

J. Vidal Munne

*El organismo
frente a los*
MICROBIOS

*Una autorizada aportación
a la inmunología, en la que si
cada día se descubre un nuevo
misterio, se tropieza cada día con
problemas más obsesionantes.*

Universitat Autònoma de Barcelona
Servei de Biblioteques



1501041458

COLECCION

SURCO



Constituye esta Colección una verdadera, eficaz y manejable enciclopedia moderna de orientación, en pequeños volúmenes monográficos, destinados a un público culto, sino precisamente especializado, y que, por la precisión, claridad y amenidad de sus textos (avalorados con bellos grabados siempre que el tema lo requiere) está hoy colocándose a la cabeza de las publicaciones destinadas a la difusión y vulgarización de los conocimientos de nuestro tiempo.

TOMOS PUBLICADOS Y EN PRENSA

1. Lo que el hombre ignora.
2. Los Sueños.
3. La Relatividad.
4. Las etapas de la Geografía.
5. Del Atomo a la Estrella.
6. Las etapas de la Medicina.
7. La Alimentación humana
8. Las Vitaminas.
9. Historia del Comercio.
10. Las Expediciones polares.
11. La Astronomía sin telescopio.
12. Historia de la Velocidad.
13. Historia de los Estados Unidos.
14. Historia de Asia.
15. Los Microbios
16. La Vida en los mares.
17. El Cáncer.
18. Historia de Oceanía.
19. Las primeras civilizaciones del Mediterráneo.
20. La Locura.
21. Breve Historia de la Aviación.
22. ¿Se alarga la vida humana? La salud en nuestro tiempo.
23. El Existencialismo.
24. Historia de la Escultura.
25. Cómo se defiende el organismo.
26. Las Cruzadas.
27. Historia de África.
28. Historia de la Pintura.
29. La Literatura alemana.
30. Los grandes exploradores.
31. Las certezas del azar.
32. El sistema nervioso.
33. Juana de Arco.
34. La Tierra y su Historia.
35. Las razas humanas.
36. Los climas y el organismo humano.
37. Pequeña Historia de la Navegación.
38. Las etapas de la Biología.



**EL ORGANISMO
FRENTE A LOS MICROBIOS**

JOSÉ VIDAL MUNNÉ

EL ORGANISMO FRENTE LOS MICROBIOS



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques
Biblioteca de Veterinària



SALVAT EDITORES, S. A.

BARCELONA - MADRID - BUENOS AIRES - MEXICO - RIO DE JANEIRO

Colección SURCO
73-Serie B.

ES PROPIEDAD

Primera edición española: mayo 1950

Impreso en España

IMPRESA HISPANO-AMERICANA, S. A. — BARCELONA

INDICE

	<u>Págs.</u>
Prólogo	1
Introducción	5
Lo que sabemos de los microbios	9
Mecanismos naturales de defensa.	19
Virulencia, sensibilidad e inmunidad local	28
La vacunación	33
Todavía la vacunación.	41
Cuestiones anexas a la vacunación.	47
Intermezzo enzimático	52
Aglutininas y anticuerpos.	59
Una discusión permanente	63
Generosidad de las defensas provocadas. . . .	73
La intimidad de las defensas.	76
Los fenómenos de hipersensibilidad	86
Factores inespecíficos en las defensas orgánicas.	100

PROLOGO

«La infección contra las defensas orgánicas», puede sin grandes reservas, considerarse como la definición esquemática de la inmunidad. Porque no otra cosa significa discurrir en torno de los múltiples problemas que plantea la lucha de los organismos contra las infecciones que pretenden disputarles su integridad fisiológica.

Ahora bien, la palabra inmunidad, en su estricto valor etimológico, ¿representa el concepto total de las ideas que con ella queremos expresar? No estamos muy seguros de la precisión de este vocablo.

Nuestro estimado amigo don Francisco Pujols, el filósofo de la *Torre de les Hores*, con veleidades de biólogo, me decía recientemente que la palabra inmunología es un híbrido incorrecto y desconsiderado, que debiera substituirse por el término mitridatología, en memoria del rey Mitrídates, que fué en realidad el fundador de esta ciencia, cuya misión no es más que la de procurar al organismo los medios para acostumbrarse a vencer la agresión de las sustancias perturbadoras de nuestra normalidad.

Reconocemos que lo justo y acertado hubiera sido dar el nombre de mitridatología a la ciencia que se ha bautizado con el mote, mitad latino, mitad griego, de Inmunología.

Desgraciadamente, creemos que ya es tarde para rendir el merecido homenaje histórico al soberano y poligloto del Ponto.

Hoy la Inmunología es ya un vocablo clásico, y sería inútil intentar substituirlo por otro más propio y más justo.

El mitridatismo ha quedado reservado para definir o caracterizar la inmunidad frente a los venenos de origen inorgánico, y hasta orgánico, pero dejando para las sustancias de génesis biológica la ciencia de la Inmunología.

Los estudios sobre la inmunidad, que hace veinticinco años solamente constituían unos capítulos de la Bacteriología general, han adquirido hoy personalidad propia, gracias principalmente a la labor todavía no superada de Bordet.

En consecuencia, la inmunología, es una disciplina científica en plena juventud, y como ciencia biológica, está en período de formación.

Y es por esto por lo que permite estudios críticos, revisiones, rectificaciones, y, sobre todo, hipótesis y conceptos que se suceden a medida que nuevas aportaciones hacen variar criterios y puntos de vista que gozaban de solidez provisional.

No pretendemos (pues constituiría insólita osadía) establecer una doctrina nueva con nuestra modesta aportación.

Intentamos tan sólo exteriorizar lo mucho que ignoramos de tan apasionante disciplina.

Cada día descubrimos un nuevo misterio, pero también cada día nos enfrentamos con problemas más obsesionantes. Pero los hombres, que somos incorregiblemente fantasiosos, donde no alcanza nuestro conocimiento preciso, inventamos un vocablo y aparentemente nos quedamos muy satisfechos.

La terminología de la inmunidad es de las más frondosas; pero, en el fondo, es también de las más vagas.

Este desencanto y hasta, ¿por qué no decirlo?, esta angustia ante los hechos, es el resumen de las meditaciones sobre la inmunidad, cuando este meditar se impregna, se sumerge, en un clima de crítica serena.

Y este estado espiritual es el que hemos intentado reflejar en los capítulos de este ensayo, parcial y notoriamente incompleto, sobre el tema tan vasto de la inmunología. Nuestras divagaciones se limitan principalmente a los aspectos que de la misma hemos tenido ocasión de vivir y curiosidad de explorar.

Por esta razón, no puede aspirar a ser una revisión completa de todas las facetas de esta ciencia que todavía no ha llegado a la madurez.

Nos importa advertir que, si no son muy frecuentes las citas bibliográficas, no por ello pretendemos pregonar una originalidad que no existe. Por doquier pueden atisbarse las ideas de los gran-

des inmunólogos. *Bordet, Zinser, Kolmer, Nicolle, Topley, Ramón*, etc., y de entre los nuestros, *Turró, González y Domingo* han participado grandemente, con sus aportaciones interesantísimas, en la formación de nuestro criterio y en la génesis de nuestras investigaciones en torno de distintos enigmas de la inmunidad.

Como verá claramente el lector, no hemos seguido la huella constante de una teoría determinada. Estamos convencidos de que ninguna de las teorías creadas por los investigadores más insignes es capaz de explicar de manera satisfactoria y concluyente la mayoría de los fenómenos de la inmunidad.

Y no hay duda que, para los hombres dedicados a tareas de orden experimental, significa un auxilio precioso contar con una doctrina o unas leyes cuando llega el momento de interpretar unos resultados.

Pero en este campo, o, mejor, laberinto, las rutas se ciegan de una manera irritante, o los horizontes se diluyen hasta infinitos insondables.

Todo esto, que muchas veces es motivo de desaliento, en otras ocasiones es fuente de nuevos entusiasmos y luminoso acicate para seguir buceando en el misterio de la vida.

INTRODUCCION

En general, cuando los seres vivos se independizan de la placenta o del huevo lo hacen estando ellos teóricamente estériles de contactos infecciosos. Los casos de individuos que nacen infectados constituyen excepciones patológicas. Infecciones transplacentarias o contaminaciones del ovario o en el momento de la fecundación del óvulo, son las principales causas de todos los casos que se apartan de la normalidad.

Admitido que nuestra aparición en el mundo, con nuestra vitalidad actual y potencial, se realiza con nuestras células impecables y absolutamente desconocedoras de las infinitas agresiones de que van a ser objeto por el hecho de vivir, se comprenderá que lo primero que debe hacer todo organismo es aprender a defenderse brillantemente de todo aquello que va disputarle la integridad de su fisiologismo.

No podemos substraernos a esta lucha, que durará más allá del último latido del corazón, porque pensar en sumergir los seres vivos en un ambiente rigurosamente estéril es un sueño o una quimera totalmente irrealizable.

La maldición que aparece en los versículos del Génesis intuye no solamente ganar el pan con nuestro esfuerzo, sino que tiene un significado más dramático: Es preciso conquistar cada día y a todas horas nuestro afán de vivir, que intentan arrebatarnos constantemente multitud de factores adversos, entre los cuales se cuentan los agentes causales de las enfermedades infectocontagiosas, agentes que, a pesar de ser los más pequeños en volumen son los que realmente destruyen y malogran mayor número de vidas.

Contemplando objetivamente las cifras de mortalidad en los diversos grupos vivientes, observamos que los primeros tiempos de la vida son los que aparecen más castigados por la mortalidad y la morbilidad.

Vemos también, y de manera particular en la especie humana, que a medida que hemos ganado en conocimientos higiénicos y descubrimientos epidemiológicos, el azote que padecía la primera infancia se ha ido suavizando paulatinamente hasta límites que nos llenan de satisfacción y nos estimulan a seguir superando cada día los éxitos del día anterior.

Considerado este fenómeno de una manera general, diríamos que lo conseguido se debe a dos hechos fundamentales:

1.º Se ha conseguido una profilaxis y un tratamiento eficaz contra la infección que se llevaba más vidas: la difteria.

2.º A consecuencia de la adopción de medidas higiénicas racionales, hemos realizado un paulatino acostumbramiento de nuestras células frente a los microbios, creando, sin graves trastornos, estados de resistencia satisfactorios.

Cierto que en el transcurso de la vida, las posibilidades de ser agredidos por los más diversos agentes patógenos persisten con tenacidad implacable, y que si bien contra algunos tenemos grandes probabilidades de defensa, hay que convenir que frente a otros estamos todavía inermes o con defensas mediocres y vulnerables.

Esto significa que la tarea de los inmunólogos está muy lejos de su éxito definitivo. Mucho hemos avanzado, y cada día se van aclarando misterios de este mundo, todavía misterioso, donde radica la lucha entre los microbios y las células de los organismos que se debaten para deshacerse de sus huéspedes agresivos y perturbadores.

Es de lógica meridiana pensar que el dominio completo de este problema supone el conocimiento perfecto de la biología de los microbios y de los mecanismos defensivos que pueden oponer los organismos al verse obligados a luchar por su existencia.

¿Podemos sentirnos optimistas del caudal de conocimientos que poseemos, relacionados con esta trascendental cuestión? La respuesta a esta pregunta dependerá de las exigencias que animen a los hombres que se plantean esta inquietud aureolada de mística social.

Por nuestra parte, y como se verá en el transcurso de estas divagaciones, creemos que el camino a recorrer es todavía muy largo, y que nuestros conocimientos, supeditados tantas veces a dogmas de teorías poco flexibles, constituyen un laberinto del cual es preciso salir para avanzar confiados en la improbabilidad de futuros retrocesos y vacilaciones que esterilicen nuestros desvelos.

LO QUE SABEMOS DE LOS MICROBIOS

Para evitar posibles confusiones, es necesario advertir que con el nombre de microbios designamos comúnmente a los gérmenes visibles al microscopio y a los ultravirus, en su acepción genérica de elementos vivos causantes de perturbaciones orgánicas, que pueden oscilar entre una infección inaparente para el clínico y una infección aguda de terminación posiblemente mortal.

Desde los albores de la era inaugurada por Pasteur hasta el presente, es tan enorme la tarea realizada, que casi podríamos afirmar que no queda ya microbio patógeno por descubrir (naturalmente de los visibles y cultivables). No puede decirse otro tanto de los ultravirus. En la última edición del *Bergey*, aparecen por vez primera clasificados y bautizados los virus.

Aparte los virus que atacan a los microbios y a las plantas, el suborden *Zoophagineae* describe como suficientemente conocidas y estudiadas hasta 63 especies que atacan a los animales.

Imaginamos que, a pesar del microscopio electrónico, el catálogo de los virus no crecerá con la frondosa exuberancia de las bacterias comunes.

Para creerlo así, nos fundamos en dos razones que creemos básicas:

1.^a La realidad de los virus sólo llega a nuestro consciente por el hecho de crear un estado patógeno, una alteración que por eliminatorias sucesivas nos lleva a bucear en los arcanos de las partículas más insignificantes de la materia viva. Si no viéramos sus efectos sobre otros seres vivos, seguramente desconoceríamos su existencia como formas elementales de materia con propiedades metabólicas.

2.^a Las dificultades técnicas de su cultivo, pues para la mayoría de ellos sabemos que sólo lo conseguimos provocando alteraciones patógenas, sea en las especies originariamente atacadas o receptibles, o bien en cultivos en embrión de pollo o células en cultivo artificial. Es decir, los virus, para reproducirse, exigen una simbiosis con otras formas de vida.

Con los medios de que disponemos para identificar los ultravirus sólo nos cabe, por el momento, llegar a conocer los virus patógenos; por lo tanto, desconocemos la posible existencia de formas saprófitas, que, como sabemos, constituyen una parte considerable de los microbios descubiertos hasta el presente. Se calcula que sólo un 5 por 100 de los microbios conocidos se comportan como verdaderos patógenos.

Otro escollo para el estudio completo de los ultravirus radica en lo difícil de averiguar si su poder agresivo va ligado a la presencia de toxinas

que pueden actuar independientemente de los virus estrictos. Por ahora nos conformamos en presumir, con el conocimiento de las afinidades histológicas o modalidades patogénicas, que en general mantienen su especificidad característica.

En cuanto a la personalidad de los ultravirus, creemos oportuno dedicar un breve comentario a los últimos trabajos que pretenden demostrar su existencia como formas cristalizadas, hecho que pondría en duda su valor de elementos vivos con funciones metabólicas.

Por el momento, las formas cristalinas sólo han sido señaladas en unas pocas virosis de las plantas. Y para oscurecer todavía más la posibilidad de formar un criterio firme, algunos investigadores mantienen la opinión de que estas formas cristalinas no serían más que vehículos de los virus propiamente activos como sustancias patógenas. En resumen: sobre esta cuestión, de palpitante y trascendental interés biológico, todavía estamos sin hechos rigurosamente comprobados, y el problema sigue apasionando a los investigadores, que especulan afanosamente entre los límites de la materia orgánica y la inorgánica en el concepto clásico. Acaso, en un futuro no lejano, los enormes progresos de la química fisiológica nos obliguen a modificar algunos conocimientos que creímos sólidamente fundamentados.

Mientras tanto, parece más prudente y más lógico razonar a base de hechos actualmente fir-

mes, sin la pretensión, como es natural, de considerarlos definitivos.

Por lo tanto, admitimos que los ultravirus representan la más mínima expresión de materia viva conocida.

Como es natural, los biólogos han estudiado las características de los microbios en todos sus aspectos y facetas, y se han realizado esfuerzos considerables para establecer una clasificación de los mismos con bases que han sufrido sensibles modificaciones con el tiempo. Mucho hemos avanzado en este sentido, pero todavía quedan infinitas lagunas en el estudio sistemático de los microbios, por las razones que apuntábamos anteriormente: Las bases sobre las cuales se fundamentan las clasificaciones.

Considerando esta cuestión desde el punto de vista de nuestro interés por defender el fisiologismo de los diversos seres vivientes, desde el *homo sapiens* hasta la más humilde planta, es preciso confesar que en los ambiciosos intentos de clasificación microbiana se han tenido en cuenta factores de importancia muy relativa con respecto a las funciones patógenas o agresivas, lo cual, afortunadamente, se va superando ya en los últimos tiempos.

Es de importancia elemental considerar como de máximo valor las funciones metabólicas de los microbios y su acción agresiva sobre los seres que parasitan. Únicamente por este camino podremos establecer sobre bases sólidas el mecanismo pato-

génico de todas las enfermedades microbianas y, en consecuencia, los diversos procesos que va a desplegar el organismo para defenderse.

Sólo por estas rutas racionales el clínico y el investigador podrán vigilar atentamente el curso de una infección y establecer con oportunidad el tratamiento adecuado, y proponer las medidas convenientes para una profilaxis eficaz.

Tenemos el caso concreto de los gérmenes agrupados hoy en el género *Salmonella*, que no se identifican ya por su comportamiento frente a los hidratos de carbono, sino que se investiga su función antigénica, que, si no representa exactamente su actividad patogénica, sirve para orientar una lucha correcta de inmunización.

Todavía es más claro lo que ocurre con los estafilococos, que hasta hace muy poco clasificábamos por el color de su pigmento en los medios ordinarios de cultivo, y hoy averiguamos su personalidad estudiando sus toxinas, sus enzimas y otras actividades que representan los mecanismos de su fuerza patogénica, que es a la postre contra la cual el organismo se ve impelido a defenderse para conservar su integridad funcional.

En resumen: los microbios, para actuar como auténticos parásitos que disputan a su medio ambiente las energías indispensables para su metabolismo, necesitan neutralizar las defensas naturales o instintivas que los organismos les oponen en su misión de conservación fisiológica. Para ello se valen los microbios de infinidad de procedimien-

tos, todos orientados a barrer los obstáculos que encuentran, con la sola finalidad de mantener libre su función reproductiva, pues al cesar ésta saben que serán objeto de un vulgar proceso de digestión o asimilación, perdiendo definitivamente su personalidad.

Sinteticemos en una revista general las funciones agresivas de los microbios.

