

Al parecer los venenos bacterianos ejercen una acción específica sobre el corazón del conejo, produciendo la degeneración de la fibra muscular, que se manifiesta por la debilidad cardíaca frecuentemente observada en el hombre en las enfermedades infecciosas.

Estos venenos bacterianos tienen en muchos casos una acción muy lenta. Así es que, como consecuencia de una dosis aislada, pueden observarse al principio algunos cambios ligeros y fugaces en cuanto á la temperatura y peso del cuerpo; pero más tarde ó bien el animal va decayendo y sucumbe después de un tiempo más ó menos largo, ó bien no existe ningún decaimiento progresivo aparente y sobreviene la muerte de un modo repentino. Por razón de esta acción lenta de los productos bacterianos se dificulta en muchos casos toda investigación exacta de sus efectos en la circulación de la sangre, limitada por el tiempo que se emplea en las experiencias.

Toxinas; su reacción tóxica. — Los venenos bacterianos producen, como hemos visto, una alteración en los tejidos orgánicos, de la cual se originan trastornos en las funciones con ó sin degeneración del tejido mismo; pero además de este fenómeno, pueden producir la llamada reacción tóxica. A consecuencia de la inyección en pequeñas dosis pero gradualmente aumentadas del veneno en un animal refractario á la enfermedad, se observa que no hay acumulación del veneno en el cuerpo, sino que en la sangre y en los tejidos aumentan gradualmente una ó varias sustancias antagonistas del veneno ó del bacilo mismo, las cuales, en ciertas condiciones, pueden acumular los efectos del veneno ó del bacilo cuando se las inyecta simultáneamente.

Probablemente estas sustancias podrían dividirse en dos grupos bien definidos:

- 1.º Las antitóxicas que anulan los efectos del veneno mismo.
- 2.º Las antimicrobianas que destruyen los efectos del bacilo.

Nótese que un mismo animal puede contener en la sangre una ó varias sustancias que sean á la vez antitóxicas y antimicrobianas como sucede en la formación de los sueros antitóxicos de la difteria y del tétanos.

El autor discute como ejemplos los procesos químicos y patológicos que ocurren en el carbunco, tétanos y difteria en comprobación de las teorías que dejamos expuestas.

Ha observado que el bacilo del antrax produce en el organismo de un animal predispuesto para la enfermedad, ó en un medio artificial de cultivo que contenga sustancias proteicas digeribles, una gran cantidad de albumosas y de un cuerpo que da algunas de las reacciones de los alcaloides. Todos estos cuerpos son venenos; las albumosas producen fiebre y causan la muerte administrándolas á grandes dosis, y el cuerpo de naturaleza alcaloide que es mucho más tóxico, no produce elevación de temperatura, pero sí estupor que termina con un estado comatoso y la muerte en los ratones,

cobayas y conejos. No siempre sobreviene la muerte, pero si el estupor y el coma, que pueden durar algún tiempo aunque después venga el restablecimiento.

El bacilo del carbunco, que es un microorganismo infeccioso típico, es también el principal ejemplo de aquellos microorganismos cuyos productos tóxicos son la consecuencia de la transformación de las disoluciones proteicas en las que se desarrolla el microbio. Es notable que no produce secreción tóxica apreciable, y si alguna produce, ha de ser en cantidad muy pequeña, puesto que cuando se desarrolla en caldo peptonizado, casi no comunica toxicidad alguna al líquido, como se comprueba practicando con él inyecciones en animales después de haber separado los bacilos por medio del filtro.

Con respecto al tétanos, si su bacilo se desarrolla en caldo peptonizado y en condiciones convenientes, se observa que produce una substancia muy tóxica aunque sea sensiblemente imponderable. Puede ser considerada como una secreción del bacilo, y produce efectos fisiológicos característicos como con las convulsiones propias de la enfermedad tetánica.

Este agente tóxico principal, producido por el bacilo, fué encontrado por Kitasato en la sangre del corazón de un individuo muerto de tétanos; el autor ha examinado químicamente algunos casos de tétanos no encontrando este veneno, pero no da gran valor á este resultado, pues cree que el método que ha empleado puede haber destruído la toxina. En cambio, en el bazo y en la sangre de individuos muertos de tétanos ha encontrado cierta cantidad de albumosas que producían fiebre, pero que no producían convulsiones ni ocasionaban la muerte.

En un experimento encontró que el extracto etéreo del bazo en el tétanos producía convulsiones cuando se le inyectaba en las venas de los conejos; pero no da gran significación á este hecho, y cree que actualmente debe admitirse que en el tétanos el veneno activo principal si no único, es la secreción del bacilo, la cual produce convulsiones cuando se la inyecta en el cuerpo después de cierto período.

Las albumosas que se encuentran en la sangre y en el bazo de individuos muertos del tétanos, pueden ser consecuencia de una infección mixta debida al bacilo del tétanos y á otras bacterias, pero también pueden resultar de la acción directa del bacilo tetánico ó de su toxina, por más que esto último no esté demostrado. Además, el autor no ha observado que el veneno tetánico tuviese acción digestiva alguna.

Los procesos químicos de la difteria se parecen en gran manera á los del tétanos, pues hay un producto de secreción que se desarrolla cuando el bacilo es cultivado en caldo peptonizado, presentándose en la membrana diftérica, y acaso también en los tejidos.

La acción de este producto de secreción sobre el sistema ner-

vioso es característica, y en los conejos produce parálisis que dependen de la degeneración nerviosa. Si el líquido de cultivo contiene sustancias proteicas digeribles, el bacilo las digiere con producción de albumosas y otros productos accesorios, cuyas albumosas separadas por el método ordinario, poseen una acción tóxica semejante, aunque no tan poderosa, á la que tiene el producto de secreción. Encuéntrase también en el bazo y en la sangre de personas muertas de difteria, poseyendo una acción parecida. Puede discutirse qué parte de la acción tóxica de estos productos debe atribuirse á las albumosas mismas, toda vez que el único procedimiento que puede emplearse para aislar la acción fisiológica de los productos de secreción y las albumosas, es el calor que, es sabido, modifica también la acción de estas últimas.

Los llamados productos de secreción del tétanos y de la difteria son muy sensibles al calor, pues el del tétanos queda completamente destruido, elevando la temperatura á menos de 80°, y el de la difteria á la temperatura de 60°. A temperaturas más bajas va disminuyendo la acción del veneno ó se alteran sus efectos.

De todo lo dicho se deduce que la acción de los productos de secreción de las bacterias patógenas es distinta de la de los venenos cristalizables. Los primeros producen gran efecto á dosis muy pequeñas, y este efecto no se produce siempre inmediatamente después de la inyección, sino que va precedido de un período, en el cual no se observa ningún cambio aparente en el organismo. Además, los venenos bacterianos tienen con frecuencia una acción particular sobre el sistema nervioso, en el cual producen profundos efectos, pudiendo llegar á desorganizar y perturbar la nutrición general. Por último, su inyección en el organismo reproduce, después del período de incubación, la acción del bacilo mismo, de modo que este veneno, aunque no es vivo, produce un cambio progresivo en los tejidos como el bacilo mismo.

Células nerviosas; hechos y teorías. — Los Dres. Goldscheider y Flatau, han realizado recientemente importantes investigaciones sobre la estructura normal de las células nerviosas y su anatomía patológica, cuyo interés é importancia hace oportuno reasumir los progresos verificados, y demostrar la amplitud del campo que queda para las futuras investigaciones.

La parte esencial de estos trabajos se refiere al método de Nissl, según el cual puede distinguirse el cuerpo de las células ganglionares formado por una parte figurada y otra informe. La primera se presenta en forma de granos, huesos, cápsulas y otros cuerpos parecidos, presentando disposición diferente en sus diversos tipos.

El aspecto de la célula nerviosa motora, es característico; los cuerpos teñidos, llamados corpúsculos de Nissl, se hallan dispuestos al rededor del núcleo concéntricamente ó bien en estrías paralelas ó reticuladas, llenando estos cuerpos las prolongaciones protoplasmáticas, y no conteniéndolos la prolongación del cilindro eje que

aparece homogéneo con esta coloración. Los corpúsculos de Nissl observados con un aumento grande, representan aglomerados de granulaciones muy finas, no habiéndose resuelto aún la cuestión de si estos cuerpos son productos artificiales ó si existen formados durante la vida.

Todavía ha sido poco estudiada la substancia fundamental que se halla entre los corpúsculos de Nissl, aunque es seguro que en la célula nerviosa representa una parte más importante que dichos corpúsculos. La substancia que no se tiñe por el método de Nissl, presenta una estructura si se la trata por otros métodos, pero hasta ahora no se sabe con precisión si la substancia fundamental contiene verdaderas fibrillas preformadas ó si la estructura reticular en alvéolos es artificial.

Los autores han conseguido descubrir en las células nerviosas alteraciones de su estructura en diversas condiciones que afectan la vida celular. Cuando se corta un nervio motor, se presentan al cabo de algún tiempo alteraciones en las células ganglionares correspondientes, que consisten en que las células se presentan mucho más voluminosas y redondeadas; los corpúsculos de Nissl desaparecen como tales, y aparece el cuerpo celular lleno de granos sumamente finos. Caracteriza esta clase de alteraciones la excentricidad del núcleo que ocupa una posición parietal, cuyo hecho se observa igualmente en las células sensitivas espinales después de la división de los nervios periféricos.

Las intoxicaciones alteran también las células nerviosas. Varios autores han observado alteraciones de las células del sistema nervioso central en las intoxicaciones crónicas por el arsénico, antimonio, bromo, cocaína, antipirina, nicotina, mercurio, alcohol, etc.; estas alteraciones consistían en una descomposición y disolución de los corpúsculos de Nissl. La cromatolisis afectaba unas veces á la totalidad del cuerpo celular, y otras solamente á algunos segmentos del mismo.

Nissl llama la atención sobre la variedad de las alteraciones debidas á diferentes venenos en la intoxicación subaguda; modificando cada uno las células nerviosas de una manera especial, comprobó que se producen alteraciones distintas en las células motoras de los cuernos anteriores de la médula del conejo según que la intoxicación sea producida por el arsénico, la plata, la estriquina, el fósforo ó la veratrina, y que el mismo veneno afecta diferentemente las diferentes especies de células. Si así sucede, tendrá razón Nissl cuando dice que el estudio de las células nerviosas en los envenenamientos podrá aprovecharse para determinar científicamente las funciones de dichas células.

