

BACTERIOLOGIA.

ESTUDIO SINTÉTICO.

VIRULENCIA E INMUNIDAD.



Se sabe por experiencias concluyentes, de la atenuación de los virus del carbón, rouget, rábico, etc., que ellos pueden aumentar ó disminuir su acción ó cambiar sus propiedades y llegar á ser propiamente lo que se llama una vacuna.

Dos teorías se nos presentan, que explican aunque de una manera aún no bien determinada, cuáles son las modificaciones sufridas por el medio individual ó por el microbio para llegar á la inmunidad. Antes de analizarlas quiero entrar en algunas consideraciones, que me permitirán explicar con más claridad los fenómenos que presiden á las propiedades que adquieren: ya el organismo que se hace inmune, ya el microbio que se atenúa.

Un virus, sea cual fuere, tiene sus caracteres propios, los cuales son susceptibles de cambiarse, según varían las condiciones en que vive: esto se desprende naturalmente, de que siendo *los virus seres vivientes*, están sujetos á variaciones y pueden por consiguiente ser modificados por mil circunstancias, como todo ser que vive, ya sea animal ó vegetal.

Como los agricultores y los criadores de animales, llegan á obtener especies nuevas, que teniendo gran semejanza con los progenitores, se diferencian en que han adquirido nuevos caracteres, ¹ así los microbiologistas han llegado á obtener también, si no nuevas especies propiamente, sí modificaciones en el modo de ser de las bacterias, las que presentando los caracteres de las semillas, han cambiado sus propiedades biológicas.

No son pues los virus, como antes se creía, sustancias inmutables; sino seres microscópicos; y uno de sus más notables atributos, la *virulencia*: es la propiedad que tienen de vivir y multiplicarse en un ser vivo, produciendo sustancias químicas, más ó menos tóxicas para el hombre, los animales y las plantas. Esta propiedad la pueden llegar á disminuir, á perder y á adquirir. Un microbio virulento puede llegar á ser inocente, como lo prueban las brillantes experiencias del "Carbón" y del "Cólera gallinarum;" y al contrario, un microbio banal, saprógeno, inocente, po-

¹ Darwin. — Teoría de la Selección y la Descendencia.

drá llegar á ser muy virulento; ejemplo de ello es: que muchos microbios que no infectan á ciertos animales, llegan á matarlos cuando se sujeta al animal á cierto régimen. El microbio que no podía elaborar toxinas se vuelve enérgico cuando se modifica el medio en que vive, por ejemplo, la tuberculosis, el cólera, etc. . . .

Cuando un microbio ha perdido su virulencia se le llama atenuado y este estado puede ser alcanzado por cuatro procedimientos separados ó combinados.

1º *Por medio del oxígeno.*—Cuando un microbio se cultiva fuera de un animal, encuentra condiciones diferentes, y pierde algo de su aptitud para vivir en el interior de la misma especie de animales. Al exterior encuentra el oxígeno libre, que puede modificarlo, mientras que en el interior del organismo de un animal el oxígeno está combinado con la hemoglobina y con las celdillas vivientes.

Pueden algunos microbios, por ejemplo el del Carbón, no modificarse aparentemente en los cultivos exteriores, es decir: no perder nada de su virulencia frente á una especie animal; pero esto depende, de que aunque la bacteria adulta se modifique, los *esporos* que se producen no se *acostumbran* al medio, no se *modifican* y son los que conservan y perpetúan la virulencia.

La acción del oxígeno no se hace sentir sobre los microbios, es decir, sobre los virus, si no es en presencia de temperaturas elevadas; mientras más se eleva la temperatura sin pasar de cierto límite, más notable y activa es la acción del oxígeno.

En el Carbón es notabilísima esta acción á 42° ó 42°5 cuya temperatura impide con el oxígeno, la formación de esporos y entonces la bacteridia se encuentra *atenuada*. Estas modificaciones son debidas á los cambios químicos que se verifican en los cultivos, á las necesarias oxidaciones que produce el oxidante por excelencia.

