los fenómenos paralíticos y caquéticos que pueden aparecer. Un caballo, cuya vacunación empezó 8 meses antes, presentaba á este tiempo una elevación térmica de 2°, bajo la influencia de una inoculación subcutánea de 60 cc. de cultivo filtrado. Sin embargo, el suero de los animales, así vacunados, posee un poder antitóxico manifiesto contra la toxina soluble.

El autor consigna para terminar, que ha tratado por este suero antitóxico algunos enfermos atacados de fiebre tifoidea. El resultado ha sido favorable, manifestándose en el estado general, en la temperatura, en la frecuencia del pulso, etc. El valor de un suero antitifoideo depende evidentemente de su poder antitóxico, y sólo puede ser juzgado por el estudio de numerosas observaciones.

Venenos cardíacos; su acción. — La muerte del corazón de los mamíferos, electrizado ó envenenado por los llamados venenos cardíacos, es igual en ambos casos, como ha demostrado Franck, citado por E. Gley. Los ventrículos más ó menos violentamente tetanizados, no pueden contraerse rítmicamente y las tremulaciones características producidas bajo una ú otra de estas dos influencias, se van debilitando poco á poco, sobreviniendo así la cesación de todo movimiento ventricular.

Esta comparación puede hacerse fácilmente cuando se explora la presión intraventricular por medio de una sonda cardiográfica ó cuando se registran los cambios de volumen del corazón por el procedimiento de Franck, ó mejor aun, cuando se asocian estas dos exploraciones. En el segundo caso solamente las tremulaciones son menos fuertes, lo que se explica fácilmente, pues en general, el corazón intoxicado, antes de llegar al último período de tetanización, ha pasado por una larga etapa de tonicidad exagerada.

Además, se puede disminuir la intensidad de las tremulaciones producidas por una fuerte excitación eléctrica, provocando desde el principio accesos de palpitaciones que van acompañadas de un aumento de la tonicidad del miocardio, por medio de excitaciones inducidas de débil intensidad ó de frecuencia reducida. Esta serie de estímulos previos disminuye la energía de la reacción final del corazón y hace esta reacción todavía más comparable á la del corazón intoxicado.

Del examen de numerosas curvas de presión intraventricular estudiadas por Franck y Gley resulta que este estado del miocardio constituye en ambas condiciones una especie de tétanos de sacudidas disociadas. Esta noción puede ser apoyada por algunas observaciones complementarias. Así es como muchas veces se han observado las tremulaciones que se producen más fácilmente sobre el corazón previamente acelerado. El fenómeno puede ser determinado por una excitación bastante débil si se la hace obrar inmediatamente después de la sección de los dos pneumogástricos. Al contrario, es menos fácil de traer á este estado un corazón retardado

en sus movimientos, como se observa en los perros que han recibido una fuerte dosis de pilocarpina, la cual ha disminuído considerablemente el número de contracciones cardíacas.

Todos estos venenos, digitalina, estrofantina, etc., que provocan tremulaciones ventriculares en el corazón de los mamíferos, hacen morir el corazón de la rana en sístole. Jamás, por el contrario, bajo la influencia de los venenos llamados diastólicos, como la muscarina y la saponina, se ha observado que el corazón de los mamíferos presente una serie de tremulaciones; pero el órgano se detiene en diástole como el corazón de la rana. Por consiguiente, las tremulaciones ventriculares pueden muy bien ser consideradas como análogas á este estado de contracción permanente al cual conducen el corazón de la rana los venenos llamados sistólicos. La relajación ventricular que se observa á menudo en la autopsia de animales intoxicados por la digitalina ó por otro de los venenos indicados, es un fenómeno consecutivo á la tetanización, un fenómeno puramente pasivo. En este caso, el autor ha observado muchas veces en los conejos y en los perros que el ventrículo izquierdo permanece contraído, mientras que el ventrículo derecho se dilata pasivamente, distendido poco á poco por la sangre venosa. De modo que estas substancias, cualesquiera que sean los animales sobre los cuales obran, actúan en definitiva de igual manera.

Bacterium coli y bacilo de Eberth; nueva función química común á ambos. — Hace ya algún tiempo que la atención de los agrónomos se ha fijado en la descomposición de los nitratos alcalinos bajo la influencia de los microorganismos que pululan en las deyecciones de ciertos animales, y que se encuentran también en su tubo digestivo. Se ha comprobado que en presencia del agua y en las condiciones habituales de medio y de temperatura favorables á los procesos fermentativos, los nitratos de sosa y de potasa se descomponen en una base alcalina, en oxígeno que es utilizado por la bacteria y el nitrógeno que queda libre.

Recientemente se han estudiado más de cerca estos curiosos fenómenos de *denitrificación*, demostrándose que era producida por varias especies microbianas que han sido aisladas en estado de pureza.

Uno de estos microorganismos es indudablemente el *bacterium coli communis*, en el cual se ha comprobado que hace fermentar el nitrato. Vertiendo sobre el mercurio un tubo lleno de una disolución peptonada de nitrato de potasa al 1 por 100 previamente esterilizada y sembrada después con el *B. coli* se comprueba, conservando el aparato á 39°, un desprendimiento gaseoso que al cabo de algunas horas puede llegar á muchos cc.

El gas puesto en libertad es el nitrógeno, y los tubos testigos privados de nitrato no han dado ninguna producción gaseosa ni aun después de permanecer en la estufa durante algunas semanas.

El microbio parece que *denitrifica* con tanta energía el nitrato

de sosa como el de potasa, y la concentración más favorable á una acción enérgica es próximamente de 1'5 de sal por 100 de líquido; al 2 por 100 las soluciones fermentan más lentamente y á una concentración superior el desprendimiento del gas se hace más lento hasta cesar por completo.

Hugounenq y Doyon han ensayado paralelamente la acción del bacilo de Eberth en el mismo sentido, el cual se ha presentado como el *B. coli* en el mismo grado que éste, dotado de propiedades denitrificadoras. Este microbio hace desprender el nitrógeno de los nitratos, no pudiéndose distinguir este fenómeno entre dos tubos sembrados con gérmenes del uno y del otro microbio. El volumen gaseoso es sensiblemente el mismo en los dos casos y en las soluciones al 2 por 100 la fermentación se hace más lenta, bien se trate del uno ó del otro bacilo.

He aquí una función química que viene á añadir una analogía más á las numerosas que acercan al bacilo de Eberth y al *B. coli*, constituyendo un dato más para la resolución del problema tan debatido sobre la identidad de los dos microbios.

Anaerobios; su importancia en la patología humana. — Cuando se examinan al microscopio las preparaciones de tejidos gangrenados, el pus fétido, etc., se comprueba una cantidad considerable de microbios variados. Sin embargo, cuando se siembra este pus sobre los medios habituales, llama la atención la pequeña cantidad de colonias desarrolladas y hasta la esterilidad en que algunas veces queda el cultivo.

Este hecho ha llamado la atención también de Veillon y Zuber, los cuales han buscado los microbios estrictamente anaerobios en 25 casos de supuraciones gangrenosas ó fétidas. Estos autores han observado que en estos productos patológicos los microbios, lejos de estar muertos, como puede creerse examinando los cultivos sobre los medios habituales, permanecen vivos y muy numerosos, porque los cultivos en medio anaerobio son de una gran riqueza, habiendo aislado gran número de especies.

Uno de estos microbios se ha encontrado en un niño atacado de osteoartritis purulenta múltiple. El pus de las diferentes colecciones, muy fétido, contenía en estado de pureza un pequeño bacilo fino y muy corto, el cual toma los colores básicos de anilina y se decolora por el método de Gram, desarrollándose solamente al abrigo del aire y á la temperatura de la estufa. En el espesor de la gelosa forma pequeños puntos muy finos, que son colonias redondeadas, de bordes lisos y ondulados, finamente granuladas, transparentes y agrisadas.

En superficie sobre la gelosa forma pequeñas gotitas claras, transparentes y húmedas, que pueden compararse á las colonias de gonococos. No enturbia el caldo y forma en él pequeñas nebulosidades á manera de cocos que caen al fondo del tubo. Jamás se observan en él esporos, y á la temperatura de 53° muere en una hora.

Este bacilo es muy polimorfo y en cultivo se comprueban no solamente sus formas cortas, sino que se ve que los bacilos se alargan y se hacen filamentosos, ó se engruesan presentando ensanchamientos cilíndricos, en forma de huso y alguna vez esféricos. Por la inoculación de los cultivos puros se producen abscesos nucleares en el ratón, la cobaya y el conejo. Al parecer, es especialmente virulento para el conejo, al cual mata en siete ú ocho días.