Los citados autores han estudiado directamente las alteraciones celulares en las intoxicaciones agudas, encontrando que estas alteraciones son muy distintas en las intoxicaciones por el malonitrilo ó por la estriquina. Han elegido el primero porque les permitía re-

troceder por completo mediante un contraveneno, deteniendo los fenómenos clínicos consistentes en la parálisis aun cuando estuvieran muy desarrollados. De su estudio dedujeron que las alteraciones morfológicas que pueden observarse en las células de los cuernos anteriores, no son paralelas con los fenómenos funcionales, pues si se sacrificaba al animal cuando ya había recobrado por completo la movilidad por la inyección del contraveneno, sin embargo, seguían manifestándose las alteraciones histológicas propias del contraveneno.

El agente nocivo que afecta á la célula, provoca acaso simultáneamente dos procesos: una alteración morfológica y otra funcional que, partiendo de un punto común, siguen después cada una su camino.

Las alteraciones morfológicas provocadas por la estriquina, se desarrollan con notable rapidez, percibiéndose á los tres minutos de la inyección subcutánea, pero desaparecen más lentamente que los fenómenos de intoxicación.

Los mismos autores, además de estudiar en este sentido la acción de las substancias puramente químicas, investigaron también la de las bacterias y sus toxinas. Al efecto, inyectaron toxina tetánica á algunos conejos, y pudieron observar alteraciones manifiestas de las células motoras que eran constantes y características, muy parecidas á las obtenidas por medio de la estriquina.

Consisten estas alteraciones en agrandamiento del núcleo y pérdida de su pigmento, agrandamiento de los corpúsculos de Nissl, fraccionamiento de éstos, su disgregación en gránulos finos y agrandamiento de las células.

El orden en que se presentan estas alteraciones es constante y determinado, percibiéndose primero la hinchazón de los núcleos á la cual sigue la de los corpúsculos de Nissl; después viene el fraccionamiento de estos corpúsculos, su desmenuzamiento y disgregación final. En este caso suele retroceder la hinchazón de los núcleos, tomando éstos muchas veces formas angulosas, en cuyo caso toda la célula se presenta algo aumentada de volumen. Este período puede considerarse como transición al estado normal porque en él se encuentran ya cierto número de células casi normales.

La concentración de la disolución de la toxina y la cantidad absoluta de ésta influyen en estas alteraciones morfológicas con respecto al tiempo de su duración. Con disoluciones concentradas las alteraciones se desarrollan rápidamente, verificándose todos los fenómenos en menos de 24 horas. Al contrario, cuando las disoluciones son débiles, la hinchazón y la fragmentación evolucionan con lentitud y hasta permaneciendo algún tiempo estacionarias; así es que con disoluciones muy diluidas se puede observar la constancia de estas alteraciones durante varios días, hasta que al cabo de dos ó tres semanas retroceden sin que se observe generalmente la disgregación en granulaciones finas. Los corpúsculos de Nissl

recuperan su aspecto normal antes que el núcleo, que se conserva hinchado durante mucho tiempo.

Los autores citados tratan de averiguar las relaciones existentes entre los síntomas de intoxicación y las alteraciones morfológicas de las células nerviosas. La semejanza en la evolución cuando las disoluciones son concentradas, tanto en los síntomas como en las alteraciones morfológicas que se desarrollan rápidamente, y lo que sucede con las disoluciones tenues con las cuales la evolución es más lenta y persiste más tiempo en el mismo estado, constituyen un dato de relativa importancia. Por otra parte, se encuentran importantes diferencias: con las disoluciones concentradas, los síntomas van aumentando cada vez más hasta la muerte, mientras que las alteraciones morfológicas, cuando han llegado á su grado máximo, manifiestan tendencia al retroceso. Por las disoluciones tenues hay también una divergencia: que se acentúan los síntomas clínicos mientras que las alteraciones morfológicas se detienen y modifican.

Además, con formas morfológicas idénticas se encuentran fenómenos diferentes de intoxicación, y con síntomas iguales, estados morfológicos diferentes.

Por último, los autores han investigado si la influencia anti-tóxica del suero de Behring se manifiesta en las células alteradas por el virus tetánico, y el resultado de sus experiencias ha sido el siguiente: la acción de la antitoxina es evidente sobre las alteraciones celulares producidas por la toxina, las cuales quedan retardadas en su desarrollo. Si la inyección se hace pronto y en grandes dosis, la involución resulta más rápida, predominando el efecto retardante en las disoluciones tenues y en las concentradas después de pasado algún tiempo. Cuando las disoluciones eran tenues se observaba el efecto igualmente si la inyección de antitoxina era anterior como cuando era posterior, debiendo atribuirse á los intervalos demasiado grandes y á la pequeñez de las dosis el que no apareciera el efecto acelerante.

Puede deducirse de estos hechos que la antitoxina sólo obra indirectamente sobre la célula nerviosa, neutralizando la toxina ó haciendo desaparecer una parte de ella combinada con la célula nerviosa, puesto que los fenómenos se verifican como si la toxina introducida quedara de repente reducida en cierta cantidad ó neutralizada por completo.

La alteración morfológica de las células nerviosas es indudablemente la manifestación de un proceso químico que ha de consistir precisamente en la combinación química de la toxina con las células nerviosas, consistiendo la causa de esta combinación en que las substancias de las células nerviosas contienen grupos de átomos que poseen afinidad con otros grupos atómicos del virus tetánico. Los autores suponen lo mismo con relación á la estricnina, y teniendo en cuenta que ambos venenos producen igual alteración morfológica, suponen que esta alteración depende de una acción química

de determinados grupos de átomos. No resuelven si es casual ó esencial la excitabilidad de las células que acompaña á estas alteraciones químicas y morfológicas, por más que Ehrlich opina que los complejos atómicos existentes en la substancia celular y que se combinan con la toxina, son idénticos con la antitoxina.

Los autores creen igualmente que el proceso químico de la absorción de toxina persiste hasta la saturación de las afinidades existentes en las células, y que cuando llega este caso se manifiesta la tendencia de la célula á reconstituirse, necesitándose todavía algún tiempo más para la involución completa. Cuando en poco tiempo se introduce mucha toxina, se saturan pronto las afinidades y sobreviene la restauración; pero si la toxina es poca, se verifica lentamente la saturación, durando mucho tiempo el proceso químico y retardándose la tendencia restauradora de las células nerviosas.

Cuando la antitoxina inyectada destruye toda la toxina combinable dentro del organismo, se restaura inmediatamente la célula nerviosa y se acelera en mucho la involución; pero si la antitoxina sólo neutraliza una parte de la toxina, el proceso de la combinación química en las células continúa con poca energía, retardándose la alteración morfológica.

Varios autores han llegado á conclusiones análogas con respecto á la toxina y antitoxina del tétanos, de las células en la rabia, en la peste bubónica, la lepra y otras enfermedades. Se ha estudiado además el estado de las células nerviosas en varias condiciones patológicas experimentales como la anemia, la uremia y la inanición. Los autores han examinado especialmente las células nerviosas después de aumentar artificialmente la temperatura, observando alteraciones muy típicas mediante el experimento de la punción térmica.

Estas últimas alteraciones celulares se han encontrado también en sujetos con fiebre alta, siendo notable que estas alteraciones debidas á la fiebre retroceden sólo al cabo de 3 días, mientras que los síntomas que consisten en una debilidad parecida á la parálisis se normalizan al poco tiempo. Como se ve, tampoco en este caso las alteraciones morfológicas corresponden á las alteraciones funcionales, siendo notable que en los animales un enfriamiento muy fuerte no produzca ninguna alteración celular perceptible.

En patología humana se ha empleado recientemente el método de Nissl para las investigaciones anatómicas en la tabes, la neuritis, la demencia paralítica, la paranoia y otras afecciones. En un caso de tétanos en el hombre se han encontrado también en la célula motora de los cuernos anteriores alteraciones análogas á las observadas en el tétanos experimental.

De todo lo expuesto se deduce que mediante el método de Nissl se puede observar un gran número de alteraciones histológicas que antes eran desconocidas, pudiéndose resolver muchas dudas relati-

vas á la aplicabilidad de este método y á la realidad de la alteración de las células nerviosas que él mismo pone de manifiesto.

Las investigaciones sobre el influjo de las toxinas y antitoxinas en las células indican un nuevo rumbo sobre el aprovechamiento práctico terapéutico de estos estudios. Desde ahora se tratará de investigar si las alteraciones patológicas de las células nerviosas experimentan una reducción en ciertos casos, de modo que el estudio de la patología de las células nerviosas servirá sin duda de preliminar para el estudio de la terapéutica celular.

Tuberculosis; nuevos estudios sobre el bacilo de Koch. — Dada la suma importancia del estudio de la tuberculosis con relación á la profilaxis y tratamiento de la terrible enfermedad, se comprenden los esfuerzos que se hacen en todas partes para encontrar un remedio que combata con éxito la enfermedad. Los últimos trabajos del Dr. Ferrán, de Barcelona, son un gran paso en esta gloriosa carrera, y no podemos dispensarnos de insertar en nuestro libro algunos detalles sobre estos estudios que interesan á la ciencia tanto como hacen honor á nuestra patria.

De la última nota dirigida por el Dr. Ferrán á la Academia de Ciencias de París, de la cual se han ocupado con detenimiento las Revistas científicas extranjeras, extractamos los hechos y teorías siguientes:

Entre las numerosas clasificaciones, dice el Dr. Ferrán, que tienen por objeto las bacterias, existe una que se refiere á su parasitismo, y desde este punto de vista las bacterias se dividen en *obligadas* y *facultativas*. La opinión tácita de los bacteriólogos no es favorable al parasitismo obligado ó irreductible, sino que creen, al contrario, que estas bacterias cuyo parasitismo es considerado en el estado actual de nuestros conocimientos como irreductible, pueden tener también una vida saprofita, ó mejor dicho, una vida libre é independiente en el seno de la naturaleza muerta.

En otra comunicación anterior dirigida á la Academia de Ciencias de París, el mismo doctor había ya anticipado que el bacilo de la tuberculosis descubierto por Koch es susceptible de transformarse en otro bacilo dotado de aptitudes saprofitas, de reacciones colorantes distintas de las que presenta el primero, en una palabra, de una morfología diferente pero conservando la propiedad de producir una verdadera tuberculización. En aquella nota hacía ver cómo por medio de una serie prolongada de inyecciones de este bacilo muerto y á dosis macizas se llegaba á conferir á las cobayas un grado muy visible de inmunidad.