En primer término tenemos la función toxigénica, que constituye indiscutiblemente el factor mejor conocido de las actividades microbianas. Existe un grupo de microbios que hieren a su huésped por los productos de su catabolismo, que presentan una actividad patogénica extraordinaria, y que comúnmente actúan a distancia de su foco productor: las toxinas. Las más conocidas son la tetánica, la diftérica, la butolínica, la gangrenosa, la estafilocócica y la estreptocócica, si bien los gérmenes productores de estas dos últimas parece que también elaboran otras sustancias de evidente poder patogénico.

En algunos de estos casos, como la difteria, por ejemplo, es tan claro el hecho de que la toxina es por sí misma todo el soporte agresivo de este germen, que basta la neutralización de esta sustancia para que el foco productor desaparezca por los mecanismos normales de que dispone el organismo. Con ello tenemos una prueba indirecta incuestionable de que la toxina, no sólo llegaba a los centros nerviosos para producir su patogenicidad característica, sino que además actuaba alejando del foco

a los leucocitos y a las sustancias bactericidas, que sólo actúan libremente al desaparecer la acción quimiotáctica negativa ejercida por la toxina.

Otros microbios actúan ejerciendo intensas actividades irritativas en los territorios celulares donde se instalan, creando desórdenes en relación con la zona afectada. Unas veces producen trastornos nerviosos; otras, vasculares; a veces destruyen hemáties. En general son los microbios que hemos convenido en llamar de tropismo definido.

Algunos originan lesiones focales, que agravan su significado por la reacción hística que opone el organismo en su propósito de bloquear los estragos de una posible diseminación: tuberculosis, lepra, sífilis, etc.

Unos pocos provocan estados septicémicos, con los trastornos múltiples que significa un parasitismo masivo, y además de su presencia hay que sufrir las consecuencias de un intenso metabolismo, no siempre conocido.

Otros gérmenes, además de su poder agresivo, más o menos vago para nuestro conocimiento, ocasionan trastornos a causa de sus endotoxinas. Es el caso típico de la infección por la *Salmonella tiphy*, en que, a medida que el organismo va creando anticuerpos, aumenta la posibilidad de fenómenos graves, por la lisis de las bacterias producida por las sustancias bactericidas de reciente creación, como ha demostrado Domingo.

Y un sinfín de microbios que deben actuar por mecanismos fermentativos todavía no aclarados,

que destruyen células, provocando los procesos congestivos subsiguientes. En este capítulo, más o menos indeterminado, queremos incluir la patogenia de la bacteridia carbuncosa, que a pesar de ser uno de los primeros microbios que se conocieron, sigue sin aclararse su verdadero poder patológico. De una manera casi tímida, se dice que la bacteridia mata por embolia, a juzgar por la enorme intensidad de su difusión en todos los tejidos orgánicos, y sospechando de una manera errónea que las magníficas madejas que vemos *in vitro* son capaces sobradamente de crear verdaderos taponamientos en precapilares y capilares.

Nosotros hemos tenido ocasión de practicar millares de autopsias de animales muertos por el *Bacillus anthracis*, y ver muchos millares de preparaciones de los más diversos tejidos, y jamás hemos observado acumulaciones bacterianas. El germen casi siempre se presenta aislado, y cuando más, aparecen dos o tres elementos juntos, que nunca llegan a adquirir el tamaño de medio hematíe. Por lo tanto, no podemos admitir una acción puramente mecánica, que es a todas luces desprovista de fundamento.

Ahora bien, si en realidad desconocemos en el *Bacillus anthracis* toda virtud formadora de toxinas y aun de endotoxinas, estamos convencidos de su potente capacidad proteolítica y de su intensa acción fermentativa sobre un grupo importante de hidratos de carbono. Es decir, se trata de un ger-

men de gran complejidad en sus actividades metabólicas, por otra parte activísimas.

Pues bien, admitidos estos hechos, no es muy arriesgado suponer que sea esta variada función metabólica la responsable de su patogenicidad. De todos es conocido el curso de la infección carbun-cosa. Nosotros, en un estudio sistemático del foco de inoculación en cobayos, establecimos la marcha evolutiva del cultivo inoculado disecando cada hora el nódulo y haciendo al mismo tiempo hemoculti-vos por punción cardíaca.

La irrupción de las bacteridias al torrente cir-culatorio sólo se presenta a las pocas horas de la muerte del animal. Es decir, para que este germen produzca la muerte, necesita previamente destruir todo el arsenal defensivo que le opone el organis-mo, y sólo entonces, cultivando libremente en toda la economía, desarrolla de manera casi fulminante su acción letal e invasión consecutiva.

¿Cómo explicar el mecanismo agresivo de la bacteridia prescindiendo de toxinas, endotoxinas y de una acción mecánica por embolia?

Para nosotros, y siguiendo el criterio susten-tado por Wohlfeil, creemos que la activa función fermentativa a que acabamos de referirnos pro-voca grandes perturbaciones en el metabolismo proteico y celular, que al ocasionar amplios tras-tornos de orden fisioquímico, justifica sobradamen-te la patogenicidad acelerada del carbunco en su última fase septicémica.

Si hoy no estamos en condiciones de determinar con precisión el grado de estos trastornos del metabolismo íntimo de las células, es muy probable que los progresos de la química biológica llegarán a proyectar su luz en el misterio de este campo de batalla donde se decide el ser o no ser entre los microbios y los organismos agredidos.

MECANISMOS NATURALES DE DEFENSA

Es de una lógica elemental que los investigadores hayan buscado conocer exactamente los medios de que dispone el organismo para defenderse de las invasiones microbianas. ¿Los conocemos todos? Indiscutiblemente, no. Si no tuviéramos otras razones, creemos que sería suficiente contemplar las múltiples teorías que han surgido para explicar los procesos inmunológicos, cada una de las cuales ha pretendido demostrar la defensa orgánica, pero que en realidad sólo nos proporcionan un conocimiento parcial de los medios de que se vale el organismo para salvarse de la agresión que amenaza su normalidad.

Esto demuestra que los factores de que se vale un ser agredido son variadísimos, y probablemente están siempre en relación con las características agresivas de su invasor.

Pero dejando para más adelante analizar alguno de los factores estrictamente específicos, hay que aceptar que el organismo, de una manera que podríamos llamar natural, empírica y ciega, situado en un ambiente que le disputa sin cesar los medios de subsistir, se defiende por los medios siguientes:

A. Por la integridad de sus tegumentos. — Todos sabemos que la piel, sobre todo, ofrece una muralla casi impenetrable a los parásitos microbianos.

Es más, y aquí empiezan los misterios todavía velados al conocimiento humano, Colebrook ha demostrado que colocando por fricción, sobre la piel de una mano sana, cultivos abundantes de *Proteus vulgaris*, estreptococos hemolíticos, *B. coli* y *Pneumobacillus Friedländeri*, a las dos horas de contacto apenas se pueden recuperar escasos gérmenes de estos cultivos. Es natural que en este caso han intervenido sustancias bactericidas de indiscutible actividad, pero que nos son totalmente desconocidas. Esto por lo que se refiere a los tejidos directamente en contacto con el medio exterior. Casi podríamos decir la barrera física.

Pero esto no es todo. En el interior del organismo, las células y sus asociaciones también se saben defender de los obstáculos que pretenden interrumpir su normal funcionamiento.

Así vemos el complejo proceso congestivo resolviendo los estorbos que alteran el fisiologismo. Bien es verdad que la inflamación no es un fenómeno exclusivo destinado a destruir los focos creados por la presencia de microbios, ya que se desarrolla igualmente ante un cuerpo extraño que carece de metabolismo amenazador.

Sin embargo, junto al fenómeno de la inflamación general, sin grandes modalidades de especificidad (la eosinofilia en parasitismos), nos encon-

tramos con las neoformaciones de tipo folicular, cual la tuberculosis, el muermo y la actinomicosis, que adquieren la categoría de lesiones características.

Ahora bien, si seguimos las diversas fases evolutivas de estos nódulos, observaremos que sus matices fundamentales se resuelven siempre de la misma manera: hacia la destrucción total con grave detrimento del organismo, o hacia la esclerosis, que significa un bloqueo absoluto que aísla el foco de toda influencia en el metabolismo general.

Y este camino del aislamiento no tiene medida ni ponderación, ya que el afán de bloqueo llega hasta la calcificación en procesos cual el de la triquina, cuando la larva ya no intenta intromisión alguna en el organismo donde se aloja. Se conforma con quedarse pacíficamente enquistada, mientras dura la vida de su huésped actual.

B. Lisozima e inhibina. — Es un concepto clásico aceptar que las mucosas son realmente vulnerables a la acción de los más diversos microbios, y, sin embargo, normalmente saben oponerse a su paso. Fleming demostró que las mucosas están bañadas de una sustancia de carácter enzimático (lisozima), que tiene la facultad de provocar la lisis sobre un número considerable de microbios.

Esta sustancia, termorresistente, pues sólo es destruída más allá de 70°, se encuentra en la mayor parte de las secreciones: saliva, lágrimas, moco bronquial, etc.

Dold encuentra en las mismas secreciones otra substancia distinta, la inhibina, que se diferencia de la lisozima por ser más sensible al calor, ya que a 56° es destruída. Su acción sería más notable que la de la lisozima, puesto que, según su descubridor, actuaría sobre gérmenes patógenos tales como el *Bacillus typhi*, *B. paratyphi*, bacilo diftérico, vibrión colérico, estafilococo, *B. anthracis*, estreptococos, etc.

Desde luego, la potencia de la inhibina debe ser discreta, ya que de otra manera las asechanzas de los microbios ofrecerían menos peligro.

C. Antagonismos microbianos. — Desde hace muchos años se conoce la actividad inhibidora de ciertos gérmenes frente a otros y, como es natural, se ha querido aprovechar esta función biológica con propósitos terapéuticos. Se sabe que pueden pulular sobre las mucosas microbios totalmente inofensivos, pero que son antagónicos al desarrollo de otros patógenos, y en algunos casos se ha podido comprobar que eran la probable causa que impedía extenderse un determinado contagio. Por ejemplo, Hegemann comprueba que cierto estreptococo puede inhibir en las cavidades bucales la multiplicación de los bacilos diftéricos.

Pero esta guerra civil entre microbios no ha entrado ampliamente en el terreno de la inmunología hasta el descubrimiento de los antibióticos, cuyo exponente más preclaro lo constituye el trascendental hallazgo de la penicilina por Fleming.

D. Fermentos defensivos de Turró y lisinas de Pettersson. — Se ha demostrado hasta la saciedad que los humores orgánicos poseen propiedades bactericidas en cantidad variable.

Estas serían de tipo paraespecífico, vinculadas a funciones de tipo digestivo, como demostró brillantemente Turró, descubrimiento que parece olvidado o desconocido para los tratadistas extranjeros, que atribuyen este conocimiento fundamental a otros investigadores. Estos factores, de orden enzimático, no solamente radican en la sangre, sino que se pueden demostrar en la mayoría de los tejidos.

Los fermentos de Turró actúan independientemente de la alexina, y su actividad es variable; parece que son reforzados en sentido específico por las diversas modalidades de inmunización.

Las lisinas de Pettersson tienen las características principales de los anticuerpos específicos, y para actuar necesitan la presencia del complemento. Como se comprende, la cantidad que normalmente existe en la sangre es exigua y sólo actúa frente a un número reducido de gérmenes.

Serían los representantes normales de los anticuerpos específicos que se obtienen en la inmunidad adquirida.

E. Los fagocitos. — En casi todos los vertebrados se encuentran células fijas (sistema retículo-endotelial) y células errantes (leucocitos y monocitos), cuya misión principal parece orientada a

liberar los organismos de los cuerpos extraños que penetran en la intimidad de sus tejidos.

Su función, que en un tiempo se quiso ver estrictamente específica, y destinada a defender el organismo de la agresión microbiana, se ha visto que tiene un alcance general en presencia de toda partícula impropia al metabolismo normal. A pesar de ello, sería injusto regatear a Metchnikoff la gloria de su descubrimiento, que tanta pasión llevó en los estudios inmunológicos frente a Buchner, en la época de las teorías que se disputaban el privilegio y la primacía en la defensa del organismo contra las causas de enfermedades infecciosas. Uno de los investigadores que más destacan en el campo de la Inmunología, Bordet, ha sintetizado la importancia insoslayable de la fagocitosis en los siguientes términos:

1.º Existe un paralelismo estrecho y constante entre la energía de la fagocitosis y la resistencia a las infecciones. No se conoce ejemplo de curación que se realice sin la intervención de los fagocitos.

2.º Si se trata de microbios patógenos, el poder esterilizante de los humores, incluso cuando es muy acentuado, no es suficiente para llevar a término la destrucción completa de dosis considerables de microbios que el organismo pueda inhibir; es la digestión intracelular la que asegura la destrucción de los gérmenes.

3.º Las propiedades o adaptaciones microbianas que permiten la generalización de los gérme-

nes en el organismo son esencialmente de naturaleza antifagocitaria.

4.º La experiencia enseña que las inoculaciones de microbios patógenos son menos peligrosas cuando se practican en regiones ricas en leucocitos que cuando se realizan en zonas desprovistas de estas células. Así vemos que, de ordinario, una inoculación intraperitoneal es menos severa que otra practicada en el humor acuoso (existen evidentes excepciones).

5.º Todas las influencias accidentales susceptibles de perturbar la fagocitosis disminuyen correlativamente la resistencia. Como ejemplo ya clásico tenemos el caso de las esporas tetánicas, que, inoculadas solas, difícilmente producen alteración alguna, pues los fagocitos se encargan de apresarlas y digerirlas. En cambio, si al mismo tiempo se inoculara una pequeña cantidad de ácido láctico, los fagocitos son anulados, y el tétanos se desarrolla al producirse la germinación de las esporas depositadas en la inoculación.

F. Los Phagus. — Por último tenemos los virus devoradores de microbios, descubiertos por Twort y d'Héréle, que tanto entusiasmo despertaron cuando aparecieron en el palenque inmunológico.

Si bien en un principio se discutió con inusitado apasionamiento la realidad y existencia de esta función, hoy es difícil poner en duda el hecho y la actividad de un ultravirus destructor de microbios.

La disputa inolvidable entre d'Héréle y Bordet en las sesiones del I Congreso Internacional de Microbiología, que llegó a tener reflejos de encono poco elegante, ha conseguido zanzarla el microscopio electrónico de una manera definitiva.

Pero el entusiasmo que surgió a raíz de su descubrimiento se apagó un poco al comprobar la paradoja sorprendente de un virus que actúa violentamente sobre los microbios *in vitro*, y en cambio lo hace con veleidad e inconstancia *in vivo*. Es posible que existan factores en el organismo que inhiben parcialmente su actuación.

De todos modos, su interés en la lucha contra los microbios no es desdeñable, y algunos investigadores sostienen su indiscutible valor.

En la actualidad los técnicos americanos revalorizan el descubrimiento de d'Héréle, y es posible que se encuentre el camino que permita obtener resultados *in vivo* comparables a los que vemos en el laboratorio.

Aparte su virtud extraordinaria de parasitar y disgregar a los microbios, el bacteriófago tiene sobre todos los procedimientos de lisis de la célula microbiana la ventaja de no liberar sustancias tóxicas, como son las endotoxinas de muchos gérmenes, y cuya acción patogénica es peligrosa, por no constituir estos cuepros verdaderos antígenos en el sentido de provocadores de anticuerpos.

¿Hasta dónde llega la eficacia del bacteriófago en la defensa de la integridad orgánica? Es una pregunta difícil de contestar.

Por nuestra parte, podríamos presentar muchas pruebas favorables, pero sabemos también que las objeciones serían múltiples, en el sentido de su acción nula o discutible.

Sin embargo, nos parece interesante recordar ciertas observaciones de d'Hérélle, que patentizan el beneficio de los *Phagus* fuera del organismo.

En la India, donde las epidemias de cólera son tan frecuentes y devastadoras, se ha visto que la inoculación de bacteriófagos anticoléricos en los pozos, y hasta en la corriente de los ríos, ha bastado para detener en pocos días epidemias amenazadoras.

Y esto es un servicio inapreciable que debemos agradecer a estos elementos de voracidad insaciable frente a los microbios. Por lo tanto, si su acción en el organismo sigue siendo discutida, su eficacia indirecta podría prestar valiosos beneficios contra ciertas infecciones de origen hídrico.

VIRULENCIA, SENSIBILIDAD E INMUNIDAD LOCAL

Los tratadistas se han empeñado en fijar los límites de la agresión y la sensibilidad, pero sus esfuerzos no han logrado un éxito demasiado claro.

Definir la agresión, la virulencia y el poder patogénico nos parece hasta cierto punto un bizantinismo muy académico, pero confuso. Como asimismo pretender definir la receptividad o sensibilidad frente a un microbio patógeno.

Virulencia y receptividad son términos o, mejor, conceptos, totalmente relativos.

Un microbio es patógeno o es saprófito, es decir, peligroso o inofensivo. Claro que para la acepción de inocuidad no caben distinguos, mientras que en los peligrosos o patógenos, puede existir una gama infinita de malignidad. Pero esto es muy natural, porque cada especie patógena tiene una característica más o menos particular de agresión, y esta agresión puede ser llevada a cabo por un contingente discreto o por una invasión masiva. Y los organismos parasitados pueden responder de manera distinta, con variantes también infinitas, ante la agresión que perturba su tranquilidad.

Por lo tanto, entendemos que lo más simple es no crear confusiones conceptuales, cuando el problema, de por sí, no exige tantos distinguos. Y sobre todo, este afán definidor es más incomprendible todavía porque se cifra en matizaciones sutiles ante unos fenómenos que no podemos precisar, ya que sus mecanismos íntimos nos son totalmente desconocidos.

¿Qué ventajas nos puede reportar la diferenciación de poder patógeno, agresividad y virulencia, si no sabemos por qué unas especies son insensibles frente a microbios que para otra especie se comportan con altísimo poder patogénico?

Véanse las explicaciones que se dan en la mayoría de libros sobre la inmunidad natural, y se llega a la conclusión de que muy poco o nada sabemos de su mecanismo.

Esto sí, nos hemos puesto de acuerdo en admitir tres tipos de inmunidad natural:

- a) individual;
- b) de raza;
- c) de especie.