Otros organismos observados por los mismos autores proceden de diferentes supuraciones fétidas. La naturaleza especial de las lesiones causadas por estos microorganismos ha debido llamar la atención de los observadores; pero la investigación de los microbios anaerobios exige, como ya sabemos, una técnica delicada, y por otra parte, estos organismos se encuentran asociados á menudo con microbios aerobios, los cuales desarrollándose en los cultivos extravían á los investigadores haciéndoles creer que las formas observadas microscópicamente se han desarrollado en el cultivo.

Teniendo en cuenta estas razones, los referidos autores han comprobado que en las apendicitis, por ejemplo, el *B. coli* y el estreptococo sólo se encuentran en cantidad infinitésima con relación á los microbios anaerobios, sucediendo lo mismo en mucos abscesos de ciertas gangrenas pulmonares.

De los últimos trabajos realizados por estos biólogos se deduce que en los abscesos que contienen un pus fétido se encuentran microbios estrictamente anaerobios, y que la fetidez de la colección está constantemente relacionada con la presencia de estos organismos. La gangrena de los tejidos, y en particular la gangrena pulmonar, están bajo la dependencia de microbios estrictamente anaerobios.

Estos microbios anaerobios desempeñan un papel muy importante, no solamente en la proporción de la fetidez ó de la putrefacción de los tejidos necrosados, sino en cuanto son la causa principal de las lesiones. En efecto, cuando están asociados con los microbios aerobios, estos últimos se encuentran en minoría. Por último, el aislamiento en cultivo puro y la inoculación han permitido comprobar que estos microbios son verdaderamente patógenos.

Síguese de lo dicho, que en el hombre, y además de la gangrena gaseosa y el tétanos, existe toda una serie de afecciones que no son raras y que son causadas por microbios estrictamente anaerobios, de los cuales se ha aislado ya y descrito un número considerable.

Toxina diftérica en la formación de las falsas membranas. — Admítase generalmente que para provocar la formación de falsas membranas diftéricas en los animales es necesario sembrar cultivos vivos del bacilo de Löffler sobre las mucosas previamente lesionadas. En este caso las toxinas tendrían sencillamente por efecto el determinar una vasodilatación que permitiría la diapédesis y los leucocitos servirían para proteger el organismo ejercitando su acción fagocitaria.

Para comprobar este concepto, Roger y Bayeux han inyectado la toxina diftérica pura ó diluída en la tráquea de cinco cobayas y once conejos. Para matar una cobaya de 400 gramos, bastaba inyectar bajo la piel 0'01 cc., y para el conejo de 200 gramos 0'03 cc. eran suficientes.

Las cobayas que han recibido en la tráquea cantidades variables de 0'005 cc. de toxina pura á 0'2 de toxina diluída al $\frac{1}{8}$ han sucumbido en menos de 48 horas. En la autopsia no se ha encontrado ninguna lesión pseudomembranosa en las vías respiratorias, habiéndose producido una intoxicación general que se traducía por el desarrollo de pleuresías y por las lesiones habituales de las cápsulas suprarrenales.

En los conejos los resultados han sido mucho más variables; solamente en tres de estos animales la evolución ha sido igual que en las cobayas. Habían recibido respectivamente 0'3 cc. de toxina pura, 0'5 y 0'25 de toxina diluída á $\frac{1}{4}$; murieron el primero en 24 horas, el segundo en tres días y el tercero en cuatro días. En los tres se han encontrado las lesiones habituales de la intoxicación diftérica y especialmente la esteatosis del hígado, pero sin que existiera la lesión local. En los conejos restantes se han observado falsas membranas y en algunos casos se han determinado síntomas semejantes á los del crup.

En otros dos animales las falsas membranas se habían desarrollado fuera de la región glótica, no habiéndose determinado la reacción espasmódica tan intensa en los otros, explicándose por la localización esta tolerancia relativa. Un conejo de 1,820 gramos recibió cuatro gotas de toxina pura en la tráquea, y sacrificado catorce días más tarde no presentó, durante todo este tiempo, otro síntoma que una respiración un poco difícil y estertorosa. La autopsia demostró, sin embargo, falsas membranas muy abundantes, pero éstas sólo ocupaban el vestibulo de la laringe.

Un segundo conejo había recibido dos gotas de toxina pura, y desde este momento presentó algunos accesos de sofocación, especialmente cuando se le excitaba. Se le sacrificó al cabo de seis días, encontrándose una enorme membrana que recubría el tercio superior de la tráquea. La laringe, por el contrario, se encontraba intacta, lo cual explica la pequeña intensidad de las perturbaciones respiratorias de orden mecánico observadas durante la vida.

Por último, á otro conejo del peso de 1,940 gramos se habían inyectado 0'40 cc. de toxina diluída al $\frac{1}{8}$. El animal sucumbió á los dos días después de experimentar una disnea progresiva con retardamiento en la respiración. En la autopsia se encontraron algunas placas muy pequeñas diseminadas sobre la laringe y la tráquea; pero el proceso había llegado á los bronquios; sobre los cortes de los pulmones se podía hacer salir una serie de membranas tubuladas que llenaban los conductos aéreos.

Si nos fijamos en el conjunto de los hechos que acabamos de suponer, veremos que la toxina diftérica introducida en la tráquea puede ser absorbida al nivel de las vías respiratorias y provocar una intoxicación general; esto es lo que se verifica en los animales muy sensibles á este veneno, como las cobayas. Los conejos, que son más resistentes, experimentan una reacción local, la cual llega á la formación de una falsa membrana, pareciendo en este caso que el veneno agota su acción en los efectos locales. Si se sacrifica al animal, sólo se encuentran lesiones mecánicas como el enfisema pulmonar, no observándose las lesiones viscerales que traducen la intoxicación general. Por consiguiente, se puede aplicar á las toxinas lo que está demostrado para los microbios vivientes: la lesión local es indicio de un veneno atenuado y no se produce en todo caso sino en los animales dotados de cierto grado de resistencia.

Los resultados consignados en lo que precede envuelven cierto número de cuestiones nuevas. Preséntase como objeto de investigación:

- 1.º Si las toxinas tienen efectos variables según su origen;
- 2.º Si un microbio produce más bien sustancias que excitan la reacción local y otro los venenos que tienen mayor tendencia á invadir toda la economía;
- 3.º Determinar cuál es la dilución que provoca más fácilmente la producción de falsas membranas y cuál es la cantidad que conviene inyectar.

Esta última cuestión es muy difícil de resolver, porque siendo inyectado el veneno en un conducto abierto, una parte de él puede ser rechazada á las vías digestivas, siendo ésta una de las razones que explican las variabilidades de los resultados.

Por el momento basta con haber demostrado que se pueden producir falsas membranas por medio de las toxinas diftéricas, sin lesionar previamente las mucosas. De esta manera se ve la analogía entre la formación de las falsas membranas y la formación del pus; en los dos casos se trata de un proceso tóxico.

CAPÍTULO XXII

Suero sanguíneo; oxidaciones de sus materias colorantes.—Urobilina; investigaciones químicas.—Tuberculina; envenenamiento por este producto.—Calor; su influencia en el desarrollo de los microbios y sobre la virulencia de la pulpa vacuna.—Neurina; su acción tóxica.—Tuberculosis hereditaria.

BIBLIOGRAFÍA.—W. Bateson: *Mater. for the study of variat.*—Davenport: *Stud. in Morphog.*—Camille Daresté: *Sur un nouv. typ.*—Dastre: *Diction. de Physiol.*—A. Gautier: *Toxin. microb.*—Joteyko: *Thés. du doctor.*

Suero sanguíneo; oxidación de sus materias colorantes. — En una nota reciente comunicada por L. Camus á la Sociedad de Biología, encontramos los siguientes datos sobre esta importante cuestión:

El suero de caballo es de coloración amarillo-ámbar más ó menos obscuro. Algunos autores atribuyen este color á la presencia de una luteína refiriéndolo otros á la bilirubina. Para negar la presencia de esta última se ha partido del hecho de que el suero de caballo no da la reacción característica de esta substancia con la lejía alcalina. Pero L. Camus opina que esta aserción reposa sobre un error experimental. Ha repetido esta investigación y la solución clorofórmica obtenida por agitación con el suero de caballo queda perfectamente decolorada al ponerla en contacto con una solución de carbonato de sosa.

Sea lo que quiera sobre la naturaleza de esta materia colorante, sus reacciones á la luz han conducido al autor á reconocer muchos puntos de contacto con la materia colorante de las bilis.