Dominado por la idea de que la vida saprofita debe ser espontánea en este bacilo cuyo parasitismo obligado constituiría sencillamente un estado accidental y transitorio, el citado doctor ha continuado paralelamente á los trabajos consignados en aquella nota, otras investigaciones, de las cuales ha resultado el descubrimiento del estado espontáneamente saprofita del bacilo de Koch y de su

conversión en un agente de defensa contra la tuberculosis. Las consideraciones hipotéticas que le han servido de punto de partida y los resultados que ha obtenido son los siguientes:

Supuesto que el suero de los animales hiperinmunizados por los cultivos del bacilo clásico de la tuberculosis aglutina y precipita con una energía notable el *B. coli*, el *B. del tifus* y el piociánico de los esputos, y dado además que el bacilo clásico de la tuberculosis se transforma en otro bacilo semejante en apariencia á los precedentes, el Dr. Ferrán creyó que acaso el bacilo de Koch era un *B. coli* que habiendo cambiado su quimismo en condiciones todavía indeterminadas, se ha transformado en el bacilo tuberculógeno que todos conocemos.

Sabiendo la facilidad con que las vacas se hacen espontáneamente tuberculosas, trató de averiguar si un colibacilo presentaba caracteres comunes con el bacilo de la tuberculosis, y encontró que el *B. coli* contenido en las deyecciones recientes, coloreado por el procedimiento de Lubimoff, resiste á la acción decolorante de los ácidos diluídos y que los cultivos de este microbio no aparecen como tuberculógenos aunque hayan sido inyectados á altas dosis.

Al mismo tiempo que estudiaba experimentalmente el valor que podían tener estas consideraciones puramente hipotéticas, trataba de comprobar también el grado de verdad que se podría conceder á las siguientes:

Las desemejanzas clínicas que se observan entre la tuberculosis sobrealaguda y la tuberculosis crónica, parece que no dependen del menor ó mayor grado de receptividad de los enfermos; al contrario, todo lleva á creer que la marcha galopante de la tuberculosis en los adultos y las formas de la tuberculosis meningea aguda en los niños son debidas á condiciones especiales y desconocidas del bacilo clásico. Además, no debe olvidarse que un bacilo como el de Koch que se multiplica lentamente y produce experimentalmente procesos infecciosos crónicos, no explica la marcha vertiginosa de la tuberculosis galopante. Por otra parte, el hecho de que estas tuberculosis relativamente frecuentes en la infancia son raras en la edad adulta, podría depender de que con la edad adquirimos cierto grado de resistencia contra el agente de las formas hiperagudas, que, como se sabe, no puede ser dada por el bacilo de la tuberculosis tal y como actualmente le conocemos, puesto que las inyecciones de las toxinas de este microbio, lejos de inmunizar, predisponen á la enfermedad. Por este motivo consideramos como fundada la idea de que semejante resistencia es debida más bien á infecciones espontáneas ligeras é inmunizantes producidas por el mismo bacilo en su estado saprofito.

Por todos estos motivos, Ferrán creyó que convenía buscar en todos los casos agudos un nuevo estado del bacilo que explicara estos enigmas y otros muchos relativos al origen y propagación de esta enfermedad. A la vez hace observar que está lejos de creer que

ha dado una solución completa á los múltiples problemas que envuelven las consideraciones precedentes; sin embargo, como ideas directrices le han servido de mucho, y no han sido completamente infecundas. A falta de una clínica de tuberculosos donde hubiera podido realizar estos estudios, ha debido contentarse con los pulmones de vacas tuberculosas obtenidos en la inspección veterinaria del Matadero municipal, y con muestras de esputos enviadas por los médicos para el análisis. La falta de datos clínicos exactos y detallados sobre el estado de los enfermos cuyos pulmones y órganos utilizaba, le pusieron en la imposibilidad de elegir previamente los materiales de estudio, obligándole á aprovecharlo todo indistintamente, lo cual hacía sumamente difícil este género de trabajo. Así es, que en lugar de dominar estas dificultades, debió someterse á ellas, empezando por sembrar en el caldo y en el suero líquido pequeñas porciones de tejido tuberculoso tomadas de los pulmones de vacas, y más tarde sembrando esputos bacilíferos.

Las siembras del tejido tuberculoso en caldo, fueron casi siempre estériles; pero no desanimándose por esto, repitió el trabajo, utilizando más de cien muestras de diversas procedencias.

La siembra de los esputos le dió, como era de esperar, cultivos siempre impuros. El citado autor sabía de antemano que debía suceder así, y á pesar de todo, como esta operación entraba deliberadamente en el programa que se había trazado, continuó efectuándola sistemáticamente con el objeto que después veremos.

Cuando las siembras de los pulmones tuberculosos no eran estériles, se obtenían de ordinario cultivos impuros. Alguna vez llamó la atención la presencia en estos cultivos de un bacilo corto, extremadamente fino y movable, semejante morfológicamente al bacilo de la tuberculosis; pero su aislamiento se hizo imposible por la abundancia y el rápido desarrollo de otras especies, con las cuales vivía mezclado, hasta que por último, un hecho accidental vino á favorecer los deseos del autor, y llegó á aislarlo.

Raramente, menos en invierno que en verano, las enormes masas de pulmones tuberculosos de vacas puestos en cubetas de porcelana y abandonadas sobre las mesas del laboratorio sin cubierta protectora, lejos de entrar en fermentación pútrida como sucede casi siempre, fermentaban de una manera especial, exhalando un olor claro y muy pronunciado parecido absolutamente al del esperma. Otras veces, raras también, este extraño fenómeno se desarrollaba paralelamente á la fermentación pútrida y, en estos casos, el olor espermático estaba mezclado al de la putrefacción.

Estos hechos hicieron recordar al citado doctor el olor de esperma que exhalaban los esputos de ciertos tuberculosos, y desde este punto tuvo interés en sembrar en suero semejante materia á pesar de la complejidad bacteriana tan grande que la caracterizaba.

Semejante coincidencia avivó naturalmente el deseo de aislar el agente de la fermentación espermática, tanto más, cuanto que ya se

había observado el mismo olor en los esputos sembrados en suero en vasos abiertos y descubiertos dejados á la temperatura ambiente, cuyos esputos daban este olor más ó menos disimulado por la fetidez de la putrefacción.

Aprovechando el primer caso en que este fenómeno se presentó en toda su pureza, se pudo aislar del pulmón de una vaca un pequeño bastoncillo corto, extremadamente fino, dotado de movimiento, semejante morfológicamente al que el autor había visto en los cultivos impuros obtenidos sobre suero después de la siembra de pequeñas porciones de tejido tuberculoso ó de esputos bacilares. Parecíase también á otro bacilo que se ve con frecuencia relativa al lado del bacilo de Koch en las preparaciones de esputos teñidos por los procedimientos de doble coloración.

Ferrán tocó con un estilete esterilizado los tejidos tuberculosos que tenían olor de esperma, y pasó este estilete sucesivamente á la superficie de muchos tubos de agar coagulado en posición oblicua, dejando incubar estos tubos á la temperatura ambiente entre 26 y 28°. A las 48 horas obtuvo colonias muy numerosas, casi todas producidas por dicho bastoncillo, y desde entonces le fué fácil estudiarlo en diferentes medios de cultivo.

No hace líquida la gelatina, y las colonias que da son perfectamente comparables á las del colibacilo, del bacilo de Eberth y del piociánico; pero estas colonias crecen más lentamente y son menos amarillentas. Las que se desarrollan en el seno de la materia nutritiva, examinadas con objetivos de poco aumento, presentan cuando son jóvenes el aspecto de lentes biconvexas. Las semejanzas que presentan las colonias de estos cuatro microbios son tales, que sin el concurso de los otros caracteres sería muy difícil, por no decir imposible, diferenciarlas.

Los elementos que las componen son bacterias más finas que el coli, y de una longitud igual próximamente. Cuando se las aísla de los pulmones de vaca, que son el asiento de la fermentación espermática espontánea, los bastoncillos son todavía más finos y mucho más cortos, tanto que se parecen más á los cocos que á las bacterias. En las colonias, por regla general, su longitud es uniforme; sin embargo, se ven algunos elementos de una longitud desmesurada, y que conservan todavía el grueso de los elementos cortos. Cultivado en el caldo, su longitud es muy variable y su grueso aumenta un poco; sin embargo, en condiciones iguales aparece siempre más fino que el coli y que sus congéneres. Tiende á formar un micoderma en la superficie del medio de cultivo, pero se acomoda igualmente á la vida anaerobia, de modo que es á la vez aerobio y anaerobio.

Cultivado en suero líquido de cobaya, vegeta al principio con dificultad y concluye por multiplicarse formando un micoderma en la superficie, al mismo tiempo que se desarrolla abundantemente en la profundidad.

Su forma en este medio es la de bastoncillos libres, algunas veces adosados paralelamente, como aparecen habitualmente los bacilos de Koch en las preparaciones de esputos. También forma glomérulos constituidos por largos filamentos entrelazados, y cuando está acostumbrado á vivir en este suero, da cultivos muy densos. Está dotado de movimientos parecidos á los que presenta el colibacilo, y da esporos endógenos muy refringentes cuando el medio reúne condiciones favorables. (Fig. 136.)



FIG. 136

Bacilo espermígeno. (FERRÁN.)

Se colorea bien con los colores básicos de anilina, pero no retiene la coloración cuando se le tiñe por uno de los métodos empleados para diferenciar el bacilo de la tuberculosis de Koch.

Se desarrolla bien en los medios ordinariamente utilizados, y desde el punto de vista de la práctica, se puede decir que los cultivos viven indefinidamente, al menos, cuando se le cultiva en caldo ordinario simple. El autor lo conserva vivo durante más de cinco años, sin que haya perdido su fecundidad.

De todos estos caracteres, el más personal, el más permanente, y por consecuencia el que mejor permite distinguirlo de todos los otros microbios conocidos hasta el presente, es la propiedad que tiene de producir espermina cuando se le cultiva en suero líquido y en condiciones ampliamente aerobias. Los cultivos hechos de esta manera desarrollan un fuerte olor de esperma en menos de 48 horas cuando el bacilo está bien adaptado á este medio. Los primeros cultivos hechos en caldo simple producen también la espermina, pero mucho más tarde. Si se continúan los cultivos en series en este medio, esta propiedad acaba por desaparecer, pero renace prontamente cuando se vuelve á cultivar el bacilo en el suero lí-

quido. La semilla que no producía espermina obtenida en caldo, y que el autor conserva viva hace más de cuatro años, recobra de nuevo la propiedad de producirla luego que se la siembra en dicho medio, esto es, en el suero líquido. (Fig. 136.)

