
GACETA MÉDICA DE MÉXICO.

PERIÓDICO

DE LA ACADEMIA N. DE MEDICINA DE MÉXICO.

BACTERIOLOGIA.

CONSIDERACIONES SOBRE EL CITOFAGISMO Y LA QUIMIOTAXIA.

(CONCLUYE).

En las memorables experiencias de Pasteur y Roux sobre el Carbón, se demostró: que una rana á la cual se inoculaba *bacteridia carbonosa*, no adquiría la infección si se le mantenía á una temperatura inferior á 20°C. Si repitiendo la experiencia se examina al microscopio la sangre, se encontrarán los leucócitos llenos de bacteridias que se coloran por la vesuvina y algún tiempo después, no quedará en la sangre una sola bacteria que no haya sido aprisionada por los fagocitos.

No son los humores del organismo de la rana los que impiden la infección, pues si se inocula en la cámara anterior del ojo (*de ranas y conejos refractarios*) en donde no hay leucócitos, los esporos germinarán produciendo largas bacteridias; en seguida se produce una oftalmía, hay entonces migración de leucócitos y pronto se verán desaparecer las bacterias que se descubren en el interior de las celdillas citófagas.

Sería muy largo mi trabajo, si citara todas las experiencias que pudieran apoyarlo y creo que son suficientes las que he analizado para probar: que los fagocitos, desempeñan el más importante papel en la profilaxia de las enfermedades infecciosas y que este hecho es tan firme que no puede hoy ser puesto en duda.

En el hombre observamos el mismo fenómeno cuando se desarrolla bajo su epidermis, el *Streptococcus erisipelatis*. Se verifica allí una reacción

inflamatoria (dermitis) que hace llegar los leucócitos y estos aprisionan á las tenues cadenitas de coccus y las transforman en granulaciones inofensivas. Si la infección es muy violenta y el desarrollo del microbio muy rápido, no es bastante la lucha de las celdillas para detener la infección que se extiende hasta que una barrera natural limita su extensión.

Si el microbio encontrado en el hombre en el tifo de recaídas por Obermier (spirilo obermeyeri) y que se observa en el momento del acceso, si se le inocula á un *mono* le produce la enfermedad, y si se examinan sus leucócitos se ve que el espirilo ha sido tomado y digerido por estos micrófagos.¹

He podido observar personalmente en la infección malárica en un enfermo de la Sala de Clínica de 5º año y con la valiosa concurrencia del Sr. Dr. Francisco Hurtado, miembro de esta Academia, que los leucócitos contenían cuerpos extraños, granulaciones pigmentarias y esto al lado de las formas diversas de la *amiba de Laverán*. (Esta observación la hice también en Europa.)

En los casos de infección palúdica, los elementos que constituyen la infección, son tomados por los leucócitos y si el parásito se encuentra dentro de un glóbulo rojo el leucócito aprisiona también al glóbulo rojo y lo disuelve lo mismo que al cuerpo pigmentado malárico, dejando sin alteración al pigmento que es aumentado por los productos de descomposición de la hemoglobina.

Entre las más terribles enfermedades que atacan al hombre, tenemos la *tuberculosis* y la *lepra*, en las cuales á pesar de la lucha que se establece, el organismo queda vencido; no hay destrucción de gérmenes, porque los microbios productores de estas infecciones, tienen una membrana exterior muy resistente que impide que sean digeridos por los leucócitos.

El Dr. A. Stehastny, de Varsovia,² fundándose en el descubrimiento del citofagismo hizo el estudio de la tuberculosis y concluye con las siguientes frases: "Resumiendo mis observaciones sobre las relaciones que existen entre los fagocitos y las celdillas gigantes de la tuberculosis, concluyo que hay una lucha que se termina con detrimento de los fagocitos "..... sin embargo, á pesar de ser vencido el organismo, siempre y en todas las épocas de la enfermedad, las celdillas gigantes rodean al bacilo, "haciendo pruebas de una actividad bastante enérgica."

1 Observación de Koch, de Berlín.

2 Sobre la formación de las celdillas gigantes y su papel fagocitario en la tuberculosis de las amígdalas 1889. Anales I. Pasteur.