El suero de caballo recogido asépticamente y conservado en la obscuridad no modifica su coloración. Un suero recogido en estas condiciones y conservado durante 3 meses presenta sensiblemente la misma coloración; pero otro tubo conservado á la luz en las mismas condiciones y durante el mismo tiempo ha quedado completamente decolorado. Entre estos dos extremos hay una serie de gradaciones intermedias; si la exposición á la luz es reciente, al

color amarillo se añade un tinte verdoso é inmediatamente domina éste, llegando por último á la decoloración.

Dos factores principales, el oxígeno y la luz, intervienen para producir esta transformación. El oxígeno es un factor indispensable; se puede dejar un tubo de suero á la luz, y si el vacío ha sido bien hecho y se ha tenido cuidado de privar al líquido de todo el aire que se encuentra disuelto, la oxidación no se verifica ni cambia la coloración. Además, como ya hemos visto, el oxígeno solo no basta porque el suero dejado en la obscuridad conserva su coloración.

Además de estas dos condiciones principales pueden intervenir causas secundarias que sin el concurso de la luz son susceptibles de oxidar la materia colorante; tales podrían ser las acciones debidas á los microbios ó á los fermentos.

Entre estas últimas, L. Camus se ha fijado en la acción del fermento oxidante, procurando separar la acción de la oxidasa en el fenómeno de la decoloración. Podría dudarse si la materia colorante cuando se oxida lo verifica por el intermedio de la oxidasa. ¿No podría ser que la oxidasa para manifestar su actividad tuviera necesidad de la luz?

Para descartar la oxidasa el autor trató de utilizar el calor; pero desgraciadamente la temperatura de destrucción de este fermento es superior á aquella en que las materias albuminoides del suero comienzan á coagularse. En un caso calentó durante 7 horas á 63° un tubo de suero y cuando lo retiró de la estufa este tubo estaba un poco menos coloreado que el tubo testigo. Expuestos en seguida á la luz los dos tubos, el que se había calentado tomó el color verde y se decoloró antes que el otro.

Temiendo haber exaltado la actividad del fermento por esta temperatura, repitió la experiencia con una temperatura cercana de 70°; éste nuevo tubo y su testigo eran de diámetro más considerable que los primeros y su color sensiblemente igual cuando fueron expuestos á la luz. Cinco días después el tubo calentado estaba manifestamente menos coloreado y esta diferencia permaneció durante mucho tiempo.

Después expuso rápidamente el suero á una alta temperatura que produjo la coagulación de las sustancias albuminoides. Agotado en seguida por el alcohol, dos globos de esta misma solución alcohólica fueron expuestos á la luz haciendo en uno de ellos parcialmente el vacío. Estos dos globos se decoloraron, pero con un gran retraso para el globo en que se había practicado el vacío.

Estas últimas experiencias hicieron dudosa la importancia del fermento, en cuyo caso, pensando el autor que podía relacionarse el estudio de la materia colorante de la bilis con el del suero de caballo, continuó sus estudios sobre la bilis del perro.

Urobilina; investigaciones químicas. — G. Deniges ha hecho importantes observaciones sobre este compuesto. Es sabido que las soluciones de urobilina tratadas por el amoníaco pasan del rojo al

amarillo y que el líquido que resulta de esta alcalinización, añadiéndole una sal soluble de cinc, presenta una fluorescencia verde muy característica. Además la banda de absorción en el azul que producen las soluciones de urobilina y que desaparece bajo la influencia del amoníaco, reaparece un poco separada hacia el rojo y ligeramente atenuada por la adición de la sal de cinc.

Se ha investigado si otros metales diferentes del cinc harían reaparecer esta banda espectral característica. Se han ensayado los metales del grupo cincico, el magnesio y el cadmio; pero sus sales solubles añadidas á una solución amoniacal de urobilina pura no han producido ningún cambio apreciable en el aspecto del líquido.

Por el contrario, los resultados han sido positivos con el sulfato mercúrico, las sales de cobre y las de cobalto.

Además, fuera de su acción sobre las propiedades espectrales de este producto, el sulfato mercúrico ha desarrollado una coloración rojiza muy clara, aunque el medio haya permanecido fuertemente alcalino. Las sales de cobre han dado una tinta violada, pero para obtenerla es necesario que el cobre no esté en exceso, pues sin esta condición se empañaría el color por la intensidad del azul celeste. Es preciso por consiguiente para conseguir el resultado, verter gota á gota un líquido cúprico dilatado en la solución de urobilina amoniacal.

En este último caso no se trata de una mezcla de colores, porque siendo amarilla la solución amoniacal de urobilina, y azul la de las sales de cobre, se tendría en tal caso una coloración verde y no rosa violeta.

El cloruro cuproso y las sales de plata, las ferrosas y férricas, no han dado resultado. Vese, pues, que las sales que se han mostrado activas son las que forman con facilidad combinaciones amoniacales ó amidadas estables.

Algunas veces se encuentra una gran dificultad y hasta una imposibilidad de comprobar el espectro específico de la urobilina en las orinas muy fuertemente pigmentadas, sobre todo cuando estos pigmentos son los de la bilis que absorben con intensidad todas las radiaciones desde el amarillo hasta el violeta. No se puede emplear para desalojar los colorantes parásitos, los acetatos de plomo ó de mercurio que precipitan al mismo tiempo la urobilina.

Es demasiado largo, y no desaloja toda la urobilina urinaria, el procedimiento de M. Cordier, que consiste en agitar 20 cc. de cloriformo con 100 cc. de orina, añadiendo 5 cc. de ácido clorhídrico, separar el disolvente, filtrar, evaporar y tratar por el alcohol absoluto el residuo.

El autor prepara el sulfato mercúrico según la siguiente fórmula:

Óxido mercúrico	5 gramos.
Ácido sulfúrico	20 cc.
Agua	100 —

Mézclase el ácido y el agua y después se añade el óxido mercúrico que se disolverá por agitación.

El sulfato mercúrico así preparado despoja la orina de sus pigmentos parásitos sin afectar la urobilina y permite apreciar de la manera más clara, aun en las orinas biliares más oscuras, la banda de absorción que se busca.

Con las soluciones acuosas de urobilina pura, añadiéndoles cantidades iguales de agua destilada y de orinas biliares que interceptan toda luz á partir del amarillo, en un espesor de 2 cc. la banda de absorción, después del tratamiento por el sulfato mercúrico y por la filtración, ha presentado la misma intensidad que la de la solución acuosa de urobilina-tipo producida por adición de agua al mismo grado de dilución. Por consiguiente, utilizando este procedimiento se puede efectuar fácilmente, no sólo la investigación sino también la dosificación espectrofotométrica de la urobilina.

En la práctica se efectuará la separación de los colorantes extraños añadiendo á la orina la mitad de su volumen del reactivo precedente; se agitará, filtrando al cabo de 5 ó 6 minutos á fin de separar las combinaciones mercúricas insolubles que se hayan formado. El líquido claro se prestará perfectamente desde luego al examen espectroscópico. Si el líquido se enturbia al cabo de algún tiempo, debe filtrarse de nuevo.

Tuberculina; envenenamiento por este producto. — La acción de la tuberculina sobre los animales tuberculosos es conocida, pero su acción sobre el animal sano lo es mucho menos. Después de los estudios de sueroterapia en la tuberculosis, la tuberculina adquiere una nueva importancia y en tal concepto es interesante cuanto se refiere al envenenamiento que aquella substancia determina en la cobaya sana.

Según Maragliano, lo que produce tales resultados es la tuberculina llamada bruta que se obtiene de los cultivos virulentos de tuberculosis según el método de Koch. Las observaciones hechas por Maragliano han demostrado que la tuberculina puede matar las cobayas sanas, siendo los que las matan sus venenos específicos y no la glicerina.

La tuberculina privada de glicerina por la diálisis ó por filtraciones repetidas con la bujía de Chamberland, tiene la misma acción que la tuberculina glicerinada; sucede lo mismo con la tuberculina precipitada que con los cuerpos de los bacilos muertos, mientras que los caldos glicerinados de cultivo concentrados al décimo no matan á los animales.

El envenenamiento por la tuberculina puede ser fulminante, agudo, lento ó transitorio.

El envenenamiento fulminante produce la muerte en pocas horas, cuando más á las 24 y frecuentemente de 6 á 12 después de la inyección subcutánea. La temperatura desciende en seguida ó progresivamente hasta 34 ó 35°.

El envenenamiento agudo deja vivir al animal dos ó tres días. La temperatura aumenta siempre progresivamente durante las primeras 24 horas hasta llegar á 40 ó 41°; después disminuye progresivamente hasta la hipotermia. El peso disminuye también progresivamente y á menudo se produce albuminuria.