El mejor suero para revelar esta propiedad del bacilo tuberculígeno espermígeno, es el que se obtiene directamente aséptico; en el suero que se esteriliza calentándolo á 55° da también la espermina; pero mientras que el olor característico de esta substancia persiste en el suero no calentado, en el esterilizado por calentamientos discontinuos desaparece en pocos días, reemplazándola al principio un olor poco definido, y más tarde otro que recuerda el de las almendras tostadas; sin embargo, algunos lo comparan con el olor que producen los ratones.

Cultivado en el caldo de estómago de perro autodigerido, vegeta con gran vigor formando un micoderma espeso bajo el cual se acumulan burbujas de gases fétidos producidos por los gérmenes que viven en el fondo con una vida relativamente anaerobia. Estos cultivos no dan olor de esperma, sino que exhalan una fetidez insoportable que recuerda la de la cola podrida.

Vertiendo en una cápsula el cultivo hecho en este medio, los gases fétidos se escapan, quedando entonces un perfume agradable más ó menos parecido al olor de los cultivos del bacilo de Koch en caldo glucoglicerinado.

La propiedad de dar el perfume de levadura cuando se le cultiva en dicho caldo es todavía más manifiesta en los cultivos cuya semilla está tomada del organismo de cobayas previamente infectadas.

En algunos cultivos muy viejos obtenidos en suero el autor ha encontrado este perfume de levadura, pero tan débil, que sólo una pituitaria muy sensible era capaz de apreciarlo. En medio de esta diversidad de principios aromáticos se observa alguna vez una que da un olor vago indeciso y muy débil, comparable al del piociánico.

Debe observarse que estos matices en los perfumes de estos cultivos no son debidos á impurezas por el piociánico ó por el bacilo de Koch, porque no solamente comprobaciones rigurosas demuestran que en todos los casos se ha de renunciar á esta suposición, sino que además, el piociánico se multiplica con tal exuberancia en estos medios, que en lugar de desprender éstos perfumes delicados y casi indefinibles por razón de su tenuidad, da por el contrario el aroma franco y fuerte que le es propio, tanto cuando vegeta solo como cuando vive mezclado con el bacilo espermígeno.

Este último bacilo cultivado en el caldo de perro, da la reacción del indol de una manera muy marcada. Todos los cultivos de este microbio, tanto los obtenidos en suero como los obtenidos en caldo, se hacen muy alcalinos si estos medios de cultivo no contienen glucosa ni lactosa; al contrario, adquieren una reacción claramente ácida cuando el medio contiene esta substancia, en cuyo caso el desarrollo

de este microbio es sumamente difícil, y su vitalidad no tarda en extinguirse.

El suero mal llamado antituberculoso obtenido de mulos, de caballos ó de asnos hiperinmunizados con productos tóxicos procedentes de cultivos del bacilo de la tuberculosis en los medios glucoglicerizados ó con pus caseoso, ó con esputos convenientemente preparados, ó con un tejido tuberculoso cualquiera, aglutina enérgicamente este microbio, lo precipita y lo digiere en parte ó en totalidad. Si el suero proviene de un animal fuertemente inmunizado, una gota basta para aglutinar y precipitar todos los bacilos contenidos en 5 cc. de un cultivo hecho en caldo simple.

El hecho de haber observado la fermentación espermática sobre un pedazo de pulmón de carnero sano, revela que este microbio es ubicuario en la naturaleza; sin embargo, para obtener un primer cultivo es preciso buscar la ocasión, siempre fácil de encontrar, de tener pulmones tuberculosos de vaca al entrar espontáneamente en fermentación espermática, ó bien es necesario aislarlo de los esputos, lo cual es igualmente penoso y difícil.

Lo que es fácil, es obtener fermentaciones mixtas mezclando esputos con suero de carnero y dejando que se desarrolle el cultivo en vaso abierto; en este caso aparece siempre el olor de esperma, y para aislar el bacilo basta con aplicar con tenacidad y paciencia los procedimientos generales aconsejados en este sentido.

La propiedad de producir espermina ha permitido al autor identificar este bacilo con el bacilo clásico de la tuberculosis; este último, convertido en saprofito por su adaptación en los caldos débiles desprovistos de glucosa, de glicerina y de peptona, ha llegado á ser espermígeno en el caso siguiente:

Una parte de cultivo hecha en suero líquido fué mezclada con un volumen igual de jarabe de glucosa que contenía 10 de glucosa del comercio por 20 de agua. De esta mezcla se inyectó á una cobaya bajo la piel del abdomen 2 y $\frac{1}{2}$ cc. y se formó un absceso de pus caseoso. El animal enflaqueció mucho y murió después de 16 días. Una partícula de pus caseosa del absceso fué sembrada en el caldo de estómago de perro, y al ver que estos cultivos echaban el mismo olor exactamente que los cultivos del bacilo espermígeno hechos en el mismo medio, se tuvo la idea de sembrar en suero líquido una gota de este cultivo, con el objeto de ver si daba la espermina, lo que con efecto sucedió así.

El bacilo de Koch, convertido artificialmente en saprofito, tiene además de común con el bacilo espermígeno la propiedad de producir alguna vez, cuando se le cultiva en suero ó en caldo de perro, un aroma indeterminado apenas perceptible, que recuerda el del bacilo piociánico.

El Dr. Ferrán sabe que se han encontrado diversos bacilos paratuberculosos ó seudotuberculosos, pero no tiene noticia de que se haya identificado estas especies con el bacilo de Koch. Además,

algún día, sin duda, sucederá á estos microbios lo que ha sucedido á los bacilos pseudodiftéricos, los cuales, gracias á los perfeccionamientos de los medios de cultivo, se han podido identificar con el verdadero bacilo difterógeno. Hasta el presente no se ha visto aún la importancia que, según el autor, habrá que darles en día no lejano.

En apoyo de esta tesis, Dubard, de Dijon, ha hecho un descubrimiento muy importante, puesto que confirma la gran movilidad atribuída por Ferrán á los caracteres químicos del bacilo de Koch. Este distinguido sabio, cultivando el bacilo sobre animales de sangre fría, ranas, carpas, lagartos, obtiene razas cuyo cultivo se hace extremadamente fácil á la temperatura del aire ambiente y en los medios nutritivos ordinarios, en cuyo seno el bacilo de Koch no puede germinar sin una aclimatación previa siempre muy larga. Estas razas de Dubard no son virulentas, pero conservan íntegramente los caracteres morfológicos y las reacciones colorantes del bacilo de Koch.

El autor no duda de que con perseverancia Dubard llegará á completar la conversión de sus bacilos en saprofitos perfectos, para la cual le bastará con dejar envejecer sus cultivos hechos en caldos poco nutritivos. Si esporulan en estas condiciones, obtendrá al sembrarlos de nuevo, el estado de saprofitismo perfecto, en el cual este bacilo aparece completamente despojado de las reacciones colorantes del bacilo de Koch. Esto es al menos lo que Ferrán ha observado muchas veces en cultivos viejos hechos con el caldo ordinario poco nutritivo y desprovisto de glucosa, glicerina y peptona.

De todo lo dicho resulta claramente que el bacilo de la tuberculosis posee una versatilidad química tan extraordinaria, que nos autoriza para aventurarnos á considerar los microbios como moléculas de una radical química más ó menos compleja, que en virtud de acciones recíprocas con el medio, es capaz de modificar su arquitectura atómica por medio de adiciones ó de sustracciones de otros radicales menos complicados, ó por medio de sustituciones ó de transposiciones simétricas, que alterando su quimismo darán origen á diversas especies microbianas cuyo estrecho parentesco presentimos aunque no sea posible expresarlo por el lenguaje simbólico de la química.

Microbio tuberculógeno saprofito; sus efectos tóxicos. — La virulencia de este microbio es fácil y variable según el citado autor. Los primeros cultivos hechos en caldo sin glucosa ni glicerina, inmediatamente después de haber aislado la semilla de los tejidos tuberculosos que son el asiento de la fermentación espermática, ó retirándola de los esputos, producen efectos que no se pueden obtener con los cultivos más avanzados de la serie. Uno ó dos cc. de los primeros cultivos en caldo inyectados bajo la piel, producen un edema pasajero que deja después de él un ligero endurecimiento

poco persistente. Si se repiten estas inyecciones dos ó tres veces con intervalos de 4 ó 5 días, se ve aparecer sobre la zona ocupada por el edema y al rededor de ella, una erupción de pequeños forúnculos análogos á los que aparecen al rededor de los tejidos atacados de lupus. Esta erupción se cura más ó menos rápidamente, pero á menudo va acompañada de un infarto ganglionar que concluye por una tuberculización generalizada.

Si se toma el pus de uno de estos pequeños granos cutáneos ó de un ganglio linfático tuberculoso y se le inocula bajo la piel del abdomen de otra cobaya, se provoca un proceso tuberculoso de marcha más ó menos rápida, pero idéntico en todo al proceso tuberculoso obtenido por la inoculación de los esputos bacilares ó de cualquier otro virus tuberculoso habitual.

La tuberculosis de los ganglios inguinales se generaliza al bazo, al hígado, y muy pronto al pulmón con todos los caracteres típicos de la tuberculosis experimental clásica, pero con la particularidad de que el bacilo saprofita aparece en los tejidos tuberculosos convertido en bacilo tuberculógeno de Koch, sin que le falte uno solo de sus caracteres. Las tuberculosis obtenidas de esta manera son susceptibles de reproducirse en series indefinidas y sin diferenciarse en nada de las otras.

Esta virulencia tuberculógena especial disminuye prontamente en los cultivos seriados en medios artificiales; sin embargo, es cuestión de oportunidad el poder comprobar este hecho de una manera satisfactoria, y en este sentido el autor ha ensayado inútilmente el cultivo de este microbio en el suero ó en otros medios. Su transformación en bacilo tuberculógeno parece depender de un cierto grado de acción necrósica sobre los leucocitos; en tanto que puede formar el pus con facilidad, se verifica su transformación en bacilo de Koch; pero si no le queda más que la propiedad de producir el edema no es posible, al menos hasta hoy, transformarlo en bacilo clásico de la tuberculosis.