Las dos primeras son muy mediocres, y desde luego no son absolutas. En general, más bien consisten en una inmunidad relativa, pues forzando la dosis infectante se llega a vencer la mayoría de estas resistencias individuales y raciales. En cambio, la inmunidad de especie es sólida, firme... y misteriosa para nuestras ansias especulativas.

Realmente es difícil encontrar una explicación del porqué el germen de la pleuroneumonía bovi-

na es completamente inofensivo para los équidos, y por qué el virus de la peste porcina no produce la menor molestia al hombre.

Estos ejemplos los podríamos multiplicar, y veríamos que todos los microbios tienen especies sensibles y alguna completamente refractaria.

¿Por qué? Probablemente, caprichos del metabolismo específico de cada microbio. La nutrición es la base ineludible del poder agresivo de todos y cada uno de los gérmenes patógenos.

Este punto de vista, que constituye el *leit motiv* de toda la filosofía de Turró, se ve confirmado por el mecanismo terapéutico de los antibióticos y los bacteriostáticos. Estas sustancias no necesitan llegar a la muerte de los microbios, como vemos *in vitro*, para permitir al organismo anular sus efectos patógenos. Es suficiente la inhibición de sus actividades metabólicas, equivalente de reproducción, para que su función esterilizadora pueda cumplirse sin riesgo para la integridad orgánica.

De todos modos, este razonamiento de la incompatibilidad nutritiva no es tan simple como parece a primera vista. En el caso que hemos citado del virus perineumónico, se da el hecho, en apariencia sorprendente, de que, siendo los équidos insensibles a la pleuroneumonía, este microbio se reproduce perfectamente *in vitro* con medios de cultivo que contengan suero de caballo.

No hay que olvidar que en los tubos de cultivo no existen más que sustancias nutritivas más o menos asequibles al microbio, y en el organismo

están presentes multitud de factores adversos, principalmente los fagocitos, cuya actividad es indiscutible.

Más aún: en el caso concreto que estamos analizando es posible que ocurra un fenómeno más específico y de tipo histológico. Es sabido que el microbio de la pleuroneumonía se localiza exclusivamente en el pulmón y la pleura, y que, por lo mismo, sus células son las únicas que le permiten una nutrición adecuada para desarrollar su función patogénica, pero a condición de que pertenezcan a un organismo de la especie bovina.

Este criterio de la afinidad hística de muchos microbios nos lleva de la mano a otro problema muy interesante acerca de la acción patógena de los mismos: Su tropismo o su localización preferente.

Algunos autores, entre ellos Matilla, suponen que se trataría de un hecho de menor resistencia de unas células frente a la función agresiva de determinados microbios.

Efectivamente, esto es posible; pero nos parece más lógico que ocurra un fenómeno de electividad nutritiva. De forma que el tropismo no sería orientado por una más fácil vulnerabilidad de ciertos tejidos, sino por un imperativo metabólico, pues constituye un conocimiento elemental el hecho de que la composición química de cada región celular es completamente distinta.

Según nuestra manera de enjuiciar este problema, toda la ingente labor de Besredka para de-

fender su teoría de la inmunidad local apoya este punto de vista.

Si admitimos diversas sensibilidades histológicas, es decir, afinidades celulares, no es difícil aceptar esta interpretación de la inmunidad local: Siendo un hecho ampliamente comprobado que muchos microbios demuestran una afinidad concreta por determinados tejidos, es lógico admitir que precisamente en estos tejidos es donde interesa y conviene crear los mecanismos defensivos adecuados para formar su propia inmunidad, que, como consecuencia, significará la inmunidad integral.

LA VACUNACION

La observación reiterada de que la mayoría de individuos que han padecido una enfermedad infecciosa quedan temporalmente refractarios a la misma ha inducido, como consecuencia lógica, al ensayo de inmunidad más ampliamente extendido: la vacunación, que instituyó empíricamente Jenner. Es decir, desarrollar en el organismo un trastorno insignificante para defenderle contra otro de posibles consecuencias funestas.

La idea de Jenner ha sido desarrollada con medios y conocimientos racionales, y con éxito indiscutible en numerosos casos.

Pero la vacunación, tal como la instituyó el célebre médico inglés, se realiza a base de microbios vivos. Se produce una enfermedad subclínica, que crea un estado de sólida resistencia y hace invulnerables a la casi totalidad de los organismos sometidos a la vacunación.

Si lo conseguido en la lucha contra la viruela hubiera sido realizable en todas las enfermedades contagiosas, el progreso de la profilaxis antiinfecciosa se podría considerar ya definitivo.

Mas las cosas no se han mostrado propicias a solución tan fácil.

En muchas enfermedades estas posibilidades han tropezado con el insuperable escollo de no poder disponer de un virus o cultivo suficientemente inofensivo para crear una enfermedad o lesión insignificante.

Aparte la viruela, y modernamente la fiebre amarilla, este método no tiene en el hombre más aplicación.

Es cierto que Ferrán preconizó el primero el empleo de cultivos atenuados en la profilaxis del vibrión colérico. Sin embargo, este procedimiento apenas se usa, pues las vacunas muertas, menos peligrosas, se han impuesto definitivamente al conocerse mejor las técnicas adecuadas para prepararlas de forma que conserven al máximo su poder antigénico.

Pero si en el hombre no han tenido aquéllas hasta el presente aplicación abundante, en los animales han obtenido éxitos indiscutibles. Probablemente ello radica en un hecho que para nosotros constituye el fundamento ineludible para que la inmunidad adquirida llegue a establecerse. Nos referimos a un fenómeno que se observa en diversas infecciones, a saber: Parece que a los organismos, para edificar un sistema defensivo eficiente, no les basta la sola presencia del microbio considerado como antígeno, y precisan además el conflicto entre organismo y microbio. Así vemos que para obtener un estado de resistencia frente al bacilo de Koch es indispensable la presencia de un tejido tuberculoso.

Por este mismo orden de ideas tenemos que para obtener inmunidad frente al carbunco, el mal rojo y la peste porcina, es indispensable crear una enfermedad subclínica, una lesión localizada o difundida, pero en el fondo debe existir un conflicto con el microbio viviente para que se establezca un estado refractario.

Por esta razón los cultivos muertos de carbunco y de mal rojo no confieren inmunidad sólida o prácticamente utilizable.

Ante este fracaso, es natural que los investigadores hayan dirigido sus esfuerzos por otros caminos más difíciles y peligrosos que la aplicación de emulsiones muertas.

Es justo que digamos que todos estos métodos, de gran valor inmunológico, no son absolutamente inofensivos, pues un pequeño porcentaje de los animales vacunados con cultivos vivos perecen a consecuencia de la inoculación vacunante. Económicamente no tiene valor, pero aplicar el procedimiento en el hombre, como se comprende fácilmente, es pura ilusión. Nuestra sensibilidad está tan exaltada frente a posibles fracasos de esta naturaleza, que basta recordar las polémicas surgidas en trono a la inocuidad del B. C. G., para convencerse del esmero y respeto con que los hombres de ciencia manejan los problemas inmunológicos. En este aspecto podemos vivir tranquilos.

Pero si por razones humanitarias tenemos prohibido el uso de cultivos vivos tal como se emplea en el carbunco, por ejemplo, se aplica ya en gran

escala un método de adquisición reciente: la pre-munición.

Tal como la define Sergent, su descubridor, consiste en establecer una auténtica enfermedad sub-clínica, que permanentemente obliga a la formación de defensas. Entiéndase bien; la inmunidad sólo subsiste mientras el germen vive en la intimidad del organismo premunizado.

Este método se aplica solamente en aquellas infecciones donde los procedimientos clásicos de las vacunas muertas o vivas han demostrado su ineficacia.

Son las enfermedades que, como antes decíamos, necesitan algo más que el simple antígeno en su forma pura para crear estados de defensa eficaces.

El ejemplo más conocido y de más amplia difusión lo tenemos en la vacunación antituberculosa, establecida por Calmette con su B. C. G.

Calmette, con su colaborador Guérin, ha conseguido un bacilo de Koch absolutamente inofensivo para el hombre, que jamás crea lesiones peligrosas, y que, sin embargo, mientras coloniza en el organismo, mientras mantiene la existencia de tejido tuberculizado en la acepción de Bassan, confiere un grado no despreciable de resistencia frente a la invasión de bacilos tuberculosos virulentos.

Después de pasar por fases de entusiasmo y de indiferencia, actualmente la vacunación con el B. C. G. ya no es discutida, y son muchas las organizaciones sanitarias que se aprestan a su implantación y difusión.

Con los años transcurridos, se han podido convencer de su eficacia los más escépticos, y los más recelosos, de su inocuidad.

La técnica inicial de la vía digestiva se ha substituido por la intradérmica, con lo cual se ha conseguido una más rápida aparición de sensibilidad a la tuberculina, que, en opinión de la mayoría de investigadores, constituye la prueba de haberse logrado un estado defensivo.

Como resultado de un reciente Congreso internacional dedicado al B. C. G., todo hace presumir que en un futuro próximo esta vacunación será motivo de grandes campañas, y de estudios que han de mejorar grandemente su preparación, unificándose métodos, lo que permitirá una valoración más justa de sus resultados, con el consiguiente beneficio en la cruzada contra la peste blanca.

En estos últimos años, y fundándose en el principio establecido por Calmette de que la inmunidad tuberculosa sólo se obtiene a base de una lesión tuberculosa, los ingleses pretenden substituir el germen de Calmette y Guérin por un microbio de atenuación no experimental.

En diversas localidades de Inglaterra, el investigador Wells ha conseguido aislar una microbacteria tuberculosa de las ratas salvajes (*Microtus agrestis*), que presenta particularidades verdaderamente interesantes.

Según sus defensores, posee una virulencia tuberculígena nula para el hombre, y en cambio su poder estimulante de defensas sería más amplio y

constante que el que se consigue con el bacilo de Calmette-Guérin.

Desde luego, no es tan inocuo como éste, ya que se consigue tuberculizar al cobayo, aunque a dosis superiores a las que se emplean para vacunar.

Investigaciones y estadísticas más amplias confirmarán su pretendida superioridad.

Este método de premunición, como ya hemos indicado anteriormente, se estableció en las piroplasmosis animales utilizando un procedimiento algo diferente. Sabido que los piroplasmas no se cultivan fácilmente, y, por lo tanto, que no es posible disponer de cepas con virulencia rigurosamente estudiada, Sergeant, Donatieu y Letesquart imaginaron un método más delicado, que consiste en inocular sangre virulenta y al mismo tiempo un derivado de acridina que frena la acción patógena del hematozoario, dando lugar a una infección que podemos llamar latente, y que mientras persiste, hace a los animales insensibles a contaminaciones posteriores.

El mecanismo de este proceso de inmunidad, parece consistir en dar al organismo una dosis discreta de fármaco que no llega a esterilizar completamente, permitiendo que el individuo preinmune se defienda y cree sus factores de resistencia al abrigo de la agresión incontenible de los parásitos sin freno. En el paludismo se ha visto que los individuos pertenecientes a las comarcas intensamente contaminadas se inmunizan por adaptación, y después de caer los más débiles o más fuerte-

mente parasitados, los supervivientes curan clínicamente. La fiebre desaparece y la esplenomegalia se hace cada día menos perceptible, manteniendo no obstante en forma larvada su esquizogonia y, como resultado, un estado de defensa indiscutible, que desaparece cuando se esteriliza el organismo.

En este caso se trataría de una *premunición natural*, que sólo interesa mantener en las regiones de paludismo endémico, pues en otra eventualidad, es preferible la esterilización por la quinina o los recientes medicamentos que la síntesis moderna ofrece a los sanitarios. Merece una atención especial lo que ocurre en la inmunidad que conocemos en relación con la leishmaniasis, parasitismo casi específico del sistema retículoendotelial.

Se conoce de antiguo una costumbre empírica de los hebreos de Anatolia y de Bagdad, consistente en inocular en las extremidades o en el cuerpo serosidad procedente de úlceras para prevenirse contra el *Botón de Oriente*.

Investigaciones modernas de diversos experimentadores, y especialmente de Sokolova, en el Turquestán, parecen confirmar el método empírico de los judíos.

Como se sabe, las leishmanias son fácilmente cultivables en el medio N. N. N., o sea de Nicolle, Novy, McNeal, donde dan abundantes formas de leptomonas. Utilizando estos cultivos a dosis discretas se hacen inoculaciones intradérmicas, provocando un granuloma leishmaniósico, base de futura inmunidad.

Pero así como en los casos que hemos analizado sucintamente en la tuberculosis, piroplasmosis y paludismo, la inmunidad existe paralelamente con la vida activa del agente causal, por lo menos en su forma clínica, aquí la inmunidad se establece a largo plazo (un año aproximadamente) y coincide con la curación clínica del granuloma experimental.

En este caso concreto, si bien la inmunidad es función resultante del conflicto, no parece indispensable su existencia para mantenerse.

La premunición, en sus diversas formas actuales de practicarse, no siempre ofrece inocuidad perfecta.

Con el B. C. G. realmente no existe el menor peligro, pues el germen que se utiliza es siempre inofensivo, y no existen posibilidades de contagio de ningún género.

En cambio, en la premunición con piroplasmas cabe la contingencia de que los animales tratados así, por el hecho de mantener parásitos en su sangre, transmitan éstos a los insectos vectores, y por este vehículo contribuyan a la difusión de la parasitosis.

El mismo razonamiento podemos hacer con respecto al paludismo. Los preinmunes de paludismo pueden ser peligrosos como portadores de gametos, y, por lo tanto, probables difusores a través de los mosquitos.

Casi en pura teoría, se arguye que es factible la esterilización de estos sujetos por medio de la

plasmoquina, dejándoles en fase de esquizontes, y quedarían así inofensivos. Pero esta filigrana inmunológica no es todavía un problema definitivamente resuelto. De todos modos, nuestra crítica pudiera parecer derrotista si no consignáramos que estos métodos sólo se practican en zonas intensamente contaminadas, y donde un portador más poco puede influir en el conjunto endémico. Es más, la experiencia ha demostrado cumplidamente la eficacia de este procedimiento.

En resumen: la premunición sería una tolerancia, convivencia, comensalismo, sin consecuencias molestas para el huésped. En definitiva, algo parecido a lo que vemos en tantos animales que presentan variadas formas de abundantes hematozoarios, sin que se observen indicios de perturbaciones patológicas.

Todavía la vacunación

Es muy lógico pensar que en vista de la imposibilidad de servirnos de microbios vivos para determinar estados defensivos artificiales, los inmunólogos se orienten hacia la posible utilización de microbios muertos o de extractos de sus cuerpos.

Y así hemos visto el empleo de multitud de emulsiones microbianas sin vida, con éxitos más o menos discutidos.

Entre ellas, la más difundida, la vacunación antitífica, ha sido objeto de numerosos comentarios y polémicas.

En este caso concreto, nos adherimos al criterio de Nicolle, el cual afirma que la tifoidea, con los elementos de lucha que nos presta la actual vacunación, es una enfermedad que prácticamente podría desaparecer de los pueblos civilizados.

Creemos que, para fundamentar esta opinión, basta comparar los estragos del bacilo de Eberth en las guerras, antes del uso sistemático de la vacuna en las tropas, y después de su empleo. Ante las cifras, los razonamientos de escuela o basados en meras teorías carecen de todo valor ponderable.

En este capítulo de la vacunación con gérmenes muertos, también los progresos han sido de gran importancia.

Entre otras cosas, hemos aprendido a preparar estas vacunas de forma que los microbios empleados conserven casi íntegramente su valor antigénico.

Se han aclarado muchos factores de la biología microbiana, estableciéndose sobre bases firmes las condiciones óptimas para la actuación antigénica de los gérmenes.

Sabemos hoy cómo definir el valor antigénico de un microbio determinado, y aprovechar de su estructura lo que realmente interesa para la inmunología.

Hemos aprendido a respetar sus componentes antigénicos, relegando a la historia técnicas brutales de esterilización.

Pero aquí la inquietud de los investigadores ha sufrido provisionalmente un desencanto.

Entre los trabajos de estos últimos tiempos, destacan los descubrimientos sobre la composición química del protoplasma microbiano, especialmente en sus relaciones con los procesos inmunológicos.

Es justo mencionar a Boivin y colaboradores, que han conseguido aislar los componentes glúcidolipídicos, representantes de las diversas fracciones del complejo antigénico de las células microbianas.

Estos trabajos hicieron concebir la esperanza de que por este medio se podría conseguir un antígeno puro con la máxima capacidad inmunizante.

Pero investigaciones recientes han demostrado que, si bien los trabajos a que nos referimos han aclarado un poco la constitución del mosaico antigénico previsto por Nicolle, no ofrecen todavía un camino seguro para substituir los procedimientos clásicos de preparación de vacunas muertas.

Todos los investigadores que han trabajado con los antígenos derivados de las técnicas de aislamiento y purificación coinciden en que conservan la facultad de crear respuestas orgánicas valorables por nuestros métodos clásicos.

Ahora bien, llegado el momento de comparar su eficiencia con los antígenos naturales (bacterias íntegras), se ve que las respuestas que provocan son netamente inferiores. Los microbios con su estructura íntacta dan mejores resultados.

Antes de reseñar experiencias personales encaminadas a esclarecer este problema, nos interesa

reproducir una de las conclusiones de un trabajo muy completo, de Hornus y Grabar. Dice así: «Los sueros de conejos inoculados con bacilos muertos se han encontrado más ricos en anticuerpos O que los sueros de animales que han recibido inoculaciones de antígeno glúcidolipídico; los sueros antibacterianos contienen además otros anticuerpos (¿antiprotéidicos?). Los anticuerpos O tienen las mismas características en los sueros de los animales de las dos series.»

Por nuestra parte, en un estudio sistemático de los diversos antígenos que se pueden utilizar en la vacunación contra el bacilo de Eberth, obtuvimos los resultados que sintetizamos a continuación:

Los trabajos se realizaron siempre en lotes de ratones de la misma especie, y en número que oscilaba entre 20 y 30.