El envenenamiento lento evoluciona en 8 ó 10 días. En las primeras 24 horas se observa una elevación de temperatura como en el envenenamiento agudo; después la curva termométrica cae poco á poco en las 24 horas siguientes, pero no baja de la normal, en cuyos limites oscila hasta la muerte. Solamente se observa la hipotermia en las últimas 24 horas de la vida. El peso del animal disminuye continuamente.

El envenenamiento transitorio da en las primeras 24 horas los mismos fenómenos que el envenenamiento agudo, y después de 2 ó 3 días el animal está completamente curado.

La cantidad de tuberculina absorbida en la unidad de tiempo es la que da las diferentes formas de envenenamiento, porque la tuberculina que se inyecta bajo la piel no es absorbida con la misma rapidez y en las mismas proporciones.

La tuberculina que emplea Maragliano mata la cobaya á la dosis de 0'75 por un hectogramo de su peso. Por tanto en el 35 por 100 de las cobayas este minimum es superior al minimum real porque ya mueren con él 0'50 por hectogramo. Además para el 12 por 100 esta dosis es inferior á la real porque con el 0'75 por hectogramo no mueren estas cobayas. Después de todo, la proporción de 0'75 da casi siempre el envenenamiento agudo y hay que considerar que esta cantidad es superior á la media de las oscilaciones del minimum mortal.

Se obtiene siempre el envenenamiento fulminante con el 1'25 por 100; el lento y el transitorio entre el 0'50 y el 0'75 por 100.

La acción tóxica de la tuberculina puede ser neutralizada en la cobaya sana con el suero terapéutico, cuya preparación es bien conocida. Pero es preciso saber que el suero que los caballos han dado hasta hoy no llega á neutralizar el minimum tóxico. Si se pasa este minimum, el animal muere y no se llega á defenderle aumentando la cantidad del suero.

La cantidad de este suero necesaria para la neutralización oscila entre 1 y 2 por 1000 gramos del peso del animal. Los sueros terapéuticos, como es sabido, no tienen jamás un poder constante, y el autor ha poseído un suero capaz de neutralizar á la cantidad de 0'20 por 1000; en la cobaya tuberculosa se neutraliza también la cantidad de tuberculina mortal, y acaso puede neutralizarse cantidades 3 ó 4 veces mayores. Pero en este sentido el autor se expresa en tono de duda, porque la marcha diferente de la tuberculosis experimental en la cobaya hace muy difícil la comparación entre los diferentes animales infectados.

Se ha podido demostrar que el suero protege á la cobaya sana

contra la dosis mortal, límite de la tuberculina; pero si se pasa, aunque sea poco, de esta dosis, entonces el suero no es protector; al contrario de lo que pasa con otros sueros terapéuticos.

Calor; su influencia en el desarrollo de los microbios y sobre la virulencia de la pulpa vacuna. — La pulpa vacuna glicerinada contiene siempre una cierta cantidad de microorganismos, algunos de los cuales viven permanentemente en ella y otros de manera accidental. Estos últimos son sin duda introducidos en la pulpa durante las manipulaciones que se hacen necesariamente al aire libre al recoger y preparar el producto.

Según Lemoine, los microbios que constantemente forman parte de la pulpa glicerinada son los que han sido siempre descubiertos en dicha pulpa, es decir, un micrococo que da sobre el agar colonias blancas, cremosas, parecidas á la porcelana, análogas á las del estafilococo blanco. Hay además un micrococo semejante al estafilococo amarillo, teniendo el uno y el otro la propiedad de ablandar ó licuar la gelatina.

Numerosos trabajos en este sentido han demostrado la constancia de estos microbios; pero mientras que la mayor parte de los observadores piensan que la disminución del número de estos microbios no supone la disminución de virulencia de la pulpa, otros piensan, por el contrario, que la pulpa se atenúa á manera que los microbios disminuyen. Pero en este caso se puede preguntar si el elemento vacunante que envejece, al mismo tiempo no perderá progresivamente su virulencia por la acción misma del tiempo, sin que por esto tal atenuación de la pulpa esté en relación con la disminución del número de los microbios contenidos en ella.

Para tratar de resolver la cuestión, era preciso utilizar un medio que permitiera destruir desde el principio un cierto número de estos elementos microbianos y ver enseguida cómo quedaba la pulpa modificada con relación á su virulencia.

La exposición de la pulpa glicerinada á temperaturas moderadas permite realizar la experiencia. Algunos ejemplares de la pulpa glicerinada procedentes de las mismas cosechas han sido sometidos á la estufa á 30, 37 y 41° durante 24 horas, 48 y 3 días. Los resultados obtenidos han sido los siguientes: De una manera general la temperatura hace disminuir rápidamente el número de cocos blancos y amarillos contenidos en la pulpa, y tanto más completamente cuanto la temperatura ha sido más elevada. Esta acción es debida á la glicerina. Desde el punto de vista de la virulencia, las pulpas que han experimentado una temperatura de 41° durante 24 horas la pierden rápidamente. La exposición á una temperatura de 30 á 37° durante 48 horas ó más, disminuye también paralelamente la virulencia de la pulpa.

No sucede lo mismo con aquellas que han sido sometidas á una temperatura de 30 y 37° durante 24 horas. Estas han conservado su virulencia con la misma intensidad que los tubos testigos, pues-

tos en la nevera inmediatamente después de recogidos. Estos resultados parecen comprobar que no hay paralelismo completo entre la disminución del número de los microbios encontrados actualmente en la pulpa vacuna glicerinada y la atenuación de ésta, puesto que desde los primeros días un gran número de estos microbios pueden ser muertos sin que la pulpa pierda ulteriormente su virulencia.

Una exposición prolongada á temperaturas de 30 y 37°, ó de corta duración á la temperatura de 41°, restablece verdaderamente este paralelismo entre la pérdida de virulencia y la desaparición de los elementos microbianos; pero este hecho puede ser interpretado por la acción del calor sobre el mismo virus de la vacuna. Pudiendo éste soportar una temperatura de 30° durante 24 horas sin alterarse y experimentando á mayor temperatura una atenuación de sus propiedades atenuantes, es evidente que el hecho puede recibir esta interpretación.

La acción del calor sobre la pulpa vacuna glicerinada no tiene solamente un interés puramente científico. Parece, en efecto, que en la práctica se podría utilizar esta acción para obtener una purificación rápida de la pulpa vacuna recientemente recogida.

De esta manera se podría disponer de un virus vacunante reciente y que ofrecería más garantías bajo el punto de vista de los accidentes inflamatorios que se han de tener como consecuencia de las inoculaciones de la vacuna.

Neurina; su acción tóxica. — Los fenómenos producidos por esta sustancia tienen aplicación en los que se observan á causa de la fatiga, y en este concepto tienen gran interés las siguientes observaciones debidas á J. Joteyko.

Se sabe que la neurina ($C^5H^{13}NO$) es una base líquida muy tóxica que se encuentra al lado de la colina en muchos órganos y líquidos orgánicos. La bilis, la sangre, los músculos, las glándulas y principalmente las cápsulas suprarrenales, el cerebro, los nervios, los glóbulos blancos, etc., la contienen. Ambas sustancias son productos salidos directamente de las lecitinas y del protagón. La colina, que es 5 veces menos tóxica que la neurina y que difiere de ella por H^2O de más, puede, bajo diferentes influencias, deshidratarse y transformarse en neurina.

A. Gautier había colocado estas dos bases entre las leucomainas neurínacas; pero en su último libro las clasifica entre las ptomainas oxigenadas. Parece, pues, que estas sustancias son leucomainas por el hecho de que el organismo normal contiene siempre una pequeña cantidad de ellas; parecen también ptomainas porque aumentan en grandes proporciones después de la muerte y porque tienen una gran toxicidad.

Sirviéndose el autor para sus experiencias de las ranas, ha encontrado que la dosis mortal mínima para una rana de talla mediana, es de 1 miligramo de neurina. Una rana que ha recibido bajo la

piel del dorso un miligramo de neurina en medio cc. de agua, se parea progresivamente y al cabo de 10 minutos está completamente paralizada. La motilidad queda abolida y esta parálisis sobreviene progresivamente, sin convulsiones ni sacudidas. La respiración cesa al cabo de 20 ó 25 minutos y dos ó tres horas después el corazón se para en diástole.

Si se aplica una corriente eléctrica inducida sobre el nervio ciático de una rana neurinizada, se observa que el músculo se contrae aún; pero 20 ó 30 minutos después del principio de la experiencia, la excitación indirecta resulta ineficaz. Si desde el principio del envenenamiento se toma un trazado gráfico de la fatiga excitando el nervio, se obtiene todavía un trazado muy regular, pero las contracciones del gastrocnémico son mucho menos fuertes que normalmente y la fatiga sobreviene antes.