Cultivado en el suero de caballo á la temperatura ambiente, da cultivos muy virulentos pero poco piógenos, los cuales, á la dosis de 1 á 3 cc. provocan un edema extenso seguido de escaras necrósicas de la piel que al desprenderse dejan úlceras que llegan á curarse espontáneamente. Los efectos de estas inyecciones en el peritoneo, son rápidamente mortales; alguna vez, dos ó tres horas bastan para que se produzca la muerte, y en estos casos las autopsias no revelan otra cosa que una ligera hiperemia meníngea. Los cultivos menos tóxicos matan en el espacio de 12 á 24 horas con peritonitis acompañada de colecciones serosas ó de una serosidad sanguinolenta más ó menos abundante. El caso en que no sobreviene la muerte, el animal no se hace tuberculoso á consecuencia de estas inyecciones.

Esta especie de virulencia es muy persistente en los cultivos seriados en suero líquido de caballo; estos cultivos, despojados de

microbios por filtración, la conservan casi íntegramente, lo cual indica que es debida á una toxina libre.

En los mulos, asnos y caballos produce edemas extensos, fiebre y abatimiento general. Cultivado cuatro veces en doble serie, es decir, del suero á la cobaya y de la cobaya al suero, no se ha podido exaltar su virulencia y hacerle de nuevo tuberculógeno. Este mismo resultado negativo han dado las inyecciones hipodérmicas de una mezcla en partes iguales de cultivo y de jarabe glucoglicerinado.

Bacilo espermígeno; acción inmunizante contra sus efectos patógenos. — Las cobayas que han recibido 20 cc. de suero en cultivo muy espermígeno filtrado, distribuido en inyecciones de 2 cc., hechas cada 5 días, se presentan, con poca diferencia, tan sensibles como las cobayas nuevas á la inyección en el peritoneo de una dosis mínima mortal. Las inyecciones intraperitoneales repetidas no inmunizan tampoco contra los efectos de una dosis mortal para los testigos. El Dr. Ferrán ha practicado en estas experiencias la inyección de prueba diez días después de haber dado la última inyección inmunizante.

Bacilo espermígeno; su acción inmunizante contra los efectos producidos por el bacilo de Koch. — Las cobayas que han recibido en junto 20 cc. de suero de cultivo filtrado y distribuido en inyecciones de 2 cc. cada una, dadas á intervalos de 5 días, se tuberculizan con un retraso de 4 á 5 días cuando se les inocular con la lanceta esputos bacilares sobre la línea media del abdomen. A las cobayas testigos les sobrevienen infartos tuberculosos de los ganglios linfáticos inguinales entre los 10 ó 14 días, y á las que están inmunizadas entre los 15 á 20 días. En estos animales el chancro que se forma sobre el punto de inoculación aparece también con retraso y se cura más pronto; los ganglios tuberculizados, lejos de continuar creciendo, disminuyen lentamente de volumen y acaban por ser tan imperceptibles como los de las cobayas normales, terminando por curar radicalmente. En los testigos la tuberculosis sigue su curso ordinario y los mata entre el segundo y el sexto mes.

Cuando en los inmunizados los ganglios no se han fundido completamente en 3 meses, es que la inmunidad se ha extinguido total ó parcialmente, en cuyo caso los ganglios vuelven á hincharse y el proceso tuberculoso se generaliza siguiendo un curso más ó menos lento.

Estos hechos se suceden con una constancia tal, y ofrecen una regularidad tan marcada, que el espíritu más escéptico no puede conservar la menor duda sobre la eficacia preventiva y curativa de las toxinas del bacilo de la tuberculosis en este nuevo estado.

Se produce, sin embargo, un fenómeno muy singular; para que la acción profiláctica de este bacilo sea puesta en evidencia parece necesario que se forme previamente cierta cantidad de pus tuberculoso, esto es, que la necrosis de cierto número de leucocitos se

haya realizado. Así al menos lo indica el hecho de que las inyecciones preventivas no eviten la formación de chancros y de adenitis, y que solamente después del desarrollo de estas manifestaciones locales tuberculosas, sea cuando las acciones profiláctica y curativa comiencen á aparecer.

Todavía este hecho podría atribuirse á la poca inmunidad conferida por las toxinas empleadas, ó bien á que se ha intentado la prueba prematuramente sin esperar á que llegara un grado más elevado de inmunidad. Aun sería posible que este fenómeno dependiera de complicaciones en el quimismo de la defensa producida por estas toxinas desconocidas aún hasta hoy.

El autor ha obtenido resultados idénticos operando con toxinas del bacilo de Koch convertido artificialmente en saprofito y cultivado en suero líquido; esta toxina es bastante poderosa para digerir los infartos tuberculosos y curarlos, pero desgraciadamente mata los animales, caquetizándolos. Este resultado, cuya explicación se dará después, no debe ser olvidado, porque constituye la clave que deberá explicar la principal dificultad del problema de la curación de la tuberculosis.

El bacilo espermigeno se conduce de la misma manera que este saprofito cuando se le cultiva en condiciones que le impiden producir la espermia. En este caso funde los tubérculos y caquetiza á los animales.

Toxinas; su acción terapéutica. — Seguimos extractando la citada nota del Dr. Ferrán. Cuando la fusión de los ganglios tuberculosos ha comenzado á establecerse en las cobayas tratadas con un fin profiláctico, basta con hacerles algunas inyecciones subcutáneas de medio á 2 cc. de toxina para que la curación llegue á su último límite.

Si se comienza el tratamiento 20 días después de la inoculación del virus, esto es, cuando la adenitis inguinal es muy manifiesta, las cobayas se curan con inyecciones de medio á 2 cc. de toxina practicadas en intervalos de 10 á 20 días.

Con objeto de poder establecer más tarde las oportunas comparaciones, el autor expone brevemente los resultados que ha obtenido en sus investigaciones sobre la sueroterapia antituberculosa, emprendidas con este objeto y sirviéndose del virus mencionado.

Paralelamente á los estudios de que habla en dicha nota, comenzó, hace 5 años, á ensayar la obtención de un suero anti-tuberculoso, hiperinmunizando mulos, caballos y asnos por diversos procedimientos virulentos y con las toxinas. Hiperinmunizó unos, inyectándoles cultivos filtrados de tuberculosis humana, y á otros inyectándoles tuberculina. Trató con el alcohol absoluto los esputos bacilares, y toda la masa coagulada por el alcohol fué finalmente emulsionada con la glicerina y mezclada con el residuo que dejó el alcohol evaporado en el vacío á una baja temperatura. Sir-

vióse de este producto muy activo, pero aséptico, para hiperinmunizar mulos y caballos. Operó además con el pus tuberculoso puro y esterilizado.

Todos estos productos indistintamente dan un suero cargado de una gran cantidad de toxina de origen leucocitario y de una cantidad insignificante de antitoxina. Este suero es difícil de manejar por el clínico, puesto que, por poco que se exceda en la dosis, se expone á agravar la situación del enfermo.

Pensando que estos sueros inyectados á otros mulos podrían transformarse en verdaderas toxinas, hizo el ensayo y obtuvo un suero totalmente desprovisto de propiedades inmunizantes y curativas.

Experimentalmente todos los sueros obtenidos de esta manera, lejos de inmunizar y de curar, predisponen los sujetos y aceleran el curso de la tuberculosis; las cobayas nuevas, tratadas con el objeto de inmunizarlas, se tuberculizan antes que los testigos tuberculosos no tratados. Solamente administrando dosis muy pequeñas es como se obtienen algunos resultados favorables, pero jamás resultados satisfactorios en serie numerosa; para una experiencia feliz, veinte quedan sin resultado.

Sin embargo, en clínica, especialmente en casos poco avanzados se obtienen resultados tan halagüeños que se tiene la ilusión de creer en curaciones reales y positivas. En la colección de historias clínicas de enfermos tratados de esta manera por el autor, hay algunas muy satisfactorias, en las cuales la curación se sostiene después de dos años.

Desgraciadamente estos casos son excepcionales, y el Dr. Ferrán los explica de la manera siguiente:

La caquexia tuberculosa no es producida directamente, como se cree, por las toxinas que elabora el bacilo de Koch; estas toxinas no hacen más que necrosar los leucocitos, y en virtud de su quimiotaxismo positivo exagerado forman aglomeraciones de nódulos tuberculosos más ó menos considerables.

El veneno que caquectiza y mata produciendo el síndrome de la tuberculosis es el que resulta de la digestión de estos elementos celulares necrosados operada por los enzimas del organismo enfermo. Esta manera de interpretar la patogenia de la tuberculosis está basada sobre experiencias practicadas por el autor y que es fácil comprobar.

Se toma, por ejemplo, pus tuberculoso puro, que sembrado no da ninguno de los microbios piógenos conocidos; se le emulsiona con suero normal de caballo agitando muchas veces, se le guarda en la nevera á la temperatura de 10° durante 48 horas y se le filtra con cuidado.

El suero así obtenido posee todas las propiedades tóxicas del suero procedente de animales hiperinmunizados, cualquiera que sea el procedimiento seguido para su preparación.

Inyectado á animales tuberculosos acelera el curso de la enfermedad haciéndolos rápidamente caquéticos. Produce los mismos efectos tóxicos en las cobayas sanas caquetizando las que mata. Además, el virus tuberculoso prende y se desarrolla mejor en éstos que en aquellos que no han recibido inyecciones de este suero.

Establecido lo dicho es fácil darse cuenta del por qué de los resultados positivos obtenidos en la clínica con los sueros antituberculosos que se preparan hoy. Cuanto más pequeña sea la cantidad de toxina resultante de la digestión de las células necrosadas, en tanto que la destrucción de este veneno operada por la energía química del enfermo compensará su producción y evitará su acumulación, la salud permanecerá en equilibrio; pero si por un motivo cualquiera las vísceras toxífagas y los emunctorios no pueden destruir y eliminar todo el veneno que se forma, entonces en realidad comienza la enfermedad; desde este momento el organismo que soportaba indiferente cantidades de tubérculos á veces enormes, reacciona y acaba por sucumbir.