El germen que se utilizó para la prueba de resistencia era un bacilo de Eberth, que por pases sucesivos al ratón a la dosis de 0,01 centímetros cúbicos por vía subcutánea, producía la muerte en veinticuatro horas. Por lo tanto, se trataba de una cepa rica en antígeno Vi.

Lote A. — Ratones inmunizados con la inoculación de 0,1 centímetro cúbico por vía subcutánea, de vacuna preparada por los procedimientos clásicos.

A los quince días son probados frente a 10 dosis mínimas mortales.

Los testigos mueren todos antes de las veinticuatro horas.

De los vacunados sobreviven el 55 por 100.

Lote B. — Son inoculados con soluciones de protoplasma eberthiano obtenido por bacteriofagia. Calentamiento previo para destruir la actividad lítica.

Uno de los lotes es probado al mes de inoculado. Los testigos mueren normalmente. De los inmunizados sobreviven el 40 por 100.

El segundo lote es probado a los dos meses, y su supervivencia llega al 50 por 100.

Creemos necesario advertir que estos ensayos a tiempos que no son los acostumbrados en este tipo de investigaciones, se realizaron a causa del fracaso obtenido en las pruebas practicadas a los quince días de recibir la inoculación de lisados.

Lote C. — Se utiliza como antígeno un extracto glucídolípídico correspondiente a tres mil millones de gérmenes por centímetro cúbico de extracto. Fueron probados a los quince días, dando una supervivencia igual al 50 por 100.

Lote D. — Se utiliza como antígeno una emulsión microbiana muerta por el merthiolato sódico y diluida en solución glucosada, al estilo de las investigaciones de Loureiro.

Los testigos mueren antes de las veinticuatro horas. La supervivencia de los vacunados llega al 80 por 100.

De estas experiencias se desprende claramente una conclusión: El antígeno mejor es aquel que conserva más íntegramente su estructura natural.

Coinciden con estos resultados los que modernamente conocemos respecto de la vacunación anticoqueluchosa. Se ha visto que el éxito de la inmunidad radica exclusivamente en las caracte-

ísticas del germen que se emplea para vacunar. Solamente los *Hemophilus pertussis*, en su fase primera, y en dosis superiores a la normalmente empleada, son capaces de establecer en los organismos tratados estados de resistencia prácticamente aprovechables.

Hay que convenir, pues, en que, hoy por hoy, no podemos separarnos de las normas primitivas de Pasteur.

Acaso el futuro nos obligue a rectificar estas afirmaciones, pero el caso es que la mayoría de las investigaciones orientadas en este sentido se dirigen a obtener cultivos que conserven las propiedades más afines posibles a las que observamos en los gérmenes recién aislados de los enfermos.

Este criterio es simplemente lógico, y ya en otras ocasiones hemos razonado sobre él.

Es un hecho racional que la mayoría de microbios que conservamos en los laboratorios pierden con mayor o menor rapidez su fisonomía original, especialmente sus características patogénicas. A nadie puede sorprender que ocurra así, ya que la diferencia de reproducirse en medios artificiales, comparada con lo que ocurre en el ser sensible, debe ser enorme.

En un caso, el microbio no necesita ejercer función defensiva alguna, y por este motivo sus actividades agresivas se debilitan paulatinamente hasta desaparecer por inútiles. No olvidemos una ley biológica: órgano que no funciona, órgano que se atrofia.

En consecuencia, un antígeno preparado a base de microbios acostumbrados a una vida sin dificultades no puede tener las mismas condiciones de otro cuya base son gérmenes con características muy parecidas a las de los que provocan morbosis en estado natural.

Es cierto que los hombres de laboratorio prodigan los más diversos artificios para evitar la degeneración de sus cepas microbianas. Pero no es menos cierto que hubo un tiempo en que esta visión del problema estuvo casi olvidada, y que gracias a su revaloración actual se han conseguido éxitos indiscutibles en la profilaxis de las infecciones.

Los antígenos a base de gérmenes en fase degradada, al ser inoculados, se comportarían como sustancias extrañas inofensivas, que se eliminarían por los mecanismos normales de defensa sin provocar reacción apreciable.

Aunque supone una reiteración en nuestro trabajo, insistimos en la necesidad de lucha a fin de que el organismo se capacite para su defensa. Acaso parezca un tópico vulgar, pero no podemos desdeñar el concepto de que en la vida poco vale aquello que nada cuesta.

Cuestiones anexas a la vacunación

En los capítulos anteriores hemos intentado realizar una crítica de los principios teóricos sobre los que se fundamenta la vacunación específica, con antígenos adecuados, pero al margen de este pro-

blema se encuentran aspectos que estimamos conveniente tratar.

En los últimos años se ha puesto en boga el empleo de sustancias retardadoras de la absorción de antígenos con el propósito de aprovechar mejor su función creadora de anticuerpos defensivos.

Creemos que se ha abusado un poco de este método, difundido por Ramón en sus trabajos sobre la obtención de antitoxinas.

Si meditamos serenamente sobre la cuestión, veremos que donde realmente ha dado resultados efectivos ha sido en los casos en que los antígenos utilizados eran de volumen molecular reducido: toxinas y virus filtrables.

Ante estos hechos, cabe pensar que, frente a una sustancia extraña de actividad agresiva moderada, el organismo acelera con gran rapidez sus mecanismos de eliminación, no permitiendo que la totalidad del antígeno inoculado se utilice para la formación o estimulación de los anticuerpos específicos.

Las anatoxinas, por haber perdido su poder agresivo, no deben ofrecer resistencia alguna a ser eliminadas sin integrarse a las células encargadas de crear los anticuerpos.

En las vacunaciones a base de ultravirus, cuando no se han conseguido atenuaciones seguras, se utilizan virus inactivados y adsorbidos por hidróxido de aluminio, con el fin de permitir una lenta incorporación al torrente circulatorio y conseguir así que los elementos celulares encargados de ela-

borar las defensas dispongan cómodamente del antígeno hasta su agotamiento.

En estos casos podemos suponer, sin grandes escrúpulos, que las anatoxinas y los ultravirus inactivados se eliminan fácilmente sin dar tiempo a un proceso necesario de fijación celular o de digestión previa, preludio indispensable a la formación de nuevas sustancias o nuevas actividades encaminadas a enriquecer nuestro arsenal defensivo.

Asimismo nos parece racional el empleo de dosis fraccionadas para impedir acumulaciones que, saturando las afinidades celulares, eviten que un sobrante incontrolable sea eliminado sin un proceso de integración provechoso.

En cambio, no acertamos a comprender la necesidad de añadir sustancias de tipo retardador a las emulsiones bacterianas preparadas con gérmenes ricos en sus antígenos característicos, ya que estas sustancias son más difíciles de eliminar sin un trabajo elemental de desintegración. Además, la mayoría de estos gérmenes producen *in situ* una reacción inflamatoria suficiente para establecer un foco que por sí mismo significa un mecanismo normal de relativa inhibición eliminatoria.

Otro aspecto de las vacunaciones que deseamos considerar es el del tejido más conveniente para su introducción.

Comúnmente se ha venido utilizando la vía subcutánea como la más corriente, y casi podríamos decir exclusiva, dejando aparte algunas excepciones

de especificidad hística, como son las vacunaciones antivariólicas humanas y animales, aunque para estas últimas las técnicas de sensibilización previa ahorran las pequeñas dificultades de la inoculación intradérmica.

Pero en estos últimos tiempos se está poniendo en boga la vía intracutánea, especialmente para la vacunación antitífica. Los americanos, con su enorme prestigio actual (organización y medios ilimitados), han divulgado con sus estadísticas, las ventajas inmunitarias de este tejido. Por ahora no se dan razones científicas cumplidamente convincentes, pero el método en sí, por significar un empleo menor de antígeno, ser menos doloroso y prometer una protección más eficaz, se va abriendo camino entre los clínicos.

Y por último nos interesa decir algo sobre otros problemas anexos a las vacunas: sus formas de conservación.

En primer término, con motivo de la precisión con que se ha estudiado el antígeno microbiano en sus diversas fases de R. S. H., O y Vi, se ha visto que no todas las sustancias antisépticas utilizables como preservadoras de posibles contaminaciones son convenientes para mantener la integridad antigénica. Así, por ejemplo, en el caso del fenol se ha demostrado que destruye parcialmente el antígeno del bacilo de Eberth, y por esta razón, estudios sistematizados sobre este problema han evidenciado que ciertas sales de mercurio son prefe-

ribles al clásico ácido fénico. Asimismo se ha visto que las sales de mercurio no son utilizables en la conservación integral de los antígenos a base de brucelas.

Luego tenemos la forma física de conservación. Lo más general es presentar las vacunas en emulsiones con suero fisiológico. Modernamente se recomiendan métodos más complicados, pero que garantizan una conservación casi indefinida de las emulsiones microbianas.

Uno de ellos consiste en la forma seca por precipitación en alcohol, éter o acetona, y desecación al vacío y a temperaturas bajas. Otro más moderno consiste en la desecación por el método liófilo, que presenta grandes ventajas, sobre todo para aquellas vacunas vivas que, cual el B. C. G., tenían un tiempo de utilización reducidísimo; cabe esperar que, gracias a este procedimiento, todavía no resuelto definitivamente, en fecha próxima podrá efectuarse el envío de estas vacunas a grandes distancias y a través de todos los climas, sin temor a que lleguen a su destino habiendo perdido totalmente su eficacia vacunante.

INTERMEZZO ENZIMATICO

Imaginamos que no serán del todo inoportunas unas divagaciones sobre el concepto actual de los fermentos, por su indudable interés en la explicación de algunos fenómenos relacionados con la inmunidad.

Por una parte tenemos el hecho rigurosamente comprobado de la existencia de actividades fermentativas en gran parte de células de los organismos animales, si bien es cierto que esta función enzimática no parece claramente específica en el sentido microbiano, y más bien inclina a pensar que se trata de un proceso normal de digestión de una especie química determinada.

Por otra parte, es importante consignar que a base de este proceso de disgregación molecular se ha fundado una teoría de la inmunidad que tan brillantemente defendiera Turró con su habilidad de filósofo y de investigador.

Justifica principalmente este paréntesis en nuestra revista crítica de los procesos inmunitarios el avance que estos conocimientos han experimentado en los últimos años, y el concepto actual de los fermentos.

Hace veinticinco años las enzimas eran consideradas como unos fantasmas químicobiológicos cuya realidad apenas era sospechada, y naturalmente, era lógico que su actividad y génesis fuera motivo de las más extrañas especulaciones.

Por entonces los fermentos no eran más que unos hipotéticos catalizadores, o, si queréis, biocatalizadores, para nuestro fin concreto.

Pero desde los trabajos de Ostwald, el significado de fermento y el de catalizador ya no se pueden considerar como sinónimos correctos.

El catalizador sería una substancia que acelera la reacción, pero que no es indispensable para su cumplimiento, pues sin él también se produciría, aunque más lentamente. Por otra parte, el catalizador no se gasta, y sale intacto del proceso transformativo que acelera.

El ejemplo más claro lo tenemos en la presencia del SO_4H_2 en la formación del éter a base del alcohol. El ácido sulfúrico se puede recuperar y, por consiguiente, utilizar indefinidamente.

En cambio, se ha demostrado que los fermentos acaban agotándose y que su presencia es indispensable para la realización del desmoronamiento molecular.

Hoy se conocen detalles de la especificidad de los fermentos verdaderamente asombrosos. Por ejemplo, tenemos enzimas que, actuando sobre una substancia óptimamente activa, sólo son eficaces sobre la variedad «dextro» mostrándose indiferentes sobre la variedad «levo».

Se sabe que la acción enzimática puede ser reversible, es decir, que a partir de un compuesto orgánico puede desarrollarse un proceso a la derecha para luego marchar hacia atrás y constituir un cuerpo semejante al primero. El ejemplo más típico lo tenemos en los fermentos que disgregan las proteínas hasta convertirlas en aminoácidos, ya que estos cuerpos más simples, una vez absorbidos por el organismo, sirven de base para edificar nuevas albúminas, probablemente por actividades enzimáticas del mismo origen. En cuanto a su personalidad química, hoy ya no son un fantasma en torno del cual se pueden levantar hipótesis. Northrop y Sumner han conseguido, por medio de precipitaciones isoeléctricas, obtener puras y cristalizadas algunas de las enzimas conocidas. Del estudio de estas formas cristalizadas se desprende que son sustancias proteicas y que conservan íntegramente su actividad característica. Se sabe que, siendo elaboradas por elementos celulares pueden ser separadas de su fuente generadora, conservando igualmente su actividad enzimática específica.

Conviene advertir que todavía no se ha conseguido aislar e identificar a gran parte de los fermentos conocidos, pero esto no parece un obstáculo insuperable, y es de suponer que en fecha más o menos próxima los llegaremos a conocer todos perfectamente.

Se ha llegado a establecer el coeficiente de temperatura de actividad óptima valiéndose de la ley de Van't Hoff.

Se sabe también que el factor tiempo tiene un positivo valor en la marcha de las reacciones fermentativas.

Y se han precisado otros elementos que ya conocíamos imperfectamente, como son la concentración de hidrogeniones del medio donde actúan y las proporciones de enzima conveniente, fundándose en la ley de las masas.

Se sabe de algunas enzimas, entre ellas las producidas por las células, que no actúan independientemente, y que para desarrollar su función necesitan de otra sustancia que desempeña el papel de factor activante.

Serían algo así como sustancias inactivas por sí solas, cual la hemolisina, que requieren otra sustancia (el complemento) para ocasionar la destrucción de los glóbulos rojos.

En el estómago tenemos el HCl que activa la función de la pepsina, y en el intestino la enterocinasa, que pone en actividad del tripsinógeno.

Se ha convenido en denominar *activadoras* a las sustancias orgánicas que desencadenan las funciones enzimáticas de las proenzimas.

También se describe este proceso como la suma de dos factores, el cofermento y el apofermento, que dan como resultado el holofermento, con su actividad característica y asombrosa.

Cofermento + apofermento = holofermento.

Un último aspecto nos interesa describir: la pequeña cantidad de enzima necesaria para provocar la reacción de una gran masa de substrato.

Acerca de ello se han expuesto diferentes puntos de vista, que desde luego no son más que hipótesis de discutible verosimilitud.

Los investigadores anglosajones suponen que la enzima se «une al substrato, químicamente o por adsorción, haciéndole perder su estabilidad. Cuando el substrato se descompone, la enzima es liberada, y se une a una nueva porción de substrato, y el proceso se repite. Así, una pequeña cantidad de enzima reacciona con un volumen muy grande de substrato». (Anderson.)

Ahora, con estas nociones sobre la actividad y características de los fermentos, podemos seguir considerando los procesos inmunológicos que tienen conexiones con estos fenómenos, con la nueva luz que proyectan estos conocimientos básicos.

Establecidos estos principios fundamentales, precisa considerar la actitud de los microbios como seres vivos, frente a la actividad enzimática múltiple del organismo. Porque no es posible admitir que su comportamiento sea igual al de un cuerpo químico inerte.

Sabemos todos que los vermes intestinales se mantienen incólumes en el tubo digestivo, sumergidos en un ambiente de capacidad enzimática a todas luces importante. La explicación que se da de la resistencia fermentativa se apoya en la supuesta realidad de fermentos anti o sustancias inhibidoras de la función digestiva de los jugos entéricos. De no existir algo que les protegiera, su vida en tales territorios sería meramente fugaz.

Razonando con este mismo criterio, tenemos que los microbios pueden ofrecer variable resistencia a las actividades fermentativas. Si no ocurriera así, sería muy difícil explicarse la presencia de abundantes microbios en el seno de los organismos, creando estados septicémicos o bacteriemias más o menos graves.

Los biólogos han inventado el término de *agresinas* para justificar una acción inhibidora de las defensas normales y específicas, que, en el fondo, podrían ser simplemente modalidades de antifermentos capacitados para actuar tanto sobre la proenzima, como sobre las cinasas en su función excitadora.

Este fenómeno que estamos analizando se presta a formular tantas sugerencias, que se nos ocurre suponer que acaso una de las características que deslinda la clasificación de patógenos y saprófitos entre los microbios reside precisamente en su virtud de defenderse contra los mecanismos normales de digestión enzimática.

A cada paso vemos que la inmensa mayoría de microbios se comportan como cuerpos extraños que sin el menor trastorno para el organismo son eliminados del torrente circulatorio, y posiblemente se aprovechan sus materiales químicos para la síntesis de otras sustancias integradoras de nuestra economía; en tanto que los microbios patógenos, aparentemente cuerpos químicos iguales a los anteriores, al poderse liberar de las múltiples actividades enzimáticas, desarrollan sus peculiares fun-

ciones agresivas llegando a la creación de enormes procesos destructivos, como vemos en los gérmenes de las gangrenas.

Por lo tanto, creemos que no significa la menor osadía suponer que la digestión de cualquier especie química (proteínas, hidratos de carbono, grasas) es un proceso normal del organismo que por medio de sus fermentos o enzimas actúa sobre sustancias *inertes*. Es decir, sobre cuerpos que no oponen resistencia químicobiológica a su desintegración, al no presentar sistemas agresivos o inhibidores en forma de toxinas o de anti-fermentos propios. Luego, para que se produzca la digestión de una toxina o microbio patógeno, es preciso que previamente pierda su agresividad o quede anulado su metabolismo, para convertirse en una molécula inerte de proteína o de glucídolípido.

Y es entonces que tiene efecto su desintegración como un cuerpo extraño, para formar parte de una nueva sustancia, al permitir las actividades enzimáticas.

Ya González sugirió que las enzimas actúan con más eficacia cuando el substrato ha experimentado un proceso de coagulación, y por el mismo orden de ideas cabe imaginar que los anticuerpos no tendrían más misión que detener las actividades vitales de los microbios, dejándoles sencillamente a merced de los mecanismos normales de digestión paraentérica. En síntesis, lo que hoy admitimos en el mecanismo esterilizante de los antibióticos y bacteriostáticos.

AGLUTININAS Y ANTICUERPOS

En una clasificación de actividades o sustancias de orden positivo, olvidando por un momento el clasicismo inmunológico, sólo podemos admitir como factores realmente al servicio de las defensas orgánicas aquellas funciones con eficacia antimicrobiana demostrable. Ateniéndonos provisionalmente a este criterio, cabe preguntarse si las aglutininas y las precipitinas constituyen en realidad elementos defensivos.