Al cabo de una media hora se puede irritar el nervio por medio de excitantes químicos, eléctricos ó mecánicos, chafarlo, cortarlo, etc., pero el músculo no se contrae.

Sin embargo, la irritabilidad directa del músculo queda intacta y persiste todavía 24 horas después de la muerte del animal. Los trazados obtenidos atestiguan que el músculo no ha sido atacado por dosis considerables de neurina 2 ó 3 veces mortales. Además, el trazado de la fatiga del músculo es una línea recta.

Para estudiar la acción periférica de la neurina, este autor se ha servido de ranas con los centros nerviosos destruidos. Para investigar qué parte del sistema nervioso es atacada en el envenenamiento por la neurina, ha neurinizado una rana según el procedimiento clásico de Claudio Bernard, por el curare.

Si antes de introducir la neurina se detiene la circulación en un miembro, ligando una pata por debajo del nervio ciático, esta extremidad escapa á la acción del veneno y se ve la excitación llevada sobre el nervio ciático provocando las contracciones. Por consiguiente, el tronco nervioso no ha sido atacado, siéndolo únicamente las terminaciones motoras del nervio. Además, el tronco nervioso sumergido durante algunas horas en una solución de neurina no pierde su acción sobre el músculo, y por consiguiente la neurina posee propiedades curarizantes muy visibles.

Para estudiar la acción de la neurina sobre los centros nerviosos, se separa completamente un miembro posterior, no dejando subsistir como medio de comunicación más que el tronco del nervio ciático. Después de la inyección de neurina se excita la parte anterior del animal por medio de corrientes muy fuertes, y se obtienen contracciones reflejas de la pata ligada únicamente al organismo por medio del nervio.

La excitabilidad de la médula queda abolida por dosis fuertes de neurina, y debilitada por dosis compatibles con la vida (medio miligramo). Para obtener manifestaciones de la contracción refleja se han inyectado débiles cantidades de estriquina ($\frac{1}{20}$ ó $\frac{1}{15}$ de mi-

ligramo de sulfato de estriknina) á una rana que tenía la pata ligada. Esta dosis de estriknina exalta la actividad refleja de la médula sin tetanizar al animal. Después de una inyección de medio miligramo de neurina, la altura del trazado decrece sensiblemente, y por último se llega á no obtener sacudidas. La neurina, pues, ejerce una acción central deprimente, en lo cual se diferencia del curare.

De estos experimentos se deduce que la neurina es un veneno de la célula nerviosa. A dosis débiles sólo impresiona las placas motrices terminales de los nervios; á altas dosis paraliza los centros nerviosos.

Tuberculosis hereditaria. — Las cuestiones de terreno en materia de patología, especialmente de patología infecciosa, adquieren cada día una importancia que va creciendo. En particular, con respecto á la tuberculosis, se admite generalmente que la herencia directa, el paso de los bacilos de uno á otro individuo, es cosa rara y se atribuyen más bien á las modificaciones del organismo relacionadas con la nutrición, que á las enfermedades de los ascendientes.

Conviene estudiar en qué consisten esencialmente estas modificaciones casi completamente ignoradas en muchos conceptos. Tales modificaciones corresponden á lo que se designa bajo el nombre de *condiciones del terreno*, palabras que reasumen nuestra ignorancia tratando de disimularla.

Charrin y Riche han podido observar muchos recién nacidos procedentes de madres tuberculosas, y tres de ellos les han ofrecido particularidades interesantes.

El primero, nacido á término, pesaba al nacer 2'020 kilogramos; á los tres meses su peso era de 3'032 kilogramos, correspondiendo su aumento diario á 11. Bastaba con inyectar hacia el fin de este tercer mes 64 cc. de su orina para matar 1 kilogramo de conejo.

El segundo pesaba entre los 7 y 8 meses 2'900 kilogramos; después del nacimiento su peso ha aumentado en 550 gramos, ó sea á razón de 3 por día.

Una serie de experiencias realizadas durante un mes ha puesto en evidencia la toxicidad de las orinas. Por término medio bastaba con inyectar 50 ó 60 cc. por kilogramo para producir la muerte, cuando esta misma secreción tomada de los recién nacidos sanos, alimentados por la misma leche, ha podido ser inyectada impunemente á la dosis de 80, 90 y más. Por otra parte, mientras que los conejos que han recibido esta última orina de niños sanos, aun en gran cantidad, han sobrevivido, los que han recibido volúmenes inferiores á los que provocan una muerte inmediata, 20 ó 40 por 1000, han sucumbido cuando esta orina provenía de niños enfermos ó procedentes de madres tuberculosas. Alguna vez, cuando la resistencia persiste durante algunos días, se pueden descubrir lesiones hepáticas, por más que éstas sean ligeras.

Parece, según estos datos, que la orina en tales condiciones posee propiedades especiales. ¿Pero estas propiedades son debidas á una asimilación ó á una desasimilación anormales? La cosa parece posible. En estos sujetos hijos de tuberculosos, el movimiento de desnutrición, á igualdad de alimentación, es más activo, como lo indica el análisis, las proporciones de urea, etc.

Sin embargo, es igualmente posible que en este fenómeno concurren cuerpos particulares. En el niño, del cual nos ocupamos, se ha descubierto el principio designado, acaso equivocadamente, con el nombre de ácido glucorónico en cantidad muy apreciable. Por otra parte, cuando sólo se trata de venenos normales simplemente más numerosos, se ve ordinariamente que los conejos sobreviven por tiempo indefinido cuando no se ha llegado á la dosis inmediatamente tóxica, no encontrándose las alteraciones viscerales y si sólo la exageración de los reflejos muy claramente descubierta en una de estas experiencias.

El tercer niño, nacido á término, pesa 2'720 kilogramos y su peso descendió á 2'400 kilogramos, muriendo á la edad de tres semanas.

Durante los 3 ó 5 últimos días la temperatura rectal tomada por medio de un termómetro comprobado osciló entre 32'4 y 35'3°. Después en la autopsia se encontraron todos los órganos en estado normal y particularmente el corazón; sólo el hígado era voluminoso y de una coloración violácea; en su parénquima se notaban múltiples hemorragias y sus células algún tanto granulosas.

Este detalle no carece de interés sabiendo que, según Claudio Bernard, el tejido más caliente en estado normal, y en el patológico según Arsonval y Charrin, es el tejido hepático, especialmente la sangre de las venas suprahepáticas. La glándula biliar, según se ha demostrado varias veces, es uno de los principales centros de calorificación.

En presencia de estos desarrollos incompletos, de estos pesos inferiores á lo normal, es igualmente interesante recordar los hechos relatados por Gley y Charrin, los cuales han obtenido conejos que crecían lentamente, atrofiados, que pesaban 900 gramos á una edad en que sus congéneres sanos llegaban á 1'800 kilogramos, sometiendo á los padres y á las madres á inyecciones prolongadas de toxinas, como la toxina diftérica, piociánica y tuberculosa. Precisamente los niños de que nos ocupamos han podido recibir á través de la placenta que no retiene los cuerpos solubles, la tuberculina procedente de las madres.

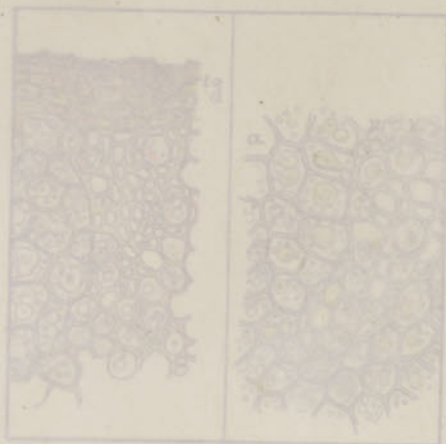
Se sabe también por la experimentación, que estas toxinas modifican la nutrición y que estas modificaciones se realizan en la mayor parte de los procesos infecciosos, porque en este caso no se encuentra especificidad alguna procedente de la tuberculosis.

No hay que decir que estos datos no pueden aplicarse á todo niño nacido de madre tuberculosa; existen muchos entre los des-

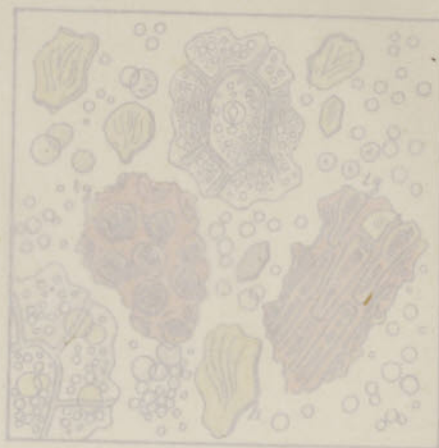
cendientes de éstas que pueden escapar de la herencia. Sucede lo mismo en la historia de la sífilis y de las infecciones; igualmente en los experimentos invocados; en un solo parto se observan animales desarrollados al lado de otros enfermizos.