Al principio de esta nueva situación puede suceder y sucede alguna vez que la pequeña cantidad de antitoxina contenida en los sueros antituberculosos basta para restablecer el equilibrio, á pesar de que estos sueros contienen una cantidad relativamente grande de veneno mezclado á la antitoxina. En el caso contrario, esto es, si la destrucción ó la eliminación del veneno que circula es lenta ó si su producción es superabundante hasta el punto que los efectos de la antitoxina no puedan llegar á la compensación deseada, entonces los efectos del veneno que inyectamos en el organismo con los sueros se unen á los que produce el veneno ya en circulación, y la situación del enfermo se agrava necesariamente. En una palabra, el suero de un animal hiperinmunizado con las toxinas del bacilo de Koch, que son fuertemente necrosantes, es desde el punto de vista de su toxicidad igual poco más ó menos al de una persona enferma de tuberculosis en un grado avanzado, y por consiguiente, no nos debe extrañar que en lugar de mejorar este suero perjudique si no se tiene la precaución de administrarle á dosis muy débiles.

Después de esta larga digresión el autor cree que puede mejor hacer resaltar la diferencia existente entre la acción de las toxinas de los bacilos tuberculógenos saprofitos y la de las toxinas del bacilo de Koch. Las que produce este último predisponen á la tuberculosis y aceleran su curso. Las toxinas libres que produce el bacilo de Koch convertido en saprofito y cultivado enseguida en suero líquido evitan la tuberculización y funden rápidamente los tubérculos existentes; pero como el producto resultante de la digestión de los tubérculos es tóxico y caquetizante, las cobayas mueren enflaquecidas pero no tuberculosas.

Sólo las toxinas libres que produce el bacilo espermígeno cultivado en suero líquido y en vida muy aerobia inmunizan y curan

produciendo apenas efectos caquectizantes. Estos efectos son tanto más rápidos é intensos cuanto mayor es la cantidad de espermina producida por el microbio. Cuando el cultivo se hace en condiciones poco favorables á la producción de espermina, las toxinas que resultan apenas se diferencian en sus efectos de las que produce el bacilo de Koch hecho saprofito y cultivado en suero líquido.

¿Cuál es la causa de estas diferencias?

Acaso lo que ha expuesto Poehl sobre los efectos y propiedades de la espermina sugerirá á los lectores una explicación más ó menos aceptable de estos mismos efectos.

He aquí lo que ha demostrado este sabio á propósito de esta base: la espermina sin ser por sí misma un oxidante, determina por su contacto una aceleración de las oxidaciones tanto minerales como orgánicas. Si se ponen en un vaso algunas gotas de cloruro de oro muy diluido y magnesio en polvo, se desprenderá solamente una pequeña cantidad de hidrógeno mientras que se formará cloruro de magnesio; pero si se añade una partícula de espermina, en seguida el hidrógeno se desprende en gran cantidad, y abundante espuma de hidrato de magnesia llena el vaso al mismo tiempo que se desarrolla el olor de esperma humano. El clorhidrato de espermina diluido á la milésima y aun á la diez milésima produce este mismo efecto, y si se filtra la solución para separar la magnesia formada reproduce los mismos fenómenos.

Según Poehl, al cual son debidas estas observaciones, sólo por la acción de contacto es como la espermina favorece de esta manera la oxidación del magnesio. Todavía sucede de igual modo en las oxidaciones orgánicas. La sangre muy diluida, aun cuando en parte esté en putrefacción, adicionada con un poco de clorhidrato de espermina oxida muy rápidamente al aire la tintura de gayaco que se hace azul á su contacto como cuando se halla en presencia del agua oxigenada.

Se sabe que muchas sustancias como el cloroformo, el óxido de carbono, el protóxido de nitrógeno, las materias extractivas de la bilis, de la orina, etc., disminuyen el poder oxidante de la sangre. Si se añade á la sangre colocada bajo la influencia de estas sustancias una pequeña cantidad de espermina se le restituye, según Poehl, la propiedad de transportar el oxígeno sobre los tejidos. Esta aptitud de la espermina recuerda los fenómenos llamados *catalíticos*, y mejor todavía las oxidaciones provocadas por los fermentos de Jacquet y G. Bertrand, tanto más cuanto la acción de la espermina parece en estas experiencias independiente de la cantidad empleada. Por consiguiente, según Poehl, la espermina excita las oxidaciones orgánicas, aumenta la proporción del nitrógeno completamente oxidado, disminuye las cantidades de leucomainas que pasan á la orina y obra así como un agente tónico y nervioso. Las inyecciones subcutáneas de espermina dan una sensación de fuerza y de bienestar general.

Tarchanoff apoya y confirma estas conclusiones de Poehl; Welschmannoff ha observado el efecto tónico de la espermina empleada preventivamente en una serie de operaciones quirúrgicas muy graves.

Los efectos más notables de esta base han sido observados en las enfermedades nerviosas complicadas con anemia, en la hemiplejia, la tabes dorsal, etc.

Por consiguiente, la espermina, según Poehl, es un tónico de los más eficaces de la célula animal y un excitante de la nutrición. Inyectada bajo la piel á la dosis cotidiana de 5 á 15 centigramos, durante algunos días, tiene una acción que persiste y se sostiene 15 días después.

Si esta doctrina emitida por Poehl es cierta, la interpretación que ha de darse á los efectos de las toxinas del bacilo espermigéno parece que debe ser la siguiente: la toxina que deja en el suero el bacilo de la tuberculosis convertido artificialmente en saprofito, se transforma en una antitoxina que funde los tubérculos y que curaría á los enfermos si de esta fusión no resultaran productos caquetizantes que los matan.

Las toxinas que dejan en el suero de cultivo el bacilo espermigéno poseen una eficacia curativa más grande porque la espermina que les acompaña favorece la destrucción de este veneno por un procedimiento todavía desconocido.

El autor prevé que esta interpretación suscitará objeciones, y entre otras una que no carece de valor. Dado que el aliento de ciertos tuberculosos graves tiene el olor de la espermina, ¿por qué no se curan poseyendo de este modo el remedio al lado del mal?

Este último hecho es cierto, pero la acción de la espermina no llega en este caso á vencer la gravedad del mal porque esta substancia sólo se produce en los puntos relativamente estrechos en que el microbio vegeta en contacto con el aire; pero en el seno de las enormes masas tuberculosas donde tiene una vida anaerobia no se produce la espermina; allí, al contrario, la producción del veneno es tan considerable que los medios auxiliares por poderosos que sean nada pueden. Por estas razones el autor cree que la mejor de las soluciones de este problema no llenará el ideal de la curación de las tuberculosis avanzadas, y que, por consiguiente, se impondrá la necesidad de las inyecciones de tuberculina como medio seguro de efectuar el diagnóstico precoz de esta enfermedad, único recurso para no llegar siempre tarde y para poder sacar todo el beneficio de los nuevos tratamientos.

La clínica, dice el Dr. Ferrán, confirma nuestros trabajos experimentales y nuestras previsiones teóricas. El ensayo de las toxinas del bacilo espermigéno ha dado excelentes resultados en casos poco avanzados de tuberculosis pulmonar.

Ensayando este nuevo remedio en la clínica humana, es necesario saber y recordar que éste no es como uno de esos sueros

antitóxicos que se pueden emplear sin peligro; al contrario, está formado por una toxina que sin ser tan activa como las tuberculinas, debe como éstas ser administrada con cuidado y vigilando sus efectos. El bacilo espermigéno que sirve para obtener el producto está naturalmente privado de los ácidos grasos que Koch ha tratado de eliminar por procedimientos mecánicos, preparando con su bacilo su nueva tuberculina. La toxina de Ferrán no posee, por consiguiente, la acción necrosante atribuída á estos ácidos; sin embargo, conviene no pasar ciertos límites en su dosificación, sin lo cual la fusión rápida de las masas tuberculosas por ella producidas aumentaría la toxemia, y los enfermos en lugar de mejorarse se agravarían en su estado.

El autor comienza el tratamiento inyectando cada dos días una gota de toxina diluída en un centímetro cúbico de agua esterilizada y fenicada á 0'50 gramos por 100. De cuatro en cuatro inyecciones se aumenta con una gota más, y de esta manera se eleva gradualmente la dosis hasta 1 ó 2 cc. para inyectar. Al llegar á 1 cc. se reduce el número de inyecciones á una ó dos por semana.

Esto constituye una regla invariable. Cuando el proceso tuberculoso es poco extenso y el estado del enfermo es satisfactorio, se puede comenzar inyectando dosis un poco más elevadas, por ejemplo de dos á cuatro gotas, y se las puede aumentar con más rapidez.

Para que esta toxina se conserve mejor, el autor le añade un volumen de glicerina igual al suyo; por esta razón aconseja no inyectarla sin dilatarla en agua, porque sólo de esta manera se evitará el dolor que causaría la glicerina no diluída.

Estas inyecciones se practican en el tejido celular subcutáneo del abdomen, sirviéndose de la jeringa de Roux de 5 cc. perfectamente esterilizada. Los efectos locales son completamente nulos.

En ningún caso debe producirse la fiebre y ésta no debe aumentar si el enfermo la presenta. Por consiguiente, es útil tomar la curva térmica del enfermo antes de someterle á este tratamiento. El más ligero aumento de temperatura será indicio de que se ha pasado en la dosis. Los efectos de una dosis excesiva se traducen por la fiebre, la tos, la dispnea y alguna vez por ataques hemoptoicos. En las tuberculosis cavitarias las dosis de 1 á 2 cc. bastan para producir estos efectos.

La acción terapéutica se traduce por la disminución lenta y gradual de los síntomas; el enfermo acusa una sensación de bienestar y de vigor, su apetito aumenta, la expectoración y los sudores disminuyen, la pérdida de peso se detiene y retrograda, y los síntomas estetoscópicos y plesimétricos se modifican ventajosamente en el mismo sentido.

En los períodos avanzados de la tuberculosis este tratamiento resulta ineficaz.

Los buenos efectos de este nuevo remedio son fáciles de com-

probar en la tuberculosis cutánea. Este autor ha tratado un caso de lupus eritematoso, del cual no pudo obtener la fotografía antes de comenzar el tratamiento por haberse resistido el enfermo, el cual solamente cuando vió su cara curada de sus úlceras accedió á ser fotografiado; gracias á las depresiones indelebles que ha dejado el mal, puede todavía formarse una idea aproximada del estado en el cual se encontraba la cara de este sujeto. Voluntariamente el enfermo ha dejado pasar largos períodos sin tratamiento para poder apreciar mejor la influencia del nuevo remedio. Siempre, desde que éste hubo desaparecido, fueron invadidas nuevas porciones de piel; pero bastaron algunas inyecciones de 1 cc. de suero-toxina para dominar inmediatamente el mal. Hoy está limitado á la mucosa nasal y se puede esperar que, con perseverancia, se llegará á vencer completamente. Todavía es demasiado pronto para decir lo que dará de sí el suero de los animales hiperinmunizados con estas nuevas toxinas.