En apoyo de sus aserciones, presenta el hecho ya observado antes, de que los fagocitos, aun antes de su salida de los vasos se apoderan de los bacilos.

En un estudio hecho por Fchistovitch¹ de San Petersburgo, con el fin de determinar la facilidad de penetración de los microbios por las vías respiratorias y la destrucción de ellos por las celdillas especiales, describe numerosas experiencias de las que tomo algunos datos que corroboran la cuestión que me ocupa.

Habiendo traqueotomizado conejos, luego que obtuvo una fistula traqueal con los bordes cicatrizados, introdujo en la tráquea por medio de una pipeta curva, *virus carbonoso, de mal rojo ó de cólera de las gallinas*, virus que como se sabe, son infecciosos para los conejos. Experimentando con el cólera de las gallinas, la infección se produjo en breve plazo y los animales murieron en 20 ó 30 horas. Por el examen microscópico de cortes de pulmón coloridos con *azul de metyla*, encontró: pequeños linfocitos de núcleo bien colorido y de protoplasma reducido; leucocitos de núcleos múltiples (microfagos) y una gran cantidad de macrófagos. En los vasos y los alveolos los microbios abundaban; estaban de preferencia agrupados al derredor de los macrófagos y estos se encontraban literalmente *tapizados* de microbios; pero apenas si alguno contenía uno que otro en el interior. Este resultado negativo tiene mayor fuerza como argumento en pro de la teoría asentada como se verá después y va de acuerdo con el carácter que tiene esta infección de extenderse por todos los tejidos y propagarse en la sangre dejando á los fagocitos en una especie de inacción que les impide verificar sus funciones sujetas á dos leyes, la de la vida, citofagismo y la química, quimiotaxia.

En una segunda experiencia, inoculó bacteridia carbonosa, encontrando algunas horas después, pocas bacteridias en los alveolos y los macrófagos llenos de estos microbios en diferentes grados de desagregación por la función digestiva intracelular.

No se debe esperar según se ve por algunas de las experiencias citadas, que la destrucción que los fagocitos efectúan sobre los microbios sea suficiente para evitar que la enfermedad se desarrolle, como pasa en los casos en que el micro-organismo es resistente y no puede ser destruído (*tuberculosis, lepra*). Otros microbios que son destructores en unos animales, son destruídos en otros: la *septicemia del ratón* descubierta por Koch, mata siempre á los ratones; pero si se inoculan conejos ó cuyos, los bacilus

1 Fenómenos de fagocitismo en los pulmones. 1889.

son completamente destruídos y se les encuentra dentro de los fagocitos.

Veis pues señores, que este admirable descubrimiento que la práctica confirma en todas sus partes y que funda "en la lucha del organismo "contra los microbios y en la migración inflamatoria como caso especial "de esta lucha; sirve para explicar la inmunidad natural ó adquirida." (Metschnikoff.) Una vez que el fagocito ha devorado microbios que puede destruir, se habitúa y llega á adquirir la aptitud para verificar la función con más energía; la primera vacuna débil es destruída; la segunda más virulenta, puede serlo ya después de adquirido el hábito. La práctica de las vacunaciones alcanza hoy una grande escala y no estará tal vez lejano el día en que todas las enfermedades virulentas se puedan prevenir y combatir, como lo han sido: el cólera de las gallinas, el carbón, el mal rojo, la rabia y casi seguramente la tuberculosis, con el admirable descubrimiento que se nos anuncia, hecho por el gran Bacteriologista alemán Roberto Koch. Impresa esta Memoria después de conocido el resultado de las vacunaciones de linfa de Koch, tenemos que lamentar el que ellas no hubieran tenido el éxito que el sabio bacteriologista anunció.

Hasta aquí solo nos hemos dado cuenta de una parte del fenómeno cual es el papel que el fagocitismo desempeña en la destrucción microbiana constituyendo un importantísimo medio como profiláctico de las enfermedades virulentas; pero, ¿por qué no se verifica en todos los casos; por qué en unas especies animales se desarrollan enfermedades que en otros no dan manifestaciones; y por qué en fin, después de las vacunaciones preventivas hechas con *virus atenuados*, no se confiere la afección si se inocula una bacteria *virulenta*?