Sea como quiera, y ateniéndose á los hechos, es permitido decir que alguna vez se comprueba en los recién nacidos de madres tuberculosas, que el organismo presenta anomalías bajo el punto de vista del peso, del crecimiento, de la nutrición y de la calidad de las orinas. La toxicidad de estas orinas indica, á igualdad de permeabilidad renal, una toxicidad humoral aumentada, y por consiguiente es una condición que favorece la infección el que el veneno sea de origen externo, microbiano ó interno.

En realidad se puede adelantar que el terreno en este caso se distingue del estado fisiológico por condiciones físicas y químicas, y en tal concepto parece que pueden admitirse ciertas nociones positivas destinadas á hacer comprender lo que son estas condiciones, estas variaciones de terreno.

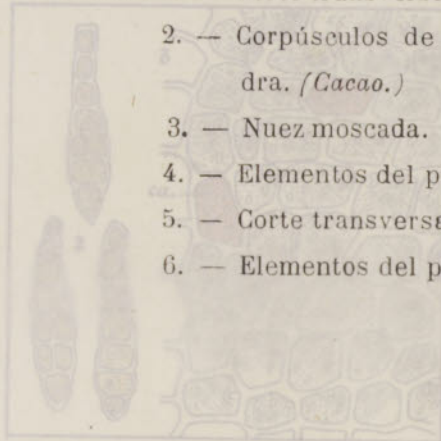


1



4

Número 1. — Corte transversal de la *Nuez moscada*.



2

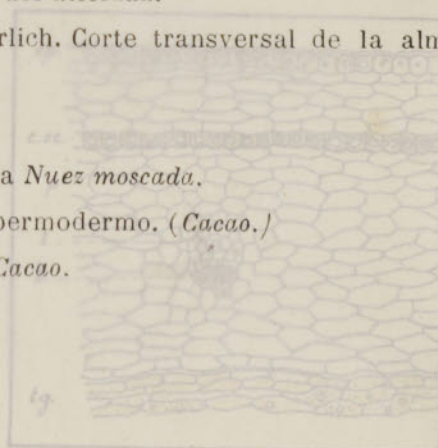
2. — Corpúsculos de Mitscherlich. Corte transversal de la almendra. (*Cacao*.)

3. — *Nuez moscada*.

4. — Elementos del polvo de la *Nuez moscada*.

5. — Corte transversal del espermodermo. (*Cacao*.)

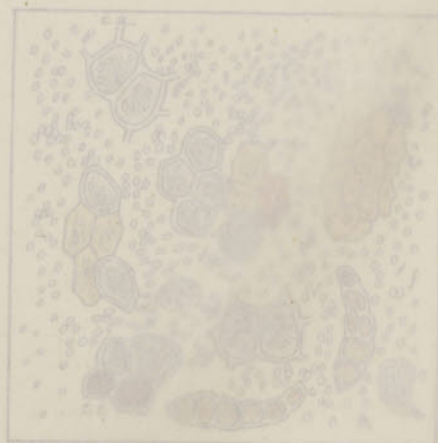
6. — Elementos del polvo de *Cacao*.



5



3



6

M. SOTER. — Editor.

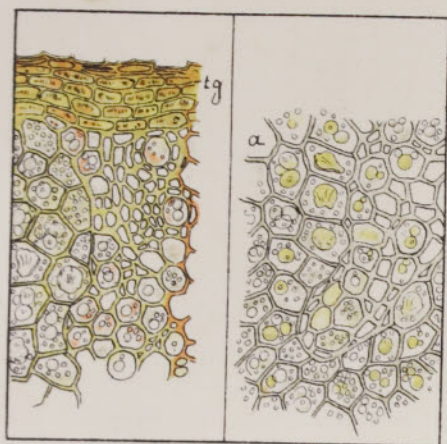
Órganos y tejidos orgánicos de algunas plantas.

cendientes de estos animales escapar de la herencia. Sucede lo mismo en la herencia de la vida y de las infecciones. Igualmente en los experimentos de infección; en un solo caso se observan animales desarrollados en otros enfermos.

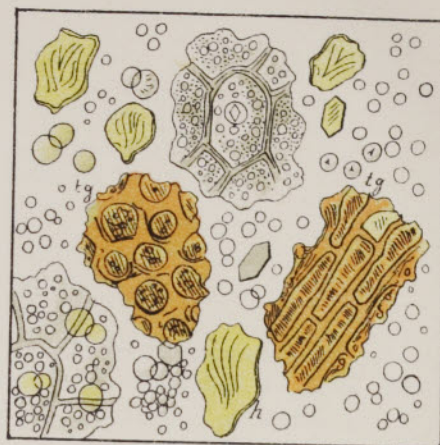
Los datos de estos y otros hechos, es permitido decir que el organismo presenta anomalías en el punto de vista de la nutrición, de la nutrición y de la calidad de las células. La toxicidad de estas orinas indica, a igualdad de permeabilidad, una toxicidad humoral aumentada, y por consiguiente, una condición que favorece la infección el que el organismo externo, microbiano ó interno.

En realidad se puede adelantar que el terreno en este caso se distingue fisiológicamente por condiciones físicas y químicas, y en tal concepto parece que pueden admitirse ciertas nociones positivas destinadas a hacer comprender lo que son estas condiciones, estas variaciones de terreno.

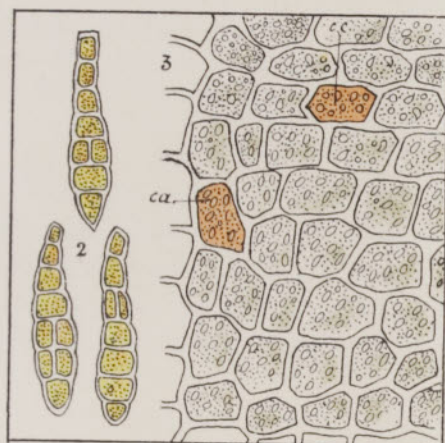
- Número 1. — Corte transversal de la Nuez moscada.
 2. — Corpúsculos de Mischelich. Corte transversal de la alme-
 dra. (Cacao).
 3. — Nuez moscada.
 4. — Elementos del polvo de la Nuez moscada.
 5. — Corte transversal del espermodermio. (Cacao).
 6. — Elementos del polvo de Cacao.