Es cierto que casi siempre se encuentran presentes en los organismos más o menos inmunes, y de su determinación nos servimos frecuentemente para estimar la existencia de un proceso inmunológico.

Pero existen muchas razones para dudar de su valor intrínsecamente defensivo.

Tenemos que las aglutininas, por muy activas que sean, son incapaces de provocar la muerte de los microbios. Por si esto fuera poco, recientemente Rosenon ha conseguido obtener estas sustancias sin intervención del organismo, por un procedimiento de oxidación a temperaturas y presión de autoclave. Cabe decir que sus aglutininas y pre-

cipitinas no tienen títulos muy altos, pero esto podría fácilmente explicarse por el mecanismo brutal de obtención, si tenemos en cuenta que el organismo debe actuar de manera más delicada.

Para fundamentar nuestras dudas sobre el valor defensivo de las aglutininas y precipitinas, queremos analizar aquí diversas experiencias personales, que si realmente fueron orientadas hacia otras finalidades, permiten, no obstante, apoyar nuestra opinión de escepticismo.

Los clínicos han observado repetidas veces que los individuos tratados exclusivamente con penicilina están expuestos a recidivas en mayor proporción que los tratados con otras terapéuticas.

De estos hechos parece deducirse que para obtener un estado defensivo, una verdadera inmunidad, el organismo debe establecer una lucha más o menos enconada con el microbio agresor. En otras palabras, en general debe existir conflicto, lo cual significa que el antígeno puro no siempre es válido, y que es indispensable la participación de sustancias creadas en el metabolismo simbiótico, organismo-germen.

Esta divagación ligeramente hipotética se aclara con esta experiencia:

Un lote de ratones es inoculado con varias dosis mortales de estafilococo y al mismo tiempo con una dosis de penicilina de 50.000 U. O. Esta experiencia fué repetida utilizando dosis fraccionadas de penicilina, inoculadas cada tres horas, durante veinticuatro horas. Todos los ratones sobreviven a la prueba.

Estos mismos ratones, inoculados a los quince días con la misma dosis de cultivo de estafilococo, mueren todos antes de las treinta y seis horas.

En cambio, otros lotes de ratones tratados previamente con una inoculación de cultivos muertos o de anatoxina presentan una mortaildad del 40-50 por 100.

Esto prueba que en el primer caso no se estableció inmunidad alguna, a pesar de la inoculación de antígeno.

Y sin embargo, con gérmenes tocados por la penicilina se obtienen aglutininas abundantes, como se desprende de otro ensayo.

Dos lotes de conejos son inoculados con dosis iguales de emulsiones de estafilococos: Uno con gérmenes muertos por el calor a 60°, y otro con estafilococos que han permanecido simplemente con penicilina durante veinticuatro horas.

A los doce días son sangrados, y en ambos lotes se obtienen fuertes títulos de aglutininas que son prácticamente iguales.

Meditando sobre estos resultados, pensamos que los estafilococos inhibidos por la penicilina son eliminados fácilmente del organismo sin provocar reacción alguna coadyuvante de los procesos defensivos, gracias a su facilidad de ser presa por el mecanismo más eficaz de nuestra resistencia: la fagocitosis.

Y en efecto, un nuevo experimento demostró de modo evidente el lógico fundamento de nuestra hipótesis.

Si tratamos una emulsión de estafilococos con penicilina, y a las veinticuatro horas verificamos una valoración de opsoninas con un suero normal de conejo, observamos un alto título opsónico, viéndose hasta doce estafilococos englobados en el protoplasma de un polinuclear.

En tanto que repetida la misma prueba con estafilococos sin tratar con penicilina, el título opsónico es casi nulo, viéndose por excepción un germen fagocitado.

Estas experiencias se realizaron simultáneamente, utilizando el mismo suero y la misma emulsión leucocitaria, obtenida de reacción peritoneal de cobayo previa inoculación de caldo dieciocho horas antes.

De todas estas investigaciones se pueden deducir, aparte las dudas sobre el valor defensivo de las aglutininas, dos supuestos:

1.º Para el establecimiento de un estado defensivo es preciso el desarrollo de un conflicto, o de una reacción entre el organismo y el antígeno. Reacción difícil de explicar en el caso de antígenos no organizados (anatoxinas), pero evidente en sus resultados finales.

2.º Los antibióticos, en su función inhibidora del metabolismo microbiano, dejan a éstos a merced de los fagocitos, como si fueran cuerpos extraños sin facultad de ser aprovechados eficazmente en la elaboración de anticuerpos de carácter esencialmente defensivo.

3.º La presencia de aglutininas no presupone, de una manera automática, que el organismo ha

movilizado o creado factores defensivos importantes. Sin embargo, pueden coexistir con estados inmunitarios evidentes.

Resumiendo estos hechos, puede deducirse que tanto las aglutininas como las precipitinas, más bien representan modificaciones de equilibrio coloidal, como defienden muchos investigadores.

Como colofón a estas disquisiciones, en especial por lo que se refiere a la penicilina, nos es muy grato resumir el criterio del profesor Mollaret, recientemente expuesto en nuestra ciudad.

Los enfermos de leptospirosis tratados con penicilina presentan un título de anticuerpos notoriamente bajo, comparado con el de los curados sin este fármaco.

En este caso, es tan evidente la actividad inhibidora de la formación de anticuerpos, que acaso sea conveniente que el clínico se plantee este problema con miras a una futura inmunidad.

Si, efectivamente, las leptospirosis tratadas sin penicilina dejan un estado de resistencia de larga duración, no es aventurado aconsejar que se reserve el uso de este maravilloso fármaco para los casos en que la vida del enfermo se vea claramente amenazada.

Una discusión permanente

Los inmunólogos no siempre actúan como hombres prácticos que observan los fenómenos biológicos y se aprovechan de ellos para sus aplicacio-

nes inmediatas. En múltiples ocasiones se detienen a meditar sobre lo que ven y quieren desentrañar el misterio de los hechos que registran.

En este apartado divagaremos sobre la producción de anticuerpos relacionada con la presencia de antígenos específicos. Para algunos, el antígeno actuaría de sustancia estimulante, obligando a la creación o, mejor, liberación de entidades preexistentes, que en forma de elementos potenciales esperaban la llamada del antígeno para convertirse en factores de valor actual, sin que en su constitución intervenga para nada, o como máximo en escasisima cantidad, la materia fundamental y específica del antígeno. Para otros, los anticuerpos son sustancias simplemente creadas en el organismo a base del substrato constitucional del antígeno, el cual le confiere las características de especificidad. Más claro: para formar los anticuerpos se precisan los antígenos respectivos.

Los partidarios de la tesis no intervencionista del antígeno esgrimen como argumento definitivo las memorables y preciosas experiencias de Metalnikow en torno de los reflejos condicionados. Por este medio puede verse que el organismo, por la influencia de una excitación física, modifica momentáneamente su tenor en anticuerpos circulantes y valorables por nuestros medios de laboratorio.

En este caso, el antígeno no interviene en el momento de la excitación, pero no hay que olvidar que el antígeno intervino inicialmente para formar el anticuerpo y darle fisonomía específica.

Pero también es cierto que estos anticuerpos que se provocan por estímulos mecánicos posteriores sólo son asequibles en tiempos en que normalmente los vemos en todos los organismos inmunizados por medios artificiales.

Es decir, en los animales de experimentación que han servido para estos ensayos, se asiste a un aumento fugaz de anticuerpos, en relación a los valorables en los testigos, pero desaparecen paulatinamente con un ritmo semejante al que observamos por lo regular en todos los animales inmunizados. En este caso, la influencia del sistema neurovegetativo es realmente manifiesta, pero no definitiva, pues precisó la aportación de antígeno, por lo menos como factor estimulante inicial.

Pero es que todavía podemos analizar otras experiencias que se pueden superponer, y que no confirman ciertamente la eficacia y el valor de los reflejos condicionados.

Son éstas las innumerables series de caballos que se utilizan para obtener sueros terapéuticos. En ellos se dan exactamente todas las condiciones del experimento de Metalnikow.

Como se sabe, los caballos se hiperinmunizan mediante inoculaciones repetidas de antígeno, que se practican cada vez sujetando los animales en un potro. Es decir, cada inoculación va acompañada de un complejo de excitaciones físicas, que se repiten infinidad de veces.

Ahora bien, estos caballos, sometidos a una excitación sistemática, uniforme y regular, acaban

perdiendo sus anticuerpos si dejamos de inocular el antígeno. Cada sangría da un contenido menor de anticuerpos, hasta su agotamiento total, si abandonamos su producción a los estímulos puramente regidos por el sistema nervioso.

Por otra parte, vemos que la riqueza de los anticuerpos está condicionada íntegramente a la calidad del antígeno. Si se trata de toxinas, son sus unidades perfectamente valorables. Si se trata de gérmenes, es su estructura integral, con sus propiedades patogénicas, su personalidad intacta.

Claro está que este argumento de la calidad y cantidad del antígeno como condición óptima creadora de anticuerpos es válido para todos los contendientes, ya que para unos significa pureza e intensidad de estímulo, factores de especificidad, y para otros, substrato eficiente y rico para construir con él una nueva sustancia, o crear una función en el seno de complejas moléculas en pleno y activo metabolismo.

Razonando a base de la teoría de Turró, y admitiendo la existencia de fermentos o enzimas que digieren la macromolécula microbiana hasta integrarla en el medio interno, podemos aceptar que el enigma del fermento se desarrolla forzado por la presencia del antígeno y que, a mayor estímulo, más grande es su potencia. Y no hay dificultad en admitir que, al faltar el acicate antigénico, acaba por desaparecer del medio interno o de la intimidad de las células, por la simple razón de su inutilidad presente.

Pero existen hechos que difícilmente pueden explicarse por un mecanismo de fermentación que, actuando sobre una molécula específica, la va desmoronando hasta constituir nuevos cuerpos o facilitando la asimilación hacia compuestos orgánicos que podríamos llamar ortodoxos.

Analicemos un fenómeno muy conocido descubierto por los investigadores de la escuela danesa.

Si colocamos en un tubo cierta cantidad de toxina diftérica y al mismo tiempo un volumen de antitoxina correspondiente, en valores exactamente proporcionales, podemos obtener una mezcla neutra completamente inactiva para un animal sensible como el cobayo.

Pero si a esta mezcla rigurosamente neutralizada añadimos una pequeña cantidad de anatoxina diftérica, substancia que, como se sabe, es totalmente atóxica, asistimos a un fenómeno biológico incomprensible. La antitoxina, o parte de ella, abandona la toxina y se fija en la anatoxina, dejando en libertad toxina suficiente para matar al cobayo. Es decir, estamos en presencia de un hecho clarísimo de afinidad efectiva, corriente en las reacciones químicas, pero difícil de explicar en la zona puramente biológica. Si no queremos movernos de los conocimientos actuales sobre las enzimas, es forzado admitir una función de tipo fermentativo. En primer término, tenemos que no asistimos a una modificación de tipo químico. Reconocemos que esta razón no es muy sólida, ya que nuestros medios analíticos no alcanzan posibles modificaciones

estructurales de un prótido un poco simple. Por otra parte, todavía no sabemos exactamente lo que es la antitoxina, y por ahora debemos conformarnos en decir que ésta se encuentra ligada a la proteína, que constituye una fracción de la globulina.

Y luego, y esto nos convence más, sabemos que la enzima, una vez en contacto con el substrato, provoca una reacción que ya no se detiene, y según la hipótesis que hemos reseñado, la enzima puede seguir actuando sobre nuevas moléculas para continuar su tarea demoledora.

En este caso concreto, si bien un factor fermentativo no satisface nuestros anhelos de ver un poco de luz en la realización del fenómeno, es posible que la química nos lleve a un camino más firme.

Sabemos que un cuerpo de estructura complicada puede modificar sus características reaccionales por el solo hecho de una acetilación, o, todavía más simplemente, por la desituación de un grupo funcional. Una molécula de H en posición *para* o *beta*, es capaz de alterar profundamente las propiedades fundamentales de un cuerpo químico.

Y siendo esto cierto, no veríamos con gran sorpresa la demostración de que las antitoxinas actúan en este sentido.

Ya casi tenemos una prueba que, con un poco de buena voluntad, podría servirnos. Si tomamos toxina y la mezclamos con formol, y la colocamos a temperatura adecuada, en un período de tiempo

variable según su origen se convierte en una sustancia *ligeramente* distinta.

Subrayamos la palabra *ligeramente* porque en realidad se diferencia muy poco de la primitiva toxina.

Químicamente es idéntica, y biológicamente conserva su personalidad más importante, que es su facultad antigénica, la virtud de estimular la creación de anticuerpos rigurosamente específicos, que no tan sólo se unirán con la toxina formolada, sino que también lo hacen, y de manera muy eficaz, con toxina pura.

Y, sin embargo, ya no es toxina en el sentido filológico de la expresión. El toxoide o la anatoxina ha perdido solamente su función de veneno, para quedar en sustancia biológica de magnífica utilidad en la lucha contra las toxiinfecciones.

Aunque suponga teorizar en demasía, diríase que se trata de un tigre al cual le faltaran los dientes, los incisivos y los garfios de sus garras. Seguiría siendo indiscutiblemente un tigre, pero prácticamente inofensivo.

¿No podría tratarse de una sencilla modificación estructural de la molécula de la toxina, o acaso la transformación de un grupo funcional?

Pero volvamos al punto inicial de este capítulo, que a causa de esta digresión parece olvidado: el problema de la participación efectiva del antígeno en la integración del anticuerpo; la posibilidad de que el antígeno solamente actúe de elemento catalizador o excitante.

Nos importa hacer una confesión totalmente sincera. Nuestra actitud, nuestra postura, es neutral. No acertamos a ver razones totalmente convincentes, en ninguno de los dos bandos.

Esta advertencia la creemos oportuna, porque no queremos finalizar este capítulo sin comentar un trabajo interesante de Wahl, que pretende aportar pruebas en pro de la no intervención directa de los antígenos en la formación de anticuerpos.

Este autor demuestra que la inoculación de sustancias no proteínicas, y por tanto no específicas, es capaz de provocar la presencia, en la sangre, de altos títulos de aglutininas en animales *previamente* inmunizados y en fase de descenso de su curva.

Arguye, en favor de su tesis, que las sustancias que utiliza como excitantes, desprovistas de especificidad, como son el nucleinato de sosa, denteroalbumosas y cloruro de magnesio, son incapaces de proporcionar al organismo materiales proteínicos para formar anticuerpos, que, según Heidelberger, son globulinas modificadas.

En este caso particular, y sin apurar la investigación, parece que esté en lo cierto, pero existen pruebas que no le apoyan en modo alguno.

La escuela de Ramón ha evidenciado que, en el caso de las antitoxinas, éstas sólo son provocadas por la presencia de antígeno específico. Todas las sustancias coadyuvantes que se pueden añadir a los antígenos sólo sirven para aprovechar mejor su potencial creador de anticuerpos.

Y contrariamente a las experiencias de Wahl sobre aglutininas, nuestras investigaciones realizadas con González y Durán Jordá demostrarían que la presencia de estos anticuerpos en el torrente circulatorio tienen una realidad accidental, y que posiblemente existen órganos o tejidos selectivos donde se acumularían más o menos tiempo.

He aquí sintetizadas nuestras experiencias. Si se inoculan por vía parenteral conejos con emulsiones de C. Eberth, vemos aparecer normalmente aglutininas en la sangre. Pero si estos conejos son vacunados por vía digestiva con emulsiones de C. Eberth biliadas, durante la fase de mayor título aglutinante en sangre, éste baja considerablemente en comparación del grupo testigo. El epitelio digestivo ha reclamado su presencia.

Investigando a la inversa tenemos que conejos vacunados por vía digestiva, y cuyos títulos aglutinantes en sangre son bajos o nulos, al ser inoculados por vía parenteral muestran un título aglutinante casi inmediato, mientras que los testigos tardan seis a ocho días en ponerse a su nivel. En los tejidos intestinales existían en reserva cantidades importantes de este anticuerpo que, al encontrar en el torrente circulatorio su antígeno específico, se movilizan al estímulo que les solicita.

Pues bien, en las experiencias Wahl, ¿no pudo ocurrir un fenómeno semejante?

Además, ¿se puede admitir sin reservas que el cloruro de magnesia, por ejemplo, sea un formador de anticuerpos, cuando le hacemos actuar sobre

un organismo *previamente* tratado por un antígeno específico? Tendría valor probatorio si obtuviéramos aglutininas en un animal nuevo, ajeno completamente a todo contacto antigénico.

El papel de estas sustancias más bien parece ser el de movilizadoras, algo así como el toque de cornetín para una revista o una concentración espectacular. Porque, si aceptamos estos argumentos del bando de la no intervención directa, nos parecerá naturalísima la hipótesis de Topley: Los antígenos intervienen en la formación de anticuerpos, dirigiendo su síntesis cual un duende microscópico en funciones de arquitecto de estructuras químico-biológicas.

No cremos que sea exagerada nuestra versión, a través de los términos originales siguientes: «El contenido en anticuerpos de un suero antibacteriano parece estar determinado, en gran parte, por la naturaleza de los grupos activos de la superficie celular. Se cree que la globulina así formada se separa del antígeno después de haber adquirido un cierto estado, y este mismo antígeno está entonces en condiciones de dejar marcado su influjo estéreoquímico sobre otras moléculas de anticuerpos globulínicos sintetizados en las mismas condiciones.»

El misterio continúa impenetrable a nuestra curiosidad, y la búsqueda incesante de nuevos hechos que aclaren el camino de la verdad sigue acuciando a los hombres en su afán de dominar los mecanismos íntimos de los fenómenos vitales.

Generosidad de las defensas provocadas

Cuando nos dedicamos a valorar las respuestas orgánicas con motivo de una sollicitación antigénica, observamos, con un poco de sorpresa, que éstas son por lo regular generosas y desorbitadas.

Es natural que advirtamos la poca consistencia de esta afirmación, ya que no podemos tener una seguridad absoluta en los procedimientos experimentales de que nos servimos para las mediciones.