Conocemos uno de los elementos de profilaxia; el otro con el cual queda completamente explicado el fenómeno de la resistencia orgánica á un agente infeccioso, es el que se ha llamado "*estado bactericida*," y como antes expresé es la síntesis de los fenómenos de *Quimiotaxia*.

Bajo el nombre de Quimiotaxia (Chemiotaxis) Pfeffer ha designado una propiedad particular, de los organismos vegetales inferiores dotados de movilidad, de dirigirse hacia ciertas substancias que tienen sobre ellos una acción química.

El "*estado bactericida*" que es el otro medio que el organismo opone á la invasión de las bacterias, es la aptitud en que se encuentran los ele-

mentos orgánicos de disolver y matar los microbios, ó de detener su crecimiento y multiplicación, ó de estorbar su nutrición minorando sus funciones. Este estado se deduce de los principios de la quimiotaxia como quedará probado por lo que á continuación expreso.

Engelmann ¹ observó que ciertas substancias químicas excitaban á los infusorios móviles y probó que el oxígeno era un poderoso excitante para las bacterias.

Después Stahl ² notó: que el plasmodio del *Etalium sépticum* que vive en las infusiones de corteza de encino, colocado sobre una lámina de vidrio humedecida con agua destilada, quedaba completamente inmóvil y que luego que se le agregaba agua de corteza de encino entraba en movimiento y se dirigía rápidamente hacia ella. Si se pone á este organismo en contacto de una solución de glucosa al $\frac{1}{4}$ por ciento, huye de la solución azucarada de la misma manera que de varias soluciones salinas. Pero lo notable es que este plasmodio se habitúa y que si varias veces se le pone en contacto con la solución azucarada ya no huye, sino que se dirige hacia ella como á la de corteza de encino.

Los leucócitos son capaces de movimientos amiboides y con esta aptitud manifiestan las mismas propiedades quimiotáxicas.

Para las bacterias móviles, toda substancia nutritiva, extracto de carne, por ejemplo, posee las propiedades atractivas. No podría argüirse que esta atracción es debida á movimientos de difusión de los líquidos, pues Pfeffer ha demostrado que ella es determinada por la naturaleza específica de las substancias químicas.

Hay otras muchas observaciones de Rasen, Stange, Zopf hechas sobre las esporas de los hongos y especialmente las de Zopf en los zoosporos de las Chitridiáceas las cuales son atraídas por las celdillas de polen que vienen confirmando la realidad del fenómeno.

Las substancias químicas han sido clasificadas (con respecto á esta propiedad), en dos grandes grupos:

- 1º Substancias con quimiotaxia positiva.
- 2º Substancias con quimiotaxia negativa.

Según Pfeffer, poseen la quimiotaxia positiva:

- 1º *Substancias orgánicas*; por ejemplo, peptona, creatina, urea, etc.
- 2º *Substancias inorgánicas*: ácidos libres, álcalis, lactato de fierro, etc.

Stange obrando sobre los esporos del *Sapotigna* y de los mixomicetos ha llegado á las siguientes conclusiones:

¹ Gaceta de Botánica. 1886.

² Biología de los Myxomycetos. 1884.

Primera. Los zoosporos son sensibles á los excitantes químicos.

Segunda. Los plasmidios son menos irritables con la edad.

Tercera. Que en los zoosporos, estas propiedades se manifiestan tan visiblemente como en organismos más complicados.

Vemos pues que la Botánica contemporánea ha venido á explicar que los movimientos de traslación de estos organismos son determinados por influencias exteriores que hasta hoy habían sido llamadas, Helictropismo, Hidrotropismo, etc. . . . expresiones que no explicaban la esencia del fenómeno.

Era necesario estudiar estas propiedades de atracción y repulsión en los *leucocitos* y las *amibas* bajo la influencia, tanto de las substancias químicas vulgares, como de los productos tóxicos elaborados por los microbios. El hecho incontestable de la fagocitosis no podría ser explicado si no reposaba sobre el conocimiento de propiedades especiales de las celdillas y estas explicaciones las ha venido á dar la Quimiotaxia.