Es imposible que de esta manera se obtengan buenos resultados, á menos que el suero así obtenido no posea, además de la propiedad de fundir los tubérculos, la de neutralizar el veneno procedente de esta fusión.

En resumen, el autor tantas veces citado, concluye que actualmente podemos afirmar que el bacilo espermígeno y el de Koch son un solo y mismo bacilo, y se apoya en los hechos siguientes:

1.º Acción tuberculógena del bacilo espermígeno y adquisición por él de los caracteres particulares del bacilo de Koch, cuando llega á poseer la virulencia necesaria para esto.

2.º Producción del olor de levadura cuando una vez cultivado el bacilo en el caldo de perro, se deja este cultivo al aire para que se volatilicen los gases fétidos.

3.º Producción de espermina como la produce el bacilo de Koch hecho artificialmente saprofito, como el autor ha demostrado.

4.º Producción de otros perfumes no definidos, semejantes á los que produce el bacilo de Koch convertido en saprofito.

5.º Acción aglutinante enérgica y recíproca que poseen, sobre el bacilo de Koch, á la vez el bacilo de Koch saprofito y el bacilo espermígeno, como también los sueros de los animales hiperinmunizados con estos bacilos.

6.º Semejanza de forma y de volumen de estos bacilos cultivados en suero líquido.

7.º Acción preventiva y terapéutica específica de las toxinas de este bacilo espermígeno contra la tuberculosis.

En una palabra, producción de los mismos principios aromáticos, acciones tóxicas iguales, quimismo idéntico, rasgos morfológicos semejantes, he aquí los caracteres, que constituyen, según este autor, una base suficiente para poder afirmar la identidad del bacilo espermígeno y del bacilo de Koch, como también su acción curativa y profiláctica contra la tuberculosis.

Bacilo espermígeno; estado de la opinión científica sobre este asunto. — Los hechos y teorías que acabamos de exponer como trabajos debidos al Dr. Ferrán, han excitado en gran manera el interés de los sabios que se ocupan en este género de investigaciones, encontrándose divididas sus opiniones, si bien es mayor el número de los que opinan en favor de las teorías de nuestro compatriota.

Recientemente el Dr. Zupnik ha impugnado las teorías de Ferrán, aunque sin apoyarse en experiencias y hechos positivos para demostrar sus opiniones. La respuesta del Dr. Ferrán reproduce y amplía los razonamientos que dejamos expuestos, y es de esperar que en beneficio de la humanidad y de la ciencia triunfen las teorías del respetable bacteriólogo de Barcelona, lo cual constituirá la entrada en un amplio camino para llegar á la profilaxis y curación de la tuberculosis.

Inflamación; su teoría biológica según Mechnikoff. — Según las teorías de este sabio biólogo, la investigación de los procesos correspondientes á la inflamación en el hombre y en los vertebrados, ha demostrado que la inflamación consiste esencialmente en una reacción del organismo contra diferentes agentes nocivos y sobre todo contra los microbios patógenos, cuya reacción aparece antes en el organismo animal que el sistema vascular mismo, y las alteraciones en las paredes de éste aparecen solamente como una de tantas manifestaciones de la defensa orgánica.

Esas alteraciones se observan sólo en los animales cuya sangre contiene corpúsculos blancos que son los que desempeñan el principal papel en los vertebrados, en cuyo caso, la pared vascular como los leucocitos presentan una adaptación especial para la más rápida salida de éstos desde el interior de los vasos. Las contracciones de las células endoteliales de los capilares y de las venas facilitan con sus contracciones la diapedesis, que resulta aún más favorecida porque el núcleo de la mayor parte de los leucocitos de los llamados multinucleares, se descompone en varios fragmentos pequeños.

Tampoco se observa una alteración de las paredes vasculares en la reacción inflamatoria estudiándola en los invertebrados, cuyos corpúsculos blancos no se encuentran en vasos cerrados y cuyos leucocitos mismos no tienen núcleos múltiples. Los vasos sanguíneos cerrados no contienen ningún leucocito en aquellos invertebrados en que éstos se hallan en la cavidad del cuerpo, en cuyo caso las paredes vasculares no sufren alteración alguna en la reacción inflamatoria y ésta se produce completamente por corpúsculos blancos extravasculares.

Es evidente que esta teoría biológica de la inflamación ha de encontrar oposición sistemática entre los partidarios de las antiguas doctrinas, y para contestarles, el autor recuerda la manera de ver del autor de la teoría vascular, de Samuel, que fué el primero

en protestar contra la aplicación del método comparado en la patología. La comparación de los procesos de los animales con los del hombre sólo puede deducirse de aquellos que sufren procesos en un todo análogos y especialmente de los mamíferos. Las demás analogías nada explican, sino que, al contrario, dificultan la solución del problema.

Esta tesis metodológica no se confirma con prueba alguna, y sin embargo, basta recordar que Conheim, discípulo de Samuel, se fundó, para defenderla, estudiando la inflamación en la rana, cuyo organismo tanto dista del de los mamíferos, y en el cual falta una de las principales condiciones de la inflamación en los animales superiores, el calor, precisamente uno de los cuatro síntomas esenciales según la enseñanza clásica.

Los antiguos patólogos que estudiaron la inflamación en los vertebrados, fijaron á menudo sus observaciones en la córnea, cuyo hecho indica la necesidad de estudiar el proceso sin la participación del sistema vascular. Pero en este concepto sería más sencillo elegir como objeto de estudio á los animales que carecen completamente de vasos.

Pero Samuel encuentra mucho más natural la observación macroscópica de la oreja del conejo inflamada por quemadura, en la cual no es posible observar de una manera satisfactoria el delicado cuadro histológico de la reacción inflamatoria.

Samuel, mediante la observación de la oreja del conejo inflamada por otro método, se convence de que la parte esencial de este proceso consiste en una alteración molecular del elemento vascular que no se encuentra ni en la hiperemia ni en otra enfermedad de los vasos, concediendo á los leucocitos solamente una participación secundaria. Gran parte de éstos exuda directamente á través de la pared muscular enferma impelidos por la presión sanguínea; pero una vez atribuída á los leucocitos la movilidad, hay que darles participación en esta emigración á veces muy intensa. Además de la mayor penetrabilidad de la pared vascular y de la acción de la presión sanguínea, es preciso admitir también la parte que corresponde á la movilidad de los leucocitos.

Sin embargo, según Samuel, no puede atribuirse mayor importancia á esta movilidad por acción quimiotáctica, toda vez que la supuración se obtiene también por simple escaldamiento y por isquemia prolongada de 8 á 10 horas, en cuyo caso no puede haber quimiotaxis.

En la inflamación, los leucocitos absorben diversos cuerpos como pigmentos, bacterias, etc., pudiendo matar y digerir microbios; pero en la lepra y en la tuberculosis sucede al contrario, pues los bacilos se multiplican dentro de los leucocitos trasladándose con los mismos á los órganos y produciendo así las metastasis. Las células citófagas no devoran siempre lo que deberían devorar y á veces hasta propagan el mal que deberían destruir.

Según lo dicho, sólo el grupo de inflamaciones que Samuel llama *suficientes*, puede calificarse todavía como correspondiente á su finalidad; las *excesivas* pasan del límite conveniente de la reacción y las *insuficientes* no cumplen su papel conservador. Samuel termina su estudio con estas palabras: «tan imperfectamente llenan su objeto los procesos inflamatorios.»

Mechnikoff, antes de contestar á estas objeciones contra la teoría vascular de la inflamación, llama la atención sobre la crítica del sabio que más ha contribuído á la propagación de las antiguas ideas, Ziegler, que desde el principio recibió muy hostilmente la teoría biológica y escribió *contra* la misma una crítica detallada.

Las principales objeciones de Ziegler contra la teoría biológica pueden reducirse á los siguientes extremos: no reconoce la inflamación y la fiebre como útiles en todos los casos y mucho menos como el medio más propio para curar la infección. En los casos en que la licuación inflamatoria de los tejidos conduce á la formación de un foco purulento en el hígado ó en el cerebro, ó cuando los exudados inflamatorios forman sobre la mucosa de la laringe y tráquea depósitos membranosos que estrechan las vías respiratorias, á nadie se le ocurrirá ver en ello un fenómeno favorable, tanto menos cuanto los principios nocivos que determinan la enfermedad pueden conservarse tanto en los focos purulentos como en las membranas cruposas. En los casos en que las bacterias encuentran en el seno de las células en que penetraron un terreno favorable á su desarrollo, como sucede á veces realmente en la lepra, la fagocitosis, esto es la absorción de las bacterias por las células del organismo, no sólo deja de tener un influjo curativo, sino que por el contrario favorece la extensión del mal.

Ziegler no puede admitir que la fagocitosis tenga en todos los casos la importancia de un arma de la cual dispone el organismo contra los provocadores de la infección y cree que es tan sólo un fenómeno vital fundado en la estructura del protoplasma celular, que unas veces es útil, otras indiferente y otras nocivo.

En suma, todas las objeciones de Ziegler se reducen á que ni la inflamación ni la fagocitosis pueden reconocerse como reacción orgánica en todos los casos útiles, valiéndose como ejemplo de aquellos casos en que el foco inflamatorio comprime el cerebro ó estenosa las vías respiratorias produciendo verdadero peligro.

Evidentemente, en tales condiciones se trata de casos especiales y de los cuales el daño mayor resulta de la causa de la inflamación y no de la reacción misma. Si los microbios patógenos no quedaran detenidos por el proceso inflamatorio local, se propagarían sin obstáculo en el organismo, produciendo una septicemia rápidamente mortal. En el caso de la lepra citado como ejemplo, las células se apoderan de los bacilos, y no sólo no libran de ellos al organismo, sino que los diseminan.

Pero en esta objeción se pierde de vista que tanto en la lepra

como en la tuberculosis citadas como ejemplos contra la teoría fagocitaria, se trata de enfermedades crónicas de curso lento en las cuales la reacción fagocitaria, si bien no elimina por completo los bacilos, al menos detiene temporalmente su propagación. Si por esta reacción del foco infectivo no se formara una barrera de fagocitos, los bacilos, penetrando en el sistema linfático se diseminarian en todo el organismo con mucha mayor rapidez que lo que ocurre en presencia de la reacción fagocitaria. No se trata de que la inflamación y la fagocitosis se reconozcan como reacción que constantemente y en todas las condiciones posibles libre al organismo de los principios nocivos, bastando que este resultado se obtenga por regla general y que ésta pueda aplicarse indirectamente á los casos más raros, aunque no sea directamente aplicable. La teoría biológica de la inflamación satisface por completo á este requisito.