No obstante, el análisis de algunos procesos defensivos nos induce a esta postura crítica.

En la sífilis vemos que la reacción orgánica, creando el goma, es tan desorbitada que nos inclina a pensar que, posiblemente, éste, por medio de sus tejidos defensivos, produce trastornos más graves que los que acarrearía la sola presencia del parásito con su agresión específica.

En la escarlatina nos encontramos con otro ejemplo de defensa desmesurada. El organismo infectado responde a la agresión creando un anticuerpo que neutraliza la toxina (antitoxina), pero al mismo tiempo, a causa del antígeno núcleoproteínico del estreptococo, permite un estado de hipersensibilidad, responsable de las complicaciones articulares tan frecuentes en la escarlatina. Diríase que el organismo parece sólo preocupado de una fracción, la más peligrosa desde luego, para abandonar a su arbitrio a otra menos fatal para el fisiologismo amenazado y que pretende conservar.

En la bibliografía abundantísima que hoy existe en torno al B. C. G., parece ampliamente comprobado que los niños vacunados contra el bacilo tuberculoso no solamente presentan una resistencia apreciable frente a este germen, sino que también demuestran poseer un complejo defensivo no despreciable para diversas causas de infecciones propias de la infancia.

En general, las estadísticas de mortalidad y morbilidad, en los niños vacunados con el germen de Calmette-Guérin, atestiguan este hecho.

Bordet ha podido demostrar experimentalmente esta inmunidad, que desborda los límites de lo que consideramos específico.

Pero, a nuestro entender, la demostración más palpable de la generosidad la tenemos en la formación de antitoxinas, que por otra parte son las sustancias que con menos errores podemos valorar.

Tomemos como ejemplo un caballo productor de antitoxina tetánica.

Con las toxinas que actualmente se obtienen no es difícil, ni mucho menos, obtener títulos que sobrepasan las 1.000 U. A. por centímetro cúbico de suero. Aceptando esta cifra como normal, tenemos que, para llegar a ella, se han inoculado al animal productor, en un tiempo prudencial, 50, 100, 200, 400, 400 centímetros cúbicos de una anatoxina que inicialmente mataba al cobayo, al 1 por 40.000. Después de esta primera serie de inoculaciones, el caballo sufre dos sangrías con cinco días de intervalo.

Se le inyecta de nuevo con 400 centímetros cúbicos de anatoxina y se sangra de nuevo dos veces, y después sangría total.

En conjunto hemos inoculado 1.550 centímetros cúbicos de antígeno, que representan 62.000.000 de unidades mínimas mortales para el cobayo, suponiendo que nuestra toxina poseyera 40.000 unidades mínimas mortales.

Ante este estímulo antigénico, el organismo del caballo ha elaborado 34.500.000.000 de unidades capaces de neutralizar una unidad mínima mortal.

Este resultado, que no tiene nada de fantástico, se obtiene así:

De las sangrías parciales (7 litros cada una) obtenemos 28 litros de sangre. En la sangría de muerte recogemos 18 litros. Total 46 litros de sangre, que calculando un rendimiento en suero del 75 por 100, dan 34,5 litros o sea 34.500 centímetros cúbicos, cifra que hay que multiplicar por 1.000, por ser ésta la titulación obtenida. Y teniendo en cuenta que una U. A. equivale a mil veces la cantidad mínima que neutraliza una dosis mortal, tenemos la cifra fabulosa de anticuerpos de 34.500 millones. Cifra que no representa, ni mucho menos, la totalidad probable, ya que el aprovechamiento del suero no es absoluto, ni se realiza lavado alguno del organismo, ni se verifican operaciones de prensado y extracción de los diversos tejidos que seguramente contienen anticuerpos. Por lo tanto, es una cifra discreta y seguramente inferior a la real, frente a un valor del antígeno (toxina) *aproximadamente exacto*.

Los hechos que acabamos de consignar, y de manera especial la superabundante formación de

antitoxinas, apoyarían la tesis de los partidarios de la no intervención del antígeno en la constitución del anticuerpo. Hooker y Boyd, estudiando este problema a base de aglutininas, en relación con su antígeno activo, y valorando los elementos por las cifras un poco teóricas de superficie de antígeno y globulina-anticuerpo, concluyen que es imposible que aquél pueda estar presente en el anticuerpo creado o surgido. Naturalmente, los que no comparten esta opinión no pueden presentar demostraciones que anulen este punto de vista. Sin embargo, no parece un imposible categórico que una fracción del antígeno esté presente en la globulina anticuerpo. Desde luego no estamos en condiciones de plantear este problema en términos matemáticos puros, ya que desconocemos la fórmula química de ambos elementos en reacción.

La intimidad de las defensas

El problema de cómo actúan los sueros terapéuticos, especialmente los dirigidos a aumentar la fuerza bactericida o bacteriolítica del ser enfermo, sigue explicándose de manera muy vaga, casi diríamos hipotética.

El funcionalismo del organismo vivo posee secretos todavía velados a nuestros conocimientos.

Si meditamos sobre lo que sabemos de esta cuestión, vemos que, entre otros, tenemos dos sueros procedentes de caballos hiperinmunizados con características totalmente dispares: El suero anti-

tuberculoso y el suero contra el *mal rojo*. El suero antituberculoso (actualmente una curiosidad experimental) posee las siguientes cualidades: presenta abundantes aglutininas, precipitinas; desvía el complemento ampliamente, y posee un discreto poder inhibidor del cultivo del bacilo de Koch *in vitro*.

El suero contra el mal rojo posee aglutininas y precipitinas mediocres e inconstantes, que apenas si desvían el complemento, ni perturban para nada la germinación del bacilo del mal rojo en los medios de cultivo artificiales.

Ahora bien, considerando su eficacia teórica a base de todas las virtudes valorables en el laboratorio, diríamos que el suero contra el mal rojo debe ser inoperante, y el antituberculoso, bueno.

Y todo ocurre al contrario. El suero antituberculoso no ejerce influencia alguna sobre los seres infectados por el bacilo de Koch, por reducida que sea la lesión. En tanto que el suero antimal rojo es seguramente el producto terapéutico de mayor eficacia.

El mal rojo de los cerdos, enfermedad de tipo septicémico, aguda y fuertemente mortal, es combatida fácilmente con la aplicación de un buen suero anti. Cerdos clínicamente en estado crítico, casi agónicos, pues los testigos no sobreviven más de allá de veinticuatro horas, son curados con una buena dosis de suero, y no tardan más de cuarenta y ocho horas en presentar aspecto de normalidad, exceptuando, naturalmente, las placas de mortificación cutánea.

Este hecho ya clásico en los anales inmunológicos, nos ha sugerido un grupo de experiencias que vamos a sintetizar.

Sembramos un cultivo virulento de *Erysipelothrix suis* en los siguientes medios:

1. Caldo ordinario.
2. Caldo ordinario 1; suero anti-mal rojo 1.
3. Caldo ordinario 2; suero anti-mal rojo 1.
4. Suero anti-mal rojo puro.

En todos estos medios, la germinación es abundante, destacándose el obtenido en los tubos con sólo suero anti, que medido en la célula fotoeléctrica da una concentración cuatro veces superior al cultivo normal de caldo.

Los cultivos permanecen cuatro días en la estufa, pasados los cuales se inoculan a lotes de ratones.

Todos los ratones correspondientes a los lotes 1, 2 y 3 mueren entre las cuarenta y ocho horas y los cuatro días.

De los tres ratones del lote 4 (suero puro), muere uno a las setenta y cuatro horas y otro a los cuatro días.

Los cultivos del lote 4 se centrifugan para eliminar el suero anti, que constituye su medio de cultivo, y el sedimento se diluye en caldo hasta obtener una concentración aproximada a la que presentan los tubos de caldo ordinario, y se inoculan a un nuevo lote de ratones. Estos mueren todos en tiempos iguales a las experiencias anteriores.

El suero que ha servido de medio de cultivo es filtrado por Leitz para eliminar los gérmenes, y se comprueba su potencia en ratones comparándola con otra muestra de suero del mismo origen sin cultivar.

El ensayo demuestra que un 60 por 100 de su poder ha desaparecido.

Analizando estos resultados, se ve claramente que el suero contra el mal rojo no ejerce función inhibitoria *in vitro*, y que después de permanecer cuatro días en la estufa, los cultivos mantienen su virulencia normal comparada con cultivos en medios sin suero.

Se demuestra que el suero, en virtud del metabolismo del germen, ha perdido una porción considerable de sus sustancias bactericidas *in vivo*. Este hecho quedaba aclarado, en parte, por las primeras experiencias de inoculación de cultivos en suero puro, ya que éste tenía inicialmente un poder protector equivalente a cinco dosis curativas en la cantidad que contenía la dosis inoculada.

Ante estos hechos, se pregunta uno cuál es el mecanismo de acción del suero anti-mal rojo, puesto que no vislumbramos *in vitro* virtud alguna que haga sospechar su maravillosa actividad clínica. Adviértase que el suero fué utilizado fresco y que en el momento de su siembra contenía seguramente alexina.

¿Qué debe pasar en el cuerpo del animal enfermo, al inocularle suero protector? ¿Qué función tan activa se desarrolla para realizar una tarea bactericida así eficaz?

No hay duda que el suero anti tiene una actividad extraordinaria, y que esta eficacia curativa reside, por lo menos en parte, en el substrato del suero que inoculamos. Pero asimismo no es menos cierto que en los complejos químicobiológicos del organismo debe existir algún factor que, unido al sue-

ro, crea rápidamente la función esterilizante y bienhechora.

Y este algo que se resiste a mostrarse con toda claridad y no nos permite liberarnos de tanta incógnita como nos rodea en este laberinto obsesivo, parece vislumbrarse de las deducciones que pueden desprenderse de los hechos siguientes:

1.º El estudio hemático de los animales de laboratorio infectados con el germen del mal rojo presenta sus leucocitos abarrotados de microbios.

2.º La comprobación del poder opsónico de los sueros anti demuestra un índice altísimo.

3.º Esta fagocitosis, trabajando con leucocitos de cobayo, parece exclusiva del monocito.

4.º Ensayando *in vitro* la actividad de esta fagocitosis, se observa una clara función bactericida, aunque no absoluta.

Naturalmente, esto es muy poco, pero ya es algo. Y con ello podemos pensar que las células del vasto sistema retículoendotelial son las que se encargan de la limpieza de los gérmenes, previa sensibilización de éstos por las opsoninas o bacteriotropinas del suero anti. ¿Y nos quedamos tan tranquilos?

De ninguna manera, porque no sabemos qué son las opsoninas, ni las bacteriotropinas, como sustancia, aunque las identificamos como función.

Además, con ello no hemos aclarado el mecanismo exacto por el cual las células del sistema retículoendotelial *digieren* o *matan* los gérmenes patógenos.

De este sistema, valorizado por las investigaciones de Aschoff, sabemos que desempeña un gran papel en la formación de anticuerpos defensivos.

Recientemente, Fagreus ha demostrado *in vivo* e *in vitro*, en cultivos de bazo, que los anticuerpos aparecen en correlación con el aumento del S. R. E. y células plasmáticas inmaduras.

Las numerosas experiencias de bloqueo de este sistema, si bien no todas son coincidentes, indican ya una probable participación de estas células en los procesos defensivos.

Acaso por este mecanismo podría explicarse la aparente paradoja de lo que los clínicos llaman *fase negativa* de las vacunaciones.

Parece cierto que la introducción de un cuerpo extraño (en este caso antígeno vacunante), satura o bloquea el S. R. E., por ser estos elementos los encargados de su metabolismo, para integrarlos a la economía general o eliminarlos definitivamente.

Se sabe que este bloqueo es más aparente y circunstancial que definitivo, ya que las inoculaciones de material antigénico acaban estimulando las actividades de estas células. Pero no parece discutirse que durante unas setenta y dos horas, aproximadamente, este sistema defensivo, cuando es solicitado por una aportación antigénica, puede sentirse acaparado en su tarea, y entonces este lapso de tiempo es de sensibilidad anormal, ya que los mecanismos corrientes de defensa, representados por el S. R. E., estarían provisionalmente

inútiles para hacer frente a una posible contaminación. Es decir, en el período inicial de la formación de los anticuerpos puede existir un tiempo de mayor sensibilidad, por bloqueo o acaparamiento circunstancial de los mecanismos normales de defensa.

En los últimos años, se vienen realizando en los laboratorios americanos múltiples experiencias orientadas a buscar la fuente de los anticuerpos. Si bien se confirma cada día la intervención del S. R. E., se conocen investigaciones que inducen a creer que los linfocitos también participan activamente en esta tarea defensiva: *reacción de alarma*.

Y hasta es posible que se llegue a determinar que cada grupo celular tiene una especificidad microbiana en la tarea del conjunto defensivo. Las imágenes microscópicas ponen claramente de manifiesto que unos gérmenes son fagocitados preferentemente por los polinucleares neutrófilos, mientras otros lo son casi exclusivamente por los grandes monocitos. Por si todo esto fuera poco para valorizar el esfuerzo inigualado de Metchnikow, para imponer su tesis de la bacteriofagia, las recientes investigaciones de Bogomelets han puesto una nota sensacional en el prestigio y amplitud de las funciones del S. R. E.

Hoy ya no son solamente las células reticulares propiamente dichas y las células endoteliorreticulares, los factores esenciales del vasto sistema defensivo, sino que la escuela rusa de Bogomelets pre-

tende incluir todo el tejido conectivo en el conjunto del sistema vitalizador del organismo.

Y al influjo de estas recientes investigaciones surgen por doquier trabajos de revisión acerca de las funciones del S. R. E.

Y sea por la novedad, o porque realmente las ideas geniales tienen siempre algo de misión intuitiva, el caso es que los principios por los que tanto luchó el infatigable Metchnikow se prestigian cada día, y parecen marcar una ruta firme en el horizonte de la inmunología.

En estos momentos todo dinamismo de la vida de las ciencias biológicas, aparecen con nueva luz dos concepciones fundamentales de las defensas orgánicas contra las infecciones: La bacteriofágica de Metchnikow y la metabólica de Turró.

Parece cierto que por mecanismos de carga eléctrica y tamaño de moléculas todas las células del S. R. E., tanto las fijas como las móviles, atraen hacia su protoplasma vacuolizado a los microbios que penetran en el medio interno.

Y también se va confirmando cada día más, que estas partículas experimentan los efectos destructores de toda función digestiva, en el seno de las células reticulares y conectivas.

Pero en este alborear de viejas doctrinas, es justo advertir que todavía queda como nebulosa impenetrable la destrucción de venenos micromoleculares, cual las toxinas, que no parecen cuerpos afines o simpáticos para las funciones del sistema retículoendotelial.

En este incesante escudriñar sobre los mecanismos defensivos, importa tener en cuenta las modernas aportaciones sobre el mecanismo de la bacteriostasis y de la antibiosis.

Ante todo, digamos que ambos mecanismos parecen idénticos, de acuerdo con la sugestión de Oriol Anguera, recientemente formulada.

Si meditamos sobre estos fenómenos, veremos que en la antibiosis, tal como la utilizamos en forma de penicilina, estreptomycin, etc., no es un *bios*, un ser, el que actúa, sino que son productos inertes, elaborados o sintetizados por una entidad viviente. Es decir, la penicilina no sería más que una sustancia de actividad comparable a cualquier sulfonamida; pero, eso sí, absolutamente inofensiva a cualquier dosis.

Luego, considerados ambos fenómenos como funciones de un cuerpo químico más o menos complicado, vemos que en realidad su eficacia antibacteriana consiste en detener el ciclo evolutivo de los microbios: una simple bacteriostasis; anulación del dinamismo nutritivo de estos seres.

Diversas teorías han pretendido explicar el mecanismo íntimo de la bacteriostasis. Todavía no disponemos de una doctrina libre de objeciones y fundada en experiencias irrefutables.

Sin embargo, se perfila la existencia de un proceso que interfiere el metabolismo intermedio o final de los microbios.

La bacteriostasis no sería una intoxicación de los microbios en el concepto clásico de la anti-

sepsia, sino más bien la causa de una perturbación nutritiva de los gérmenes que provocaría una verdadera autointoxicación microbiana.

Hoy ya nadie duda que la penicilina no solamente inhibe el crecimiento, sino que se ha comprobado ampliamente que los gérmenes tocados por esta sustancia, trasladados a medios completamente exentos de penicilina, acaban perdiendo íntegramente su facultad de colonización.

Si todas estas doctrinas se confirman, como parece lo más seguro, habrá que convenir en la necesidad de revalorizar las ideas de Turró.

No puede olvidarse que las ideas básicas de éste se referían a un simple mecanismo nutritivo. Hoy llegamos a la conclusión de que la bacteriostasis, en su sentido más amplio, no es más que una enfermedad del metabolismo microbiano, que podemos crear a nuestro gusto... cuando disponemos de elementos.

Así pues, los más espectaculares resultados en la lucha contra las infecciones los hemos conseguido con las sulfonamidas y los antibióticos, los cuales actúan como un sistema perturbador del metabolismo microbiano.

Y si meditamos un poco sobre este proceso, veremos que la brújula que nos marca el camino procede de la misma vida en sus conflictos por la propia existencia.

La antibiosis, en su genuino concepto, no es otra cosa que defender con todas las armas la integridad de nuestro metabolismo.

LOS FENOMENOS DE HIPERSENSIBILIDAD

Bajo este nombre que podríamos llamar genérico se agrupan numerosas reacciones del campo inmunitario, que escapan de los cánones establecidos respecto del contacto del antígeno y el organismo. Se conocen con esta denominación la alergia, la anafilaxis, la atopia y el fenómeno de Schwartz-Sanarelli.

Antes de intentar una definición de cada uno de ellos (por demás difícil y confusa), creemos conveniente detenernos un poco en la fenomenología y patogenia de algunos para deslindar los campos en todo lo posible.

Con toda seguridad, las alergias que se observan en la tuberculosis, el muermo, la brucelosis, la sífilis y la polinosis, constituyen los ejemplos más claros, sin ser los únicos.