Para hacer estos estudios se han tomado por modelo las investigaciones de Massart y Bordet.¹

El método que siguieron es el siguiente: se toman pequeños tubos capilares; se llenan de la solución de la substancia por estudiar (cultivos virulentos, líquidos de cultivo filtrados, soluciones diferentes), se cierran á la lámpara por una de sus extremidades y se introducen en los tejidos animales en donde haya leucocitos (cavidades linfáticas de una rana, tejido celular de un conejo). . . . después de algunas horas se extraen y se examinan al microscopio.

Si un tubo es llenado como queda dicho, de cultivo de *Stafylococcus pyogenus aureus*, introducido en el peritoneo de una rana y dejado por 24 horas, y después de ese tiempo se le extrae, al observarlo se verá una gran cantidad de leucócitos.

El líquido nutritivo en que se cultivan las bacterias, no atrae ningún leucócito si se le coloca en idénticas circunstancias, si está puro; de donde se deduce: que en este caso, los leucócitos poseen la quimiotaxia positiva respecto de las bacterias ó de los productos solubles que elaboran.

En numerosas experiencias, se ha demostrado: que los cultivos esterilizados, es decir, sin microbios vivos y conteniendo sólo la sustancia química soluble elaborada por ellos, efectúan también la atracción de los leucócitos.

¹ Diario de la Sociedad Real de Ciencias médicas y naturales de Bruselas 1890; y Anales del Instituto Pasteur, 1890.

Esta sensibilidad de los leucócitos, es paralizada por el *cloroformo* y por el *cloral* y los leucócitos de una rana, no son atraídos por el *virus carbonoso*, que es el hecho normal, si se le ha sujetado á la acción de estos anestésicos.

De lo anterior se deduce: que los leucócitos, lo mismo que los organismos vegetales inferiores poseen las propiedades quimiotáxicas que tan gran importancia tienen para demostrar, porque la fagocitosis no se realiza siempre y porque se adquiere la inmunidad ó se tiene naturalmente.

Ciertos estados de un mismo animal cambian por completo la aptitud fagocítica. Basta recordar las memorables experiencias del sabio Pasteur á que he hecho alusión al principio de este trabajo. Si se inocular con virus carbonoso á una rana que esté á una temperatura inferior á 20° c. los leucócitos envolverán á todas las bacterias y las destruirán; mas si se eleva la temperatura á 34° los fagocitos perderán su excitabilidad, no destruirán á las bacterias y estas invadirán rápidamente á todo el animal.

De la misma manera, si á un pavo doméstico se le inocular el mismo virus, el citofagismo se producirá enérgicamente; pero si se provoca el enfriamiento del animal sumergiéndole las partes en agua helada, luego que la temperatura se abate á 30 ó 32° estallarán los síntomas de infección porque los fagocitos no pueden luchar y el animal morirá.

Las sustancias que atraen mayor número de micrófagos, son los cultivos de microbios ó los líquidos que contienen las sustancias elaboradas por ellos, en tanto que otras soluciones ó sustancias atraen muy pequeño número.

A pesar de haber presenciado algunas experiencias en este sentido, en el Instituto Pasteur quise repetir algunas para estudiar más detenidamente el fenómeno. Con tal fin tomé tubos capilares de un centímetro y medio de largo y de un milímetro y medio de diámetro y los llené de cultivos de carbón y de streptococcus piógenus; ambos fueron introducidos con todas las precauciones de antisepsia en el tejido celular de la base de la oreja de un conejo; extraídos después de 24 horas, contenían: el del carbón muchos leucócitos, el del streptococcus un número mucho más considerable.

Todos estos hechos pueden ser explicados por las dos admirables propiedades de los leucócitos: el citofagismo y la quimiotaxia, las cuales podrán esclarecer las más trascendentales cuestiones de patología como son: la infección, la inflamación, la inmunidad frente á las enfermedades infecciosas y otros muchos fenómenos aún oscuros.

México, Noviembre 29 de 1890.—ANGEL GAVIÑO IGLESIAS.