Waller descubrió hace medio siglo lo esencial del proceso inflamatorio: el paso de los leucocitos á través de la pared vascular y su transformación en células de exudado. A pesar de la multitud de objeciones que aun hoy se repiten, la doctrina de la diapédesis de los corpúsculos blancos resulta una verdad definitivamente admitida. En la época en que se consolidó este descubrimiento todos consideraban la inflamación como un proceso patológico fundamental, y este concepto fué aplicado también á la diapédesis. Hace algunos años se creía en la convicción de que el paso de los leucocitos á través de la pared muscular y su acumulación en los tejidos y cavidades constituye un gran mal contra el cual la ciencia debe buscar un remedio eficaz. Entonces se pensó en la quinina como fiel medicamento antiflojístico, la cual como veneno protoplasmático paraliza los leucocitos en su tendencia á emigrar á través de la pared muscular para acumularse en el foco inflamatorio, cuyo concepto del carácter de la inflamación y de la nocuidad de los leucocitos se confirmó todavía más al encontrar en el seno de estas células microbios patógenos.

Algunos sabios alemanes como Buchner consideran la inflamación como una reacción curativa de parte de los leucocitos; sólo que según ellos el papel de éstos no consiste en su actividad fagocitaria sino en su capacidad de elaborar sustancias bactericidas. Pero ni este sabio ni ninguno de sus discípulos ha logrado demostrar la destrucción de las bacterias por sustancias leucocitarias, mientras que su aniquilamiento en el seno de los leucocitos puede observarse en multitud de casos y en grado muy intenso. Aun en los casos especiales en que vemos la muerte extracelular de los microbios, por ejemplo en la cavidad abdominal de animales inmunizados á los que se hayan inyectado bacterias coléricas ó tifódicas, ésta no puede explicarse por una secreción de los leucocitos. Basta vigorizar estas células por medio de una inyección previa de solución fisiológica de cloruro sódico para que cese la destrucción extracelular de las bacterias y se provoque en cambio una intensa

fagocitosis, cuyo hecho en unión de otros muchos autoriza la conclusión de que la muerte extracelular de las bacterias depende de substancias que han salido del cuerpo de los leucocitos en el corto periodo de su estado patológico, sobreviviendo inmediatamente después de la inyección de diversos líquidos en la cavidad abdominal. De todo lo dicho se deduce que la inflamación curativa del organismo estriba, no en una secreción de substancias microbicidas por las células, sino en una eliminación de los gérmenes patógenos por medio de la fagocitosis.

En toda esta doctrina de la inflamación, además de la cuestión principal del papel que este proceso desempeña para el organismo, hay otros puntos interesantes aunque secundarios. Se ha pretendido demostrar que en la formación del exudado inflamatorio toman parte no sólo los leucocitos sino también los elementos celulares locales, á los que se atribuye un papel muy importante y hasta á veces principal. El sentido general de los trabajos de estos últimos tiempos se reasume en que los elementos fijos participan en la inflamación no sólo como origen de un proceso regenerativo, sino aun más de una manera directa, transformándose en células amiboides y leucocitarias. Las opiniones concuerdan en la deducción de que los elementos nuevos del tejido conjuntivo aparecen exclusivamente de las células fijas y que en su formación no desempeñan papel alguno ni los leucocitos mononucleados ni los polinucleados. Esta última afirmación se halla en contradicción con las investigaciones anteriores de muchos patólogos que admitieron una transformación análoga de los leucocitos.

Mechnikoff, al estudiar el proceso inflamatorio en los vertebrados, hace notar que los objetos antiguos de investigación no pueden responder á las cuestiones principales con suficiente claridad. Al efecto dirigió sus trabajos sobre un órgano que puede investigarse en estado vivo durante un tiempo prolongado y en el cual es posible observar directamente toda la evolución del proceso inflamatorio. Fijóse en el estudio de la inflamación en las aletas caudales de los tritones, axolotos y cefalópodos.

Los primeros resultados que obtuvo recordaban las conclusiones de los autores que hemos citado. En virtud de ellas admitió una participación directa de las células fijas del tejido conjuntivo de las aletas, esto es, un aumento de movilidad en estas células jóvenes y la absorción por las mismas de substancias extrañas. Pero no satisfecho con las pruebas generales, quiso convencerse de que las células jóvenes del tejido conjuntivo de la aleta inflamada digieren realmente los cuerpos extraños que tienen á su lado; mas en este sentido todas las tentativas fueron inútiles. Durante horas enteras y hasta días sucesivos estuvo observando una ó varias células fijas en la aleta viva para sorprender un acto de fagocitosis, pero sin que jamás pudiera conseguirlo.

En tal caso ya no se consideró con derecho á atribuir á tales

elementos un papel fagocitario, y para investigar la causa de encontrar con frecuencia substancias extrañas, como gránulos de materias colorantes, en el interior de las células jóvenes fijas del tejido conjuntivo, sólo le quedaba un medio, que era reconocer que tales fagocitos fijos procedían de las células migratorias y de los leucocitos mononucleados, demostrándole la comprobación de esta hipótesis que entre estos dos grupos existen todos los estados intermedios posibles.

Al principio de la inflamación las células migratorias y los leucocitos devoran los cuerpos extraños, y luego una parte de estos elementos se fija y se convierte en células de tejido conjuntivo. En la observación de estos fenómenos en la cola viva é inflamada de las larvas de los anfibios encontró la clave para la comprensión de la suerte de los leucocitos, siendo fácil de esta manera poner de acuerdo los resultados así obtenidos con lo que se observa en los cortes de órganos inflamados de los vertebrados inferiores y superiores. Además, la observación de las células fijas del tejido conjuntivo en el foco inflamatorio continuada durante algunos días en las aletas caudales de las larvas vivas de los anfibios le demostró completamente que aquéllas no tenían participación en la reacción inflamatoria, y por tanto el citado autor se cree con derecho para hablar de su conversión en fagocitos.

Confiesa Mechnikoff que estas deducciones se contradicen con la opinión de la mayoría de los patólogos contemporáneos. Los trabajos de éstos tienden á confirmar el papel activo de las células fijas y la imposibilidad de la conversión de los leucocitos en células de tejido cicatricial. Pero estos nuevos trabajos son tan deficientes como las investigaciones de los tiempos anteriores, porque para la resolución de esta cuestión complicada y difícil, los autores investigan exclusivamente sobre órganos ya endurecidos, descuidando el estudio previo de los objetos vivos.

De las indicaciones apuntadas resulta lo siguiente: que la convicción de que la inflamación no es una afección de la pared vascular ni una enfermedad en general, sino que, al contrario, constituye una reacción curativa del organismo contra los agentes nocivos y principalmente contra los microbios, va cundiendo más cada día. Las objeciones contra esta teoría biológica son cada vez más débiles, y su falta de fundamento cada día más visible. Las diferencias en la doctrina de la inflamación se reducen á puntos secundarios, entre los cuales ocupa el primer lugar la cuestión de si los leucocitos además de su actividad fagocitaria pueden tomar parte en la inflamación como formadores de células fijas, no habiéndose dicho aún la última palabra en este sentido.

La doctrina que considera la inflamación como salida patológica de los leucocitos á través de la pared vascular lesionada, ha conducido á una terapéutica antileucocitaria, procurando los médicos por todos los medios impedir la diapédesis.

La teoría biológica, sosteniendo que la entrada de los leucocitos en el foco inflamatorio constituye una reacción protectora, debe también conducir lógicamente á una terapéutica leucocitaria ó mejor aun fagocitaria.

Los bacteriólogos han demostrado que, haciendo artificialmente más intensa la leucocitosis, se aumenta la inmunidad. Esto mismo ha demostrado Mechnikoff con respecto á la influencia del suero profiláctico en el cólera de los cerdos, y el Dr. Isayef con relación al vibrión colérico, haciendo ver que el aumento de la leucocitosis por medio de suero, de nucleína, de tuberculina, de caldo, etc., aumenta la inmunidad de los animales contra el coma de Koch, cuya conclusión fué confirmada por Funk respecto al bacilo tifódico, y por Bordet para el estreptococo.

Tales resultados condujeron á Durham á la aplicación de dichas substancias en el tratamiento de la peritonitis infecciosa en el hombre. La mayor acumulación de leucocitos en la cavidad abdominal que se obtiene mediante la emigración provocada por la inyección de substancias tan inofensivas como el caldo ó la disolución fisiológica de cloruro sódico, debe llevar en pos de sí una lucha más ventajosa contra los microbios que llegan al peritoneo.

Según las investigaciones de Hugenschmidt, las influencias químiotáxicas aumentadas con la saliva, producen una acumulación de leucocitos en la córnea, y favorecen la rápida cicatrización de sus heridas, de donde se sigue naturalmente el empleo de una leucocitosis artificialmente provocada en la cicatrización de las heridas en general. Es cosa sabida hasta qué punto los cirujanos han empezado á eliminar la antisepsia por razón de que, dañando á los microbios, dañan muchas veces todavía más á los elementos celulares del organismo.

Por estas razones, donde ha sido posible se ha sustituido la antisepsia por la asepsia, y es muy probable que la ciencia entre en un período, en el cual en la cura de las heridas, para toda clase de irrigación y lavados, se empleen substancias que, semejantes á la saliva, provoquen un gran aflujo de leucocitos.

Urobilina; su investigación en la orina.—Hay muchos casos patológicos caracterizados principalmente por el estado de catarro vesical con nefritis y la aparición en las orinas del epitelio vesical (Figura 137); pero el profesor E. Deroide hace notar que la presencia de la urobilina en la orina normal, ha sido frecuentemente señalada. Se ha llegado á esta demostración extrayendo la urobilina de la orina por medio de los procedimientos de Mac-Munu ó de Jaffé. Es cierto que durante esta operación el cromógeno de la urobilina se ha transformado en urobilina, pues resulta de las experiencias de Sallet y del autor citado que la urobilina no preexiste en la orina normal y que la substancia madre de esta urobilina, el urobilinógeno, se transforma en urobilina bajo la influencia de numerosos reactivos y aun bajo la influencia de la luz solar.