Sabemos que en estas morbosis, la inoculación de una discreta cantidad de antígeno, tuberculina, maleína, melitina o brucelina, luetina y pollurina, provoca una reacción inflamatoria local y muchas veces general y focal.

En estos casos, la palabra alergia, en su acepción general de reacción paradójica, es perfecta-

mente justificada. La razón es sencilla, ya que este mismo antígeno, inoculado a un animal que *no posea tejidos patológicos y específicos*, se comporta como una sustancia inofensiva.

Hemos subrayado la existencia de tejidos patológicos específicos (nódulos tuberculosos, muermosos, granuloma brucélico, gomas, nodulitos ováricos) porque, a la luz de nuestros conocimientos actuales, parece indispensable, condición *sine qua non*, la presencia de estas lesiones para que se produzca la reacción alérgica.

En la tuberculosis, donde este fenómeno ha sido ampliamente estudiado, especialmente en sus relaciones con la inmunidad, apenas nadie duda de que precisa la existencia de un nódulo (tejido anormal creado por el organismo en su lucha con el bacilo de Koch) para que la alergia se manifieste.

Por nuestra parte, y en relación con el muermo, podemos presentar hechos que abonan esta tesis. De todos es sabido que en esta infección se observan unas proliferaciones nodulares cuya histología difiere muy poco de la tuberculosis. La única diferencia esencial reside en el grado de disgregación de los núcleos celulares. Mientras que en la tuberculosis se llega hasta la cromatólisis, en el muermo este proceso se detiene en la dispersión de la cromatina nuclear (cromatorresis).

Pues bien, mediante la inoculación reiterada de cultivos vivos de una cepa avirulenta de Mallei, se consigue crear un cierto grado de inmunidad, con la presencia de abundantes precipitinas, aglutini-

nas y fuerte desviación del complemento, sin conseguirse en ningún caso la creación de un estado alérgico, contrariamente a lo que observamos en la tuberculosis, particularmente con el B. C. G.

¿Cómo se explica esta diferencia de comportamiento en gérmenes que en su estado agresivo producen idéntica lesión? Por la simple razón de que en el caso del muermo no se logra crear un foco, un nódulo. Diríase que el *Malleomices Mallei*, en su forma avirulenta, es incapaz de mantenerse vivo en el organismo el tiempo suficiente para producir su proliferación específica. Se obtiene, sí, un estado más o menos fuerte de inmunidad humoral, pero sin tejido patológico alguno, condición indispensable para que se establezca la alergia.

Siendo esto así, es lógico suponer que la alergia es provocada por la presencia de un antígeno, y, en consecuencia, un anticuerpo, elaborados por la simbiosis proliferativa del germen y de los tejidos reaccionales que caracterizan la lesión nodular específica.

Confirmaría este punto de vista el hecho de que, como quiera que la tuberculina y los variados y múltiples extractos de bacilo de Koch son insuficientes para obtener estados alérgicos, se consiguen éstos con mayor o menor facilidad inoculando papillas estériles de lesiones tuberculosas.

Apoya también este concepto la observación de lo que ocurre con el estadio ganglionar de la infección tuberculosa, en el cual puede verse que, mientras no surgen lesiones, no aparece sensibili-

dad a la tuberculina, pudiendo durar esta forma inaparente hasta algunos meses.

Podemos considerar, pues, de manera casi definitiva, que en las infecciones citadas la sensibilidad alérgica consiste en una intolerancia específica frente a un antígeno inofensivo para seres perfectamente normales. Razonando a base de lo que entendemos por inmunidad en su concepto clásico, debemos deducir que se trata realmente de un comportamiento anormal de un ser en fase de resistencia específica. Pues bien, si aceptamos estos razonamientos, sólidamente apoyados en numerosas y metódicas experiencias, no podemos admitir como reacción del mismo tipo aquella que dió motivo a designar con el nombre de alergia a toda respuesta paradójica o anormal. Nos referimos precisamente al fenómeno observado por Von Pirquet en la viruela. Este investigador vió que la inoculación de virus vacunal a los individuos previamente vacunados produce una pústula insignificante, y con una rapidez superior a la que se observa en los que se inoculan por vez primera.

Si examinamos detenidamente este fenómeno clásico, veremos que en nada se parece al mecanismo patogénico que acabamos de describir y que más bien encaja en un fenómeno normal de inmunidad.

En primer término, el antígeno, en este caso virus vacunal, reacciona más fuertemente en los individuos normales, hecho inverso al que observamos con la tuberculina, por ejemplo.

Y luego, la reinfección, o sea el contagio posterior del antígeno, no sólo no produce un trastorno superior al inicial, sino que se desarrolla una lesión típica del organismo resistente, que en presencia de una entidad patógena se comporta limitando y anulando su capacidad agresiva o tóxica. Es decir, asistimos a un proceso defensivo normal en los organismos inmunizados.

Sin pecar de optimistas, creemos que con estos datos no es difícil calificar a la alergia como respuesta reaccional por un organismo que mantiene un tejido patológico creado por la simbiosis de éste con el agente microbiano respectivo.

En algunos momentos de la historia de la inmunología se ha querido ver un gran parentesco entre la alergia y la anafilaxis. Pero hoy estos fenómenos se consideran perfectamente distintos.

La anafilaxis es en su mecanismo un fenómeno más obscuro que la propia alergia, tal como hemos identificado esta última. Sabemos en concreto bien pocas cosas; entre éstas, que no todas las especies zoológicas se prestan a su desarrollo.

Sabemos que es un fenómeno casi exclusivamente experimental, si bien no son raros los casos que se dan en el hombre y los animales, sin provocación ex profeso.

La anafilaxis es un fenómeno extraordinario que sorprende por el mecanismo de su aparición y la rapidez y gravedad de sus síntomas.

En realidad es sorprendente que una sustancia en apariencia trivial como una albúmina cual-

quiera se convierta en veneno activísimo cuando se inyecta a un animal previamente sensibilizado.

Sabemos que la anafilaxis mejor estudiada, la del cobayo, conejo y perro, presenta características diferenciales notables en relación al órgano o, mejor, tejido sensible.

Así vemos que en el cobayo se produce en el *shock* una contracción espasmódica de las fibras lisas de la musculatura bronquial; en el conejo, un espasmo de las arteriolas pulmonares, y en el perro, la reacción ocurre en las paredes musculares de las venas hepáticas.

Pero así como en la alergia hemos podido localizar lesiones evidentes que llegan a constituir verdaderas neoformaciones, aquí, en la anafilaxis, sólo sabemos de regiones hísticas hipersensibles, sin haber llegado a descubrir alteraciones histológicas evidentes.

Es posible que existan modificaciones funcionales o de quimismo celular, pero todas estas suposiciones todavía permanecen en el campo de lo hipotético.

En los últimos años, hemos llegado a descubrir con más o menos certeza que el antígeno desencadenante del choque, al ponerse en contacto con las células sensibles, provoca una liberación de histamina, a la que hacemos responsable de los fenómenos característicos de la anafilaxis.

Apoyándose en estos hechos de reciente adquisición, se ha querido ver nuevamente una similitud en ambos fenómenos.

Hagamos un poco de historia para poder razonar sobre hechos.

La hipersensibilidad tuberculínica es esencialmente celular. Todos sabemos que esta sensibilidad no se puede transmitir pasivamente. El suero de los individuos con alergia tuberculosa no tiene en su torrente circulatorio cantidades suficientes del teórico anticuerpo, capaz de conferir el estado sensible al animal inoculado.

Por otra parte, Rich y Lewis cultivan células de cobayos tuberculosos *in vitro*, y observan que su crecimiento se detiene, y hasta perecen, si se añaden al medio de cultivo cantidades insignificantes de tuberculina, que, trasladadas a un cultivo idéntico de células procedentes de un cobayo sano, no provocan el menor trastorno.

¿Liberación de histamina? Por ahora no se ha demostrado claramente.

Hemos visto que la anafilaxis también parece tener una significación celular. Pero, por el contrario, es cierto que la anafilaxis se puede transmitir pasivamente. Además, sabemos que la hipersensibilidad anafiláctica se puede anular sin grandes dificultades, dejando al animal prácticamente insensible a nuevas inoculaciones de antígeno.

En las alergias que hemos descrito, es bastante difícil conseguir la desensibilización, y desde luego no se logra con una sola inyección de material específico.

Resumiendo los conocimientos actuales sobre la anafilaxis, tendremos:

1.º El choque anafiláctico presupone la fijación del anticuerpo en territorio celular determinado (anticuerpos citosésiles).

2.º Estos territorios aparecen definidos en tres especies animales: cobayo, bronquios; perro, vena porta, y conejo, arteria pulmonar.

3.º Se ignora dónde se forman los anticuerpos, pero parece cierto que se fijan hasta saturación en las células de los órganos que determinan la sintomatología del choque.

En cambio, en la alergia tenemos:

1.º La sustancia reaccional con el antígeno no tiene territorio determinado.

2.º Se presume con gran verosimilitud dónde se elaboran los anticuerpos de la alergia. Sólo se presenta ésta cuando se ha creado el tejido patológico y desaparece cuando la lesión se cura o se hace inactiva.

3.º Los anticuerpos son poco abundantes o el poder de fijación de los diversos tejidos es insaciable, ya que pasivamente no se logra su transmisión.

Existen otras diferencias que podríamos llamar de aspecto clínico, pero que para nosotros tienen menor importancia, porque no proporcionan ninguna orientación con respecto a su génesis o su mecanismo patogénico.

En clínica humana, en los últimos años se ha levantado un enorme edificio en torno de la alergia, que a nuestro juicio es de proporciones desmesuradas, y da la impresión de mantenerse a base de complicaciones y vaguedades en su estructura.

En primer término, queremos salir al paso de afirmaciones que se ven en la literatura sobre estos temas. Se dice que la alergia sólo existe en el hombre y que la anafilaxis sólo se presenta experimentalmente en los animales.

Se ha demostrado que la alergia-atopia, a que se refieren concretamente, se presenta también en algunos animales domésticos, cual el perro, cuya patología se estudia con notable detalle. Coca, el campeón de la atopia, lo acaba de reconocer recientemente.

En cuanto a la anafilaxis, todos sabemos que en realidad se trata preferentemente de un fenómeno experimental, pero ya es sabido que la suero-terapia provoca en algunos casos procesos de *shock* nada agradables. Quedamos, pues, en que no son procesos monopolizados por una especie animal determinada. Volvamos ahora al terreno de la alergia-atopia.

Con una criba de mallas discretas, obtendremos una separación bastante clara.

Si admitimos como alergia los procesos con un substrato histopatológico, veremos que el ingente grupo de las enfermedades alérgicas se descompone en dos:

1.º Las enfermedades que ya hemos descrito y aquellas otras de base microbiana cuya lesión o foco no comprometen por sí mismos el fisiologismo.

2.º Las auténticas atopias o idiosincrasias, sin fondo de trastorno orgánico aparente, y que parecen perturbaciones funcionales, eventualmente des-

encadenadas por las sustancias o mecanismos más diversos, desde un roce mecánico a un polen o a la ingestión de un crustáceo.

Analicemos un poco esta división tan simplista, olvidando para ello a la tuberculosis y las demás enfermedades que ya por sí mismas son entidades patológicas, independientemente de su sensibilidad de tipo alérgico.

Las alergias de fondo microbiano son en general fáciles de diagnosticar, especialmente si el foco es asequible. Estas alergias se resuelven fácilmente cuando es posible extirpar o cicatrizar el foco. Siempre son debidas a gérmenes cuya patogenicidad es variable, pero indiscutible.

Insistimos en la patogenicidad del microbio causal porque se incluyen aquí alergias ocasionadas por gérmenes triviales incapaces de provocar experimentalmente el menor trastorno. Es decir, se trata de microbios estrictamente saprófitos.

Y cuando la enfermedad alérgica (asma, prurito, rinitis, etc.) tiene por base un germen de esta categoría, no puede considerarse al mismo más que como un atopeno de tantos. En este caso, la sarcina X o el bacilo Y no tienen más categoría que la que puede ostentar un polen o el polvo de un edredón. Se comportan como sustancia química, y jamás como entidad patógena. Podrán crear un estado idiosincrático, o más elegantemente una atopia, pero serán incapaces de originar un proceso morboso en el concepto clásico de la enfermedad microbiana.

Resulta, pues, que las alergias de origen microbiano patógeno son las únicas afecciones que se pueden catalogar como alergias propiamente dichas. Y para que esto sea más verosímil, no se olvide que son las alergias de curación más segura y rápida, cuando es posible esterilizar el foco. Bien al contrario de muchas atopias, que se muestran rebeldes a las más insistentes desensibilizaciones.

Y nos quedan las auténticas atopias o idiosincrasias, que tienen las siguientes características, las cuales, como se verá, tienen muy poco de común con la mayoría de procesos que constituyen la patología clásica:

1.º Son procesos sin fondo de lesión orgánica conocida.

2.º Su existencia como entidad morbosa es ocasional o estacional.

3.º No siempre es preciso el contacto anterior con el atopeno.

4.º Se ha demostrado existir un cierto factor hereditario.

5.º Se trata de un proceso de especificidad individual, pues el contacto con los mismos factores no sensibiliza a todos los individuos (estado constitucional).

Y por último parece tratarse de un proceso de orden funcional, ocasionado por la liberación de sustancias histamínicas. Hoy por hoy, el empleo de antihistamínicos es la mejor terapéutica.

Después de lo expuesto, al edificio construido por Coca y su escuela solamente le quedaría, como

labor propia y original, la patogenia difusa de las antiguas idiosincrasias, revalorizadas con la nueva sistematización y las modernas aportaciones de la química biológica, y catalogadas con el nombre de atopias.

Para agotar este capítulo de las sensibilidades anormales, nos quedan todavía, según la lógica ideada por los inmunólogos, dos fenómenos, el de Sanarelli y el de Schwartzman, que aun cuando no encajan perfectamente en el criterio de la anafilaxis, creemos, como Sánchez Cuenca, que deben describirse como apéndices de éste.

El fenómeno de Sanarelli consiste en lo siguiente: se inocula un cobayo con una dosis subletal de vibrión colérico por vía peritoneal; si a las veinticuatro horas se inocula nuevamente por vía venosa con una dosis también inofensiva, el animal presenta una gastroenteritis intensa, que da la impresión del estadio álgido del cólera humano.

El fenómeno de Schwartzman puede describirse así: La inoculación intracutánea del filtrado de un cultivo de *Bacterium coli* sensibiliza esta zona de tal forma, que la inyección del mismo filtrado a las veinticuatro horas por vía venosa origina un proceso congestivo necrótico en el lugar de la primera inoculación. Esta reacción no es absolutamente específica, ya que el antígeno sensibilizante puede ser distinto del desencadenante.

Ahora bien, estos fenómenos: alergia, anafilaxis, atopia y Sanarelli-Schwartzman, ¿tienen alguna significación defensiva? Excepto la alergia, todos

los demás dan más bien la impresión de procesos perturbadores, y sin valor como defensas orgánicas.

Con respecto a la alergia, no puede hacerse una afirmación tan categórica. Si bien las reacciones de tipo alérgico sirven preferentemente como diagnóstico: tuberculina=tuberculosis; malleína=muermo; melitina y brucelina = brucelosis; pollurina = salmonelosis aviar; luetina = sífilis; cassoni = equinococosis; Frei = granuloma inguinal; tricoftina=tricoftosis, podemos considerar a una de ellas, por ejemplo la tuberculina, como índice de un estado defensivo o de intolerancia ciertamente apreciable. Tanto es así, que una reacción tuberculínica positiva, en un individuo clínicamente sano, con un complejo primario o previamente vacunado con B. C. G., supone un estado de inmunidad frente al bacilo de Koch, cosa que hoy nadie pone en duda.

Por esta razón, se mide o valora la inmunidad antituberculosa a base de la positividad de la alergia tuberculínica.

Y todavía podemos argüir más hechos en favor del estado defensivo de los individuos con tuberculina positiva.

No solamente se pone de manifiesto esta actitud en el clásico fenómeno de Koch, sino que se ha visto reiteradas veces en los intentos de vacunación subcutánea con el B. C. G., en individuos que presentaban un complejo primario que no había sido evidenciado con una prueba alérgica anterior.

Mas, para las revacunaciones tuberculosas, este pequeño inconveniente ha sido elegantemente re-

suelto por unos experimentos de Domingo, que demuestran la posibilidad de vacunar con B. C. G. de manera continuada sin riesgo de complicaciones más aparatosas que graves.

Domingo hace injerir a cobayos previamente vacunados y con alergia positiva las dosis normales de B. C. G., y estudia su comportamiento en los diversos tramos del tubo digestivo.

En los animales testigos observa que gran número de leucocitos afluyen a la luz del tubo digestivo y son englobados en su protoplasma, para desaparecer luego con su cargamento vacunante.

En cambio, en los alérgicos, los leucocitos afluyen también y se cargan de bacilos, pero ya no retornan a su medio habitual. El contacto con el germen ha matado el leucocito. En la intimidad de esta célula móvil se ha desencadenado la reacción tuberculínica, y los gérmenes son eliminados dentro de los cadáveres de las células móviles.

Esta experiencia está perfectamente de acuerdo con la que hemos citado de Rich y Lewis. Con esto se simplifica el problema de la revacunación anti-tuberculosa, ya que la aplicación del antígeno por vía gástrica da ocasión a que el organismo se vacune, si realmente ha perdido su alergia, o a que elimine el producto vacunante sin trastorno alguno de significación clínica.

FACTORES INESPECIFICOS EN LAS DEFENSAS ORGANICAS

Hasta aquí hemos discurrido en torno a mecanismos más o menos hipotéticamente específicos. Es decir, funciones defensivas dependientes del antígeno y el anticuerpo en todas sus variadas manifestaciones, y con reacciones demostrables *in vivo* o *in vitro*.

Ciertamente, los factores específicos o, mejor, especializados, son los más importantes en la defensa de los organismos frente a la agresión de los microbios.

Es más, este problema biológico trascendente, visto por el sanitario, sólo presenta factores especializados, porque es de valor colectivo, en tanto que visto por el clínico, atento a su caso particular, se diluye en la busca de mecanismos específicos, de valor general, sin dejar de tener en cuenta mecanismos paraespecíficos de interés individual y que atañen al enfermo cuya vida está confiada al médico.