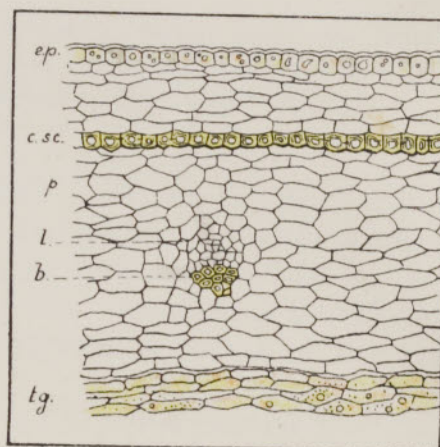
1



4



2



5



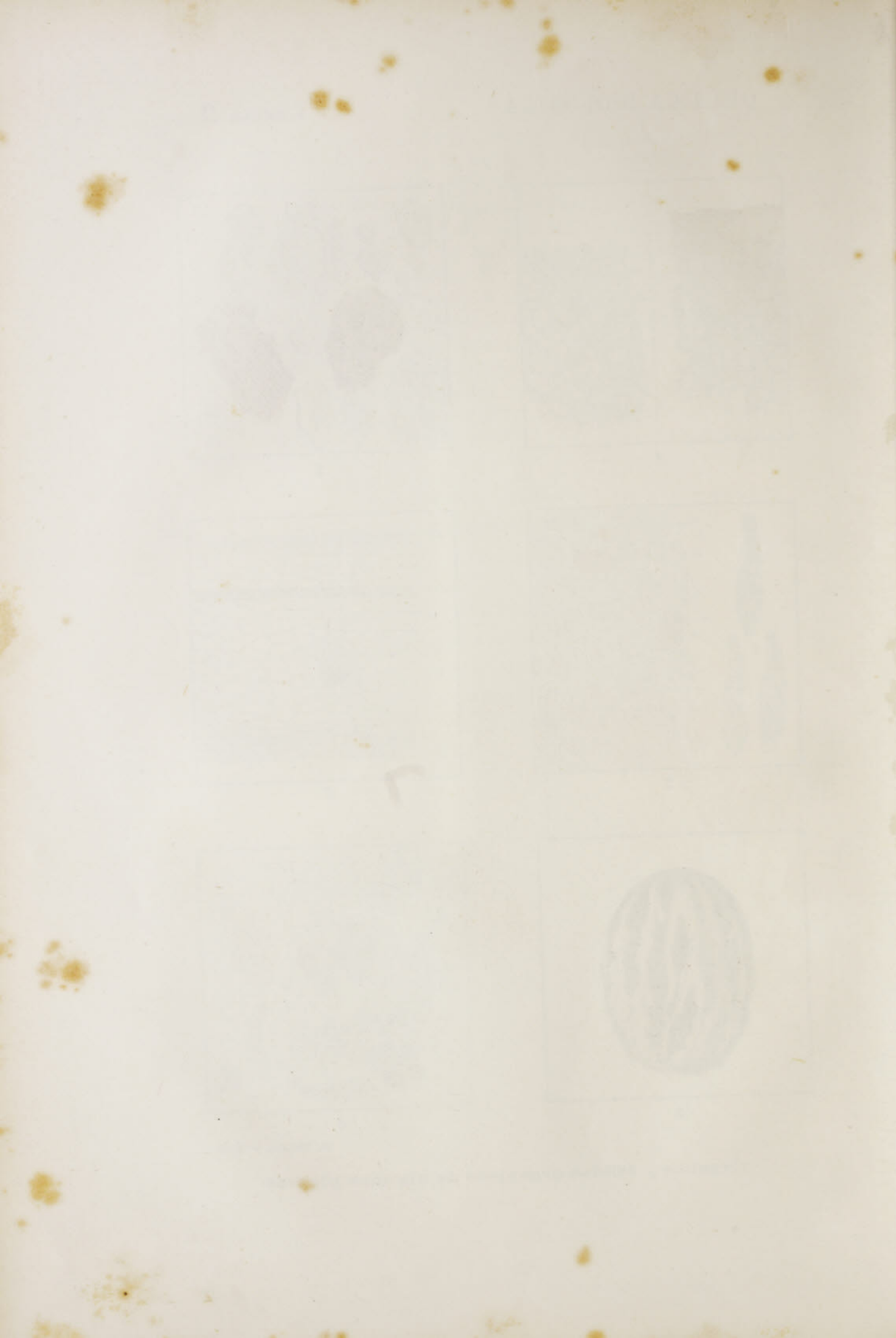
3



6

M. SOLER. — Editor.

Órganos y tejidos orgánicos de algunas plantas



CAPÍTULO XXIII

Toxinas; su acción sobre el corazón. — Carbunco; causas de la resistencia de los animales carniceros. — Lipasas de origen diferente; su no identidad. — Toxina diftérica; procedimiento para aumentar su toxicidad. — Colibacilo; su acción sobre el bacilo vírgula. — Pigmento palustre.

BIBLIOGRAFÍA. — Kunkel: *Virchow's Arch.* — Quincke: *Deuts. Arch. für klin. Med.* — Peters: *Ynang. Dissert.* — Lessona: *Atti Soc. Ital. Scien. Natur.* — Marenzeller: *Denks. der math. naturw. Akad. Wien.* — Meesen: *Press. médicale belg.*

Toxinas; su acción sobre el corazón. — Según M. Bardier citado por Charrin, el corazón experimenta notables modificaciones bajo la influencia de las toxinas. Según el trazado obtenido, se observa que los venenos piociánicos provocan variaciones de velocidad, de amplitud y de aritmia é intermitencias como el veneno diftérico.

Estos resultados son interesantes bajo muchos puntos de vista, pues en primer lugar aclaran la génesis de los accidentes cardíacos de la infección. Estos accidentes son múltiples y muy semejantes á las diferentes fiebres con analogías de frecuencia é intensidad.

En segundo lugar se ha comprobado que el producto piociánico soluble en el alcohol determina desórdenes respiratorios, aun calentado á 100°. Pero de estos mismos cultivos se retiran substancias insolubles en el alcohol, destruidas á 80°, que determinan la enteritis, el enflaquecimiento, etc. Hay por consiguiente en las toxinas muchos cuerpos activos según la opinión de Bouchard. La importancia y el alcance de este concepto son tales que no pueden ser desconocidos por nadie.

Carbunco; causas de las resistencias de los animales carniceros. — Según Clin citado por Phisalix, todos los carniceros parecen tan refractarios como el perro á la inoculación del carbunco por las vías digestivas. Se ve todos los días que los animales carniceros que componen las colecciones zoológicas, se alimentan con carne carbuncosa. Pero sin embargo se observa alguna vez que estas carnes producen la muerte de los carniceros que las comen. Es probable

que estos animales experimenten tales efectos al comer por primera vez estas carnes, y el autor trata de examinar las causas que hayan podido hacer cesar bruscamente la inmunidad de estos animales.

Ya muchos experimentadores han observado casos de muerte por infección carbuncosa ó provocada experimentalmente en animales refractarios. Pero la causa de estas variaciones había permanecido obscura hasta que las experiencias de Chauveau sobre el carnero han venido á proyectar luz sobre esta cuestión. Si se aumenta suficientemente la cantidad de agentes virulentos introducidos en la economía, se puede triunfar de la resistencia del organismo. Así es como el carnero de Argelia que en las condiciones ordinarias no contrae el carbunco, sucumbe á una inyección hipodérmica muy copiosa de cultivo virulento. La inmunidad natural de ciertos animales con relación á los virus, como para los venenos, es completamente relativa, no existiendo sino para la dosis ordinaria capaces de matar los animales sensibles. Si se pasa suficientemente de estas dosis, la inmunidad desaparece y los animales sucumben.

Pero hay otro medio de triunfar de la inmunidad de los animales y consiste en disminuir su resistencia vital. De esta manera, la gallina que ordinariamente es refractaria al carbunco, lo contrae si se la enfría. Esta experiencia de Pasteur, y otras análogas, demuestran que los animales debilitados por una causa perturbadora, son incapaces de resistir á una infección habitualmente inofensiva.

En este orden de ideas hay que buscar en el caso de que tratamos la muerte de los carniceros, y algunos datos históricos nos demostrarán que la infección carbuncosa ha sido provocada por una afección predisponente.

En Febrero de 1895 murió en la colección del Museo de París una pantera blanca. Este animal, procedente del Turkestán, se había ido debilitando progresivamente; bajo la influencia del frío, muy riguroso en aquel año, había contraído una bronquitis y la muerte podía atribuirse verosímilmente á la infección de las vías respiratorias.

Avisado el autor demasiado tarde, sólo pudo examinar las vísceras después de separadas del cadáver, pero practicó cultivos con partículas de carne tomadas en el espesor de los músculos del pie. Estos cultivos han dado una proliferación abundante de filamentos carbuncosos de una gran virulencia. Por consiguiente, la muerte había sido producida por la bacteridia carbuncosa y la bronquitis sólo había sido la causa ocasional de la infección.

En la misma colección zoológica sucumbieron después dos leopardos sin otros síntomas que los esfuerzos del vómito. Hecha la autopsia se encontró que el bazo era muy voluminoso en uno de estos animales y que los ganglios mesentéricos aparecían gruesos y rojos. La mucosa estomacal é intestinal estaba muy inflamada, y la

traqueal aparecía roja, vascularizada y recubierta de mucosidades. Los repliegues epiglóticos estaban edematosos, encontrándose mucosidades purulentas en la parte posterior de las fosas nasales. Los pulmones parecían sanos. Las siembras sobre agar del bazo y de los ganglios mesentéricos dieron los cultivos característicos del carbunco.

Estos animales habían sido alimentados durante mucho tiempo con la misma carne que los demás de la colección que no estuvieron enfermos, y podría preguntarse si estas especies tendrían para el carbunco una mayor receptividad ó si por el contrario habían sido predisuestas por la inflamación de las primeras vías respiratorias. Esta última hipótesis parece más probable al autor, y en su apoyo cita la siguiente experiencia de laboratorio:

Habiendo inoculado en el muslo dos perros y dos gatos con igual dosis del mismo cultivo carbuncoso, se comprobó desde el día siguiente en los primeros, un edema enorme con fiebre é inapetencia. Después, los síntomas aminoraron y desapareció el accidente. En los gatos no se presentó el edema, pero los animales perdieron el apetito durante uno ó dos días. Uno de estos gatos, que antes de la inoculación estornudaba y tosía, cayó enfermo al cabo de seis días. No podía tenerse derecho, y caía al suelo cuando se le obligaba á caminar. Experimentaba gran dificultad en la respiración, notándose estertores sibilantes; la muerte llegó á los siete días.