Y convencidos de estas razones, creemos que sería demasiado incompleta nuestra revisión crítica si silenciáramos los elementos no específicos en la

lucha contra las infecciones. He aquí un boceto elemental.

Genéticos. — Hemos visto anteriormente, en la inmunidad natural, que algunos individuos son refractarios frente a una infección que ataca a la mayoría de los de su raza o agrupación familiar.

Esta tan misteriosa inmunidad individual parece ligada a la constitución de determinados cromosomas.

Un genetista inglés, Lambert, ha podido demostrar que es posible obtener una variedad de gallinas resistentes a la tifosis, enfermedad provocada por una salmonella, mediante selección de los individuos supervivientes.

Por medio de sucesivas selecciones, a la quinta llega a obtener una mortalidad del 9,4 por 100, mientras que el grupo testigo alcanza a un 85 por ciento.

No es difícil comprender que estos resultados sólo se pueden obtener en las especies animales, y que estos experimentos jamás se llegarán a ensayar en el hombre.

Sin embargo, a pesar de nuestra optimista afirmación, es justo consignar que la humanidad ha intentado a veces efectuar experiencias de este orden.

Tenemos, en primer término, la historia o leyenda de un pueblo helénico, Esparta. Uno de sus dirigentes, Licurgo, promulgó entre sus leyes una que disponía el sacrificio de los niños que nacie-



ran raquíticos, con el propósito de eliminar todos los individuos no aptos para la guerra.

En nuestros tiempos hemos sabido de leyes de esterilización, inspiradas por odios de raza y por feroces intransigencias doctrinales.

La religión católica, por motivos higiénicos, prohíbe relativamente las uniones consanguíneas, a buen seguro por haber observado que los defectos orgánicos se transmiten y exacerban en los matrimonios entre parientes.

Y también en nuestros tiempos algunos Estados progresivos, basados en la eugenesia, han establecido el certificado prenupcial, para evitar la existencia de seres enfermos y degenerados.

Pero el amor, como lo entienden los hombres, sigue con los ojos vendados, tal como lo representó la antigua mitología, y es ciego al posible espectáculo de dar al mundo seres antiestéticos, infelices y desgraciados.

La eugenesia, aspiración de algunos biólogos y sociólogos, es un ideal que teóricamente tiene muchos partidarios, pero en la práctica, por ahora, no pasa de ser una bella aspiración.

En resumen, todo lo que podemos esperar de la genética es manifiestamente hipotético, si desconocemos los modestos ensayos realizados en algunas especies animales, y aun éstas deben ser de corto ciclo vital, para poderlas estudiar a conciencia.

Vitaminas. —Es casi seguro que no existe otro descubrimiento de las ciencias biológicas que haya

salido del hermetismo profesional con tanta profusión y popularidad.

Puede decirse que la idea conceptual de las vitaminas ha desbordado ampliamente los dominios del médico, creando, como es natural, un clima propicio a las supervaloraciones, que el tiempo se encarga de situar en sus límites racionales y prudentes.

Hasta tal extremo han llegado las exageraciones en este terreno, que han hecho posible que una autoridad como Sollmann haya escrito que «los grandes dispendios invertidos por mucha gente en vitaminas son en gran parte puro derroche».

En la actualidad parece que asistimos a una época de revisión de los valores concedidos a estas sustancias.

Hoy se admite que el ingreso supernormal de vitaminas no tiene la menor eficacia sobre el vigor, la resistencia y la energía.

Diríase que el organismo se comporta de una manera absolutamente indiferente ante las cantidades superiores al óptimo normal para sus funciones metabólicas.

Esta actividad nula ante un superávit de dichos microfactores está condicionada, posiblemente, a la existencia de las antivitaminas, como se ha puesto de manifiesto recientemente.

En términos generales, parece existir sobre las vitaminas un conocimiento en vías de sedimentación definitiva. Estas actuarían como biocatalizadores de los procesos nutritivos, e intervendrían

sobre los sistemas enzimáticos en forma de simples coenzimas.

Por otra parte, esta actividad ha creado un verdadero laberinto de interpretaciones, al interferir con las hormonas y fermentos los procesos cada día más complicados de la intimidad del metabolismo celular.

Sin embargo, al margen de este criterio que acabamos de esbozar, no creemos sea superfluo sintetizar las ideas clásicas sobre las más importantes vitaminas, con las salvedades que sean del caso.

Vitamina A. — Admitida su función de primer orden en el crecimiento general y en el desarrollo epitelial en particular, se puede convenir fácilmente en su influencia indirecta en la defensa contra algunas infecciones.

Posiblemente el hecho de provocar una queratinización de los tejidos de la boca y lengua facilita, por un mecanismo casi físico, la introducción de bacterias.

Pero acaso se ha exagerado en demasía su importancia antiinfecciosa en general.

La creencia de que la falta de esta vitamina facilita la aparición de diversos procesos catarrales, gripales y neumónicos, ha sido desmentida recientemente por algunos epidemiólogos.

A pesar de todo, existen observaciones abundantes que ponen de manifiesto el papel favorecedor de las hipovitaminosis A en multitud de infecciones, entre ellas tuberculosis, infecciones intestinales, artritis, infecciones de las vías urinarias,

gastritis, colitis, enfermedades de la piel, infecciones otorrinolaringológicas, etc.

Se ha venido diciendo también que, durante las infecciones, en razón de la pirexia, pueden agotarse las reservas de vitamina A existentes en el hígado, y desde este momento todos los mecanismos defensivos sufren modificaciones desfavorables para el curso de la enfermedad.

La experiencia de las guerras, con sus privaciones de orden alimentario, obligando a regímenes deficitarios, ha servido para poner de manifiesto la influencia de esta vitamina en la difusión y permanencia de algunas infecciones, las cuales, por el solo hecho de disponer de alimentación más rica en vitamina A, han cambiado su curso y su gravedad.

Vitamina B. — Este complejo vitamínico es seguramente el que ha merecido un mayor número de investigaciones, por la variedad de sus actividades. Algunas de ellas, la función antianémica del ácido fólico, por ejemplo, ha despertado la más viva curiosidad y ha sido causa de evidentes progresos en la terapéutica de las enfermedades de los órganos hematopoyéticos. Algunos complejos de esta vitamina serían microfactores que intervienen en los sistemas enzimáticos que rigen determinadas reacciones de óxidorreducción en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Mientras que otros, cual el ácido fólico, intervienen en el metabolismo de las proteínas, y de ahí su importancia en las alteraciones hemáticas,

que cada día se van afianzando. Recientemente, la B_{12} parece eclipsar los éxitos del ácido fólico.

La insuficiencia de B_2 puede llegar a producir una disminución sensible de glóbulos blancos, eritrocitos; perturba la formación de megaloblastos y megalocitos y se la considera como causa de la anemia perniciosa.

Se ha demostrado que es el factor provocante de polineuritis, *beriberi*, pelagra y retrasos en el crecimiento.

Si todas estas perturbaciones son notables, no es aventurado sospechar que indirectamente modifica en sentido desfavorable los mecanismos generales de defensa.

Vitamina C. — Sin llegar a la expresión clínica de la avitaminosis C, el típico escorbuto, la deficiencia de este factor puede ser motivo de facilidades en la implantación de diversas infecciones.

Independientemente de sus funciones en el metabolismo del calcio y de sus relaciones con los sistemas circulatorio y nervioso, está demostrado que esta vitamina interviene eficazmente en las actividades de los órganos hematopoyéticos. Por lo tanto, su valor antiinfeccioso principal radicaría en esta intervención, ya que todo aquello que disminuye la eficacia de los leucocitos significa una pérdida de valor defensivo. No es posible olvidar que la fagocitosis constituye el mecanismo defensivo más abundante y de eficacia más decisiva.

De una manera especial, parece que la vitamina C interviene en forma casi decisiva en la cons-

titución de la alexina, y de ahí su importancia en los procesos inmunológicos.

El ácido ascórbico también actúa sobre los tejidos del mesénquima, haciendo que las sustancias intracelulares mantengan sus características.

Por esta razón, las deficiencias de dicha vitamina provocan la vulnerabilidad capilar y la incapacidad del tejido conjuntivo para la formación definitiva de su estructura fibrosa.

Vitamina E. — Moussu y colaboradores han querido demostrar que la hipovitaminosis E facilita la infección del bacilo de Baug en bóvidos, y Lenz ha hecho la misma observación en el aborto contagioso de las cerdas.

Blackberg comprueba que las ratas sometidas a un régimen carencial de vitamina E son mucho más sensibles a la infección experimental por el bacilo de Eberth.

Es un poco difícil explicar la influencia de esta hipovitaminosis en el desarrollo de las infecciones, puesto que por lo que de ella sabíamos parecía tener acción específica sobre los órganos de la reproducción.

No obstante, estudios recientes sobre los tocoferoles hacen presumir, como lógicamente dice Oliver Pascual, que no está lejano el día en que se demuestre que las vitaminas E intervienen en otros muchos procesos de gran importancia fisiológica, y por tanto no es de extrañar que también desempeñen algún papel en la resistencia de los tejidos a las infecciones.

Vitamina K. — Constituye una de las vitaminas más jóvenes, y, por lo tanto, tenemos de ella un conocimiento incompleto.

Si bien no existen pruebas experimentales de su intervención directa en la presencia de infecciones, es muy verosímil suponer que los enfermos con carencia de esta vitamina presentan sus defensas considerablemente disminuídas.

Se sabe ya que la falta de este factor antihemorrágico caracteriza estados patológicos tan interesantes como la hemofilia, hemorragias de tipo escorbutiforme, lesiones hepáticas graves y la hipoprotrombinemia de los recién nacidos.

Atendida la patogenia de estos procesos, es muy natural pensar que en ellos la sensibilidad a las más diversas infecciones debe ser manifiestamente superior, y de caracteres más alarmantes, en comparación con los individuos normales.

Metabolismo en general. — Incluimos en este apartado los desórdenes endocrinos en primer término, porque creemos que son los que tienen mayor importancia.

La hipohormopoyesis, con sus múltiples disfunciones, acarrea casi siempre una sensible disminución de nuestro caudal defensivo.

Antes del descubrimiento de las secreciones internas, los clínicos habían observado ya que el tiroides se hipertrofiaba en algunas enfermedades infecciosas, preferentemente en la tifoidea y la escarlatina.

Posteriormente, gracias a numerosas investigaciones, se ha comprobado que el hipertiroidismo disminuye sensiblemente la resistencia ante las infecciones.

Es natural que la disfunción del lóbulo anterior de la hipófisis perturbe el mecanismo defensivo, en razón de su actividad estimuladora de funciones tan importantes como las de las suprarrenales, tiroides y procesos generales del crecimiento.

Seguramente que la función endocrina más calificada en estos procesos antiinfecciosos, es la suprarrenal, hasta el extremo que Marañón escribiera en 1915: «Hoy día no puede ponerse en duda la enorme, la trascendental importancia de la función suprarrenal en la defensa contra la infección.»

Y ciertamente no puede soslayarse la influencia de esta secreción en los procesos infecciosos.

Considerando un caso independiente, la anulación funcional de esta glándula en la enfermedad de Addison, cuya gravedad es notoria, por el quebranto definitivo de todos los mecanismos de defensa, tenemos bien patente su valor en los siguientes procesos:

En la escarlatina se dan casos de trastornos circulatorias graves, sólo achacables a la hipofunción de la suprarrenal.

En la difteria ocurren fenómenos parecidos, de suma gravedad.

En general su importancia se fundamentaba, hasta el presente, en la acción cardiotónica y anti-tóxica de su función.

Téngase en cuenta que las suprarrenales regulan el aporte de lipoides y especialmente colesterolina, sustancias de primer orden en la formación de anticuerpos defensivos.

Pero estos mecanismos, un poco vagos hasta hoy, han sido aclarados por las investigaciones de Selye, White y Dougherty, entre otros, al demostrar que esta glándula elabora unas hormonas corticales responsables de la llamada reacción de alarma. Este fenómeno consiste en un estímulo del sistema retículoendotelial y de los linfocitos, con carácter netamente inespecífico. Se reduce, como demuestra Morros, a un aumento de las globulinas gamma en el suero, a expensas de una súbita lisis de elementos linfocitarios. Como se sabe, estas fracciones proteínicas son el soporte de los anticuerpos.

Siguiendo esta revisión, tenemos el ejemplo más popularmente conocido de la diabetes de origen pancreático, en cuya morbosidad, cualquier infección, especialmente de tipo piógeno, se convierte en seria preocupación para el médico. Y se sabe que en estos casos un tratamiento racional con insulina actúa más eficazmente que la mejor terapéutica inmunológica.

Las alteraciones funcionales del sistema nervioso pueden provocar asimismo diversas disfunciones endocrinas y perturbaciones del sistema neurovegetativo, con graves influencias en el metabolismo y, consecuentemente, sobre los mecanismos normales de la inmunidad.

La simple fatiga muscular actúa como favorecedora de invasiones microbianas, por el hecho de la formación de ácido láctico, ya que, como se sabe, esta sustancia realiza una evidente función inhibidora de la actividad fagocitaria de las células hemáticas nucleadas.

La variación del potencial de óxidorreducción influye poderosamente en la actividad de los focos tuberculosos pulmonares.

Y por último, queremos referirnos a la *terza immunità* de la escuela italiana. Centanini ha creado el nombre de *Stomoterapia* (*stomos* = dar temple a la acción). Constituye la inmunidad paraespecífica de los alemanes.

Se trata de una reacción defensiva que se desarrolla inmediatamente después de la administración parenteral de: bacterias homólogas o heterólogas, suero, proteínas naturales o proteínas degradadas. Es absolutamente inespecífica. De carácter terapéutico y en ningún caso profiláctico.

Parece que se trata de una función de *shock* que movilizaría defensas normales adormecidas por la acción de los micobrios agresivos en plena actividad.

Actúan especialmente sobre venenos secundarios (endotoxinas), que, como sabemos, no poseen poder antigénico.

Sus propiedades terapéuticas son evidentes, sobre todo en las infecciones de etiología mal diagnosticada y en aquellos casos de marcha tórpida en que el organismo reacciona con poca actividad.

Podríamos alargar esta relación con otras observaciones de disfunción o desequilibrio metabólico, como la relación Po-C, pero imaginamos es suficiente lo transcrito para darnos cuenta de los variados trastornos que pueden gravitar de una manera desfavorable sobre los mecanismos de defensa que normalmente tienen establecidos los organismos.

¿Tienen estos factores una importancia decisiva en la presentación de enfermedades microbianas? Realmente su valor no es desdeñable, pero entendemos que se ha exagerado algo al pretender actualizar la afirmación de Claudio Bernard: «La infección no es nada, el terreno lo es todo.»

Pasaríamos por dogmáticos si miráramos con desdén al terreno, en este caso el organismo víctima probable; pero creemos que, en general, el interés de ambos factores, es sensiblemente desigual, y que el microbio cuenta más que el terreno, admitiendo, naturalmente, al individuo en su estado fisiológico.

Aceptamos que en determinadas circunstancias, períodos de hambre y guerras, una alimentación carencial puede ser causa de graves epidemias, que de otra forma no se habrían extendido, convirtiéndose un foco esencialmente sofocable en circunstancias normales, en una enfermedad colectiva.

Pero esto es un caso excepcional en la vida de la humanidad.

Los factores inespecíficos que hemos diseñado tendrán siempre un alcance limitado.

Cuando tratamos de enfermedades infecciosas, debemos entender que la causa actúa sobre individuos discretamente normales, con sus defensas casi intactas y dispuestas a entrar en servicio, con las contingencias de toda función biológica, un poco refractaria a las leyes matemáticas, a pesar de nuestros esfuerzos.

Los individuos que se apartan de esta elástica normalidad deben ser considerados como casos patológicos, aunque clínicamente no merezcan este dictado. Y por lo tanto, un individuo ya enfermo no puede ofrecer un cuadro defensivo con la integridad y eficacia de un ser normal.



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques
Biblioteca de Veterinària

ME

39. La Historia de la Electricidad
40. La guerra por las materias primas.
41. La Televisión.
42. La Historia de París.
43. Genética y Herencia.
44. La Pintura moderna.
45. Napoleón
46. La Fotografía y sus aplicaciones.
47. Pequeña Historia del Cine.
48. El Humorismo.
49. El Pontificado en la Epoca Contemporánea.
50. Regímenes Políticos.
51. La Civilización en 1960.
52. Historia de Rusia.
53. Historia de la U. R. S. S.
54. Las grandes filosofías.
55. La Educación de los niños difíciles.
56. La Literatura inglesa.
57. Historia de Alemania.
58. La lucha por los productos vitales.
59. La vida en la Edad Media.
60. Historia de Austria.
61. La Literatura rusa.
62. El problema árabe.
63. La energía atómica.
64. Historia de Inglaterra.
65. La Literatura china.
66. Historia del Sello.
67. Historia de Italia.
68. Vida y muerte de las estrellas.
69. Los países legendarios.
70. El ocultismo ante la ciencia.
71. La economía de la U. R. S. S.
72. La selección animal.
73. El organismo frente a los microbios.

SERIES Y COLORES

Los volúmenes de la COLECCIÓN SURCO se agrupan, de acuerdo con sus temas, en los siguientes apartados, por materias:

LA NATURALEZA	(Serie A)-Verde
EL HOMBRE	(• B)-Rojo
GEOGRAFIA	(• C)-Azul oscuro
HISTORIA	(• D)-Morado
EL PENSAMIENTO	(• E)-Gris
CIENCIA Y TECNICA	(• F)-Azul
ARTE Y LETRAS	(• G)-Naranja
CIENCIAS POLITICAS, ECONOMICAS Y SOCIALES	(• H)-Amarillo

Dentro de cada volumen y en lugar adecuado se marcan las características de serie, número etc., de cada obra. Asimismo, la serie correspondiente a cada título queda expresada en el color del lomo y margen de la sobrecubierta, en la forma que se indica más arriba.



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques

Biblioteca de veterinària



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques

Reg. 1501041458

Sig. CHB/198