En la autopsia se encontró, en el punto de inoculación, una infiltración hemorrágica con principio de mortificación. Los ganglios estaban tumefactos, el pulmón derecho muy congestionado, y al cortarlo daba mucosidades espesas. La tráquea y laringe estaban muy congestionadas y llenas de un moco viscoso y agrisado. La sangre era negra con los glóbulos aglutinados y numerosos bacilos carbuncosos. Los cultivos de la sangre, del edema y de los ganglios, han dado un carbunco virulento. Los cultivos de las mucosidades traqueales dieron el bacilo piociánico con todos sus caracteres de color y de olor.

Puesto que los animales inoculados al mismo tiempo y en las mismas condiciones no han sucumbido por el carbunco, puede atribuirse la causa de la muerte de este gato á la bronquitis piociánica, de la cual estaba atacado y que favoreció la infección carbuncosa.

Se sabe que en el curso de una epidemia son los individuos debilitados por una causa cualquiera los que más especialmente sufren el ataque. Para luchar contra los microbios ó sus toxinas, el organismo pone en juego el funcionamiento de los tejidos que tienen la propiedad de segregar sustancias bactericidas ó antitóxicas. Se comprende que si esta función es perturbada por una enfermedad intercurrente, ó por una causa de debilidad anterior, la infección puede desarrollarse más fácilmente. Esto es tan cierto, que en los animales refractarios la más ligera perturbación fisioló-

gica disminuye la resistencia, y en este caso, estos animales se encuentran en las mismas condiciones que los animales sensibles. Tanto en los primeros como en los segundos, es probablemente el mismo mecanismo el que provoca las reacciones defensivas, sólo que en los refractarios este mecanismo funciona de una manera mucho más activa, y sobre todo en el momento mismo de la infección.

No es tanto á la preexistencia en la sangre de sustancias antagonistas, como á su aumento brusco y rápido bajo la influencia de los microbios, á lo que es debida la protección del organismo. Así es que la cantidad más ó menos grande de las sustancias bactericidas en la sangre de los animales refractarios, y hasta la ausencia de aquéllas, parece que no puede ser invocada como argumento vigoroso contra una explicación humoral de la inmunidad.

Lipasas de origen diferente; su no identidad. — M. Hanriot ha asegurado que la lipasa que se encuentra en la sangre no debía provenir del páncreas, fundándose en el hecho de que la ablación de esta glándula no modifica sensiblemente la cantidad de este fermento existente en la sangre; pero esta experiencia no basta para dar una demostración completa, porque es difícil extirpar en absoluto la glándula, y los menores fragmentos olvidados podrían bastar para reproducir la lipasa. Además, ésta puede renovarse solamente con mucha lentitud en la sangre; de modo que durante la sobrevida siempre muy corta de los animales operados, pudieron observarse solamente variaciones insignificantes de la lipasa de la sangre, sin que esto bastase para negar el origen pancreático de esta lipasa.

Por esta razón, el autor ha tomado la cuestión desde otro punto de vista, para demostrar que la lipasa de la sangre es diferente de la del páncreas. Al efecto, ha preparado dos soluciones, la una de suero y la otra de jugo pancreático, teniendo la misma actividad en medio alcalino, esto es, tales que las dos neutralicen por el mismo tiempo una misma cantidad de carbonato de sosa en presencia de la monobutirina.

Si se advierte que el fermento es el mismo en el suero y en el jugo pancreático, se debe decir que estas dos soluciones contienen la misma cantidad.

Dichas soluciones son después abandonadas durante 20 minutos, determinase en seguida las cantidades de ácido butírico formado, y entonces se comprueba que hay próximamente dos veces más en el suero que en el jugo pancreático. He aquí, pues, un primer carácter diferencial entre estos dos fermentos; la suerolipasa obra aún enérgicamente en medio ácido, mientras que la pancreaticolipasa tiene una acción muy débil desde que el líquido se convierte en ácido.

El detalle de las experiencias es el siguiente:

	Jugo pancreático	Suero
Actividad en medio alcalino (0.2 gramos de $\text{CO}_3 \text{Na}^2$ por litro)	23	22
Actividad en medio ácido	9	16

El autor ha podido todavía diferenciar estos dos fermentos de otra manera. Si se prepara una solución de jugo pancreático que tenga la misma actividad que el suero á la temperatura de 15° , se comprueba que la actividad de estas soluciones es diferente cuando cambia la temperatura:

	Jugo pancreático	Suero
A 15°	10	11
A 30°	10	15
A 42°	11	21

Aquí todavía los cambios de actividad de estas disoluciones, á temperaturas variables, bastan para diferenciar estos dos fermentos. Además, es interesante notar cómo la pancreaticolipasa conserva la misma actividad entre amplios límites de temperatura.

Una última diferencia entre estos dos fermentos, reside en la estabilidad de la suerolipasa, que se mantiene inalterable durante meses, mientras que la lipasa pancreática se destruye al cabo de algunos días; pero en este caso no se puede achacar el fenómeno á los otros fermentos del páncreas, cuya acción hidratante podría destruir la lipasa.

M. Hanriot ha comparado además desde el punto de vista de la identidad de sus lipasas, el suero de sangre de caballo y el suero de anguila. Este último es notablemente rico en lipasa; su actividad es próximamente cinco veces mayor que la del suero de caballo que era el suero más activo que se había encontrado. Además, en medio alcalino ó por una elevación de temperatura, la actividad de este suero aumenta proporcionalmente á la del suero de caballo.

	Anguila	Caballo	Relación
A 15° (medio ácido)	37	22	1.68
A 15° (medio alcalino $1.5 \text{ CO}_3 \text{Na}^2$ por litro)	116	74	1.57
A 30° (medio ácido)	49	29	1.69

La sangre de anguila parece por tanto que contiene la misma lipasa que la sangre de caballo, pero solamente en cantidad mucho mayor.

Habiendo comprobado en las experiencias precedentes la influencia considerable sobre la actividad de la lipasa ejercida por la alcalinidad más ó menos grande del líquido, el autor ha tratado de precisar esta acción en el suero de caballo, al cual se han referido sus primeras investigaciones, operando de la manera siguiente:

A mezclas idénticas de suero (un cc.) de monobutirina y de agua (10 cc.) ha añadido un exceso variable de carbonato de sodio

(0.02 gramos próximamente), y después, al cabo de 20 minutos ha determinado la cantidad de butirina saponificada, saturando exactamente el exceso de ácido ó de álcali. He aquí las cifras obtenidas en una de estas experiencias:

Exceso de CO_3Na^2 (en miligramos)	0, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20.
Actividad de la lipasa	22, 23, 40, 44, 46, 52, 74, 86.

Se ve como la actividad de la lipasa varia con la alcalinidad, puesto que es susceptible de ser cuatro veces mayor por la adición de una cantidad de carbonato de sodio de 2 gramos por litro.

Debe añadirse que la sangre contiene una pequeña cantidad de un fermento que hace solubles las sustancias albuminoides. Este fermento, que actualmente se trata de aislar y caracterizar, no obra en medio ácido, y su actividad aumenta con la alcalinidad del líquido. Debemos, pues, considerar la desasimilación como una digestión interna en medio alcalino.

Se ve por lo que precede que las más pequeñas variaciones en la alcalinidad de la sangre tendrán por efecto modificar profundamente los fenómenos de desnutrición. Es verosímil igualmente que los bicarbonatos alcalinos administrados con un fin terapéutico, obran de igual manera, pero en este caso el fenómeno es mucho más complejo.

En efecto, administrados por la vía gástrica, los alcalinos favorecen la digestión pancreática, esto es, la asimilación de las grasas; pero absorbidos, y al pasar á la sangre, deben por el contrario activar la desasimilación. En las condiciones ordinarias, estas dos acciones inversas se compensan próximamente; pero se puede esperar, administrando el bicarbonato por otra vía, activar exclusivamente los fenómenos de desasimilación.

Toxina diftérica; procedimiento para aumentar su toxicidad. — El Dr. Gibier, que se ha propuesto aumentar el poder antitóxico de la sangre de animales inoculados, ha buscado también la manera de obtener una toxina lo más fuerte posible.

Partiendo del hecho de que la forma más grave de la difteria es aquella en que el bacilo específico se encuentra asociado con el estreptococo, se puede admitir *á priori* que en este caso el grado de gravedad de la enfermedad es el resultado de la presencia del estreptococo, y de su paso á la circulación. Es sabido que en la autopsia de los enfermos que sucumben por la difteria, el estreptococo se encuentra con frecuencia en mayor ó menor abundancia en la sangre y en las vísceras; puede admitirse además que por el mismo hecho del contacto del estreptococo con el bacilo de la difteria, este último recibe un estímulo especial; ó bien que encuentra en los líquidos orgánicos preparados de cualquier modo por el estreptococo un medio particularmente favorable á su desarrollo y á la secreción de sus toxinas.