A la temperatura ambiente, puede también el oxígeno imprimir modificaciones bien perceptibles, si se le hace obrar á *presión* (oxígeno comprimido).

2º *Por los antisépticos.*—Otra manera de producir la atenuación es la de cultivar los microbios en medios nutritivos que contengan cierta cantidad de antisépticos; no es ya el aire ó el oxígeno el que modifica en este caso, sino el antiséptico empleado.

Si en un medio que contenga cierta cantidad de ácido fénico, insuficiente para matar á un microbio, se cultiva éste, adquirirá cierta resis-

cia y se habituara á vivir en este medio. Podrá después soportar la presencia de mayores dosis sin perecer, y su acción sobre los animales, es decir, su propiedad de cultivarse en medios vivientes y de producir sustancias tóxicas, habrá disminuído, se habrá alcanzado entonces su atenuación. Por ejemplo, el Carbón y el Cólera atenuado de Hafkine.

3º *Calor*.—Un microbio que se calienta á una temperatura mucho más elevada que la que requiere para cultivarse, llega á atenuarse (no produce esporos) y algunas veces llegará á ser inocente ó *inofensivo* aun conservando expedita la facultad de reproducirse.

Si al calor se une el oxígeno, la acción atenuante es mucho más enérgica; se llegan á obtener verdaderas *razas nuevas* que conservan los caracteres durante largo tiempo, es decir: que dan *vacunas definidas*. Esta acción del oxígeno es más eficaz en presencia de la luz.

4º El paso por ciertas especies de animales, atenúa al microbio.

Haciendo pasar repetidas veces un virus por conejos, (ciertos virus) durante algún tiempo, el virus toma nuevos caracteres y estos llegan á *fijarse* constituyendo una *vacuna*. Estos caracteres llegan á ser inherentes y diferencian esta especie de las semejantes.

El Mal Rojo del cerdo, de Pasteur y Tuillier, se modifica al pasar por el conejo.

El virus rábico se exalta para esa especie, llegando á matar en un número menor de días. El mismo Mal Rojo se modifica en sentido inverso, se exalta su virulencia al pasar por las palomas.

Para que un virus se pueda considerar atenuado, es preciso que al pasar por generaciones sucesivas conserve la propiedad de vacunar. Si el virus que se considera atenuado se inocula á un animal y luego del animal se obtiene un cultivo virulento, *no ha habido atenuación*.

Los microbios muy virulentos, como el del carbón y del cólera de las gallinas, se perpetúan naturalmente en generaciones sucesivas, sin perder su virulencia.

A un microbio atenuado puede hacérsele virulento; para esto es necesario comenzar á despertar sus propiedades haciéndolo pasar por animales que sean muy sensibles, por ejemplo, el ratón joven respecto del carbón. Se inocula primero á un ratoncito el cual adquiere la afección y muere; con su sangre se inocula á un ratón adulto que á su vez muere; ya entonces el microbio ha adquirido virulencia para matar un *cobaye*, luego un conejo y después animales de talla, ovejas, etc.

Todos estos hechos vienen á confirmar la noción de que la virulencia

es la aptitud que tiene un microbio de vivir en el cuerpo de un animal; de donde lógicamente se puede deducir: que en la naturaleza *pueden aparecer las epidemias* por este simple mecanismo.

Pueden llevarse las bacterias á tal grado de atenuación, que no pueden después volver á ser virulentas; es decir: de un microbio virulento se puede hacer un saprofito. Hay que suponer que en la Naturaleza no hay más que *saprofitos*, que en el transcurso del tiempo han llegado á ser virulentos, cultivándose en animales débiles; que este microbio ha adquirido el hábito, se ha adoptado, se ha educado, y se ha hecho en fin, temible para los animales superiores dando un virus que puede matarlos. Bien se comprende según los principios antes establecidos, que el saprofito *B. subtilis* pueda llegar á ser virulento y á producir enfermedades infecciosas y contagiosas.

Cuando un microbio se atenúa, es difícil volverlo á hacer virulento; para despertar sus propiedades, ó más bien para volverlo á acostumar á las condiciones en que primero vivía es necesario recurrir á la inoculación. Si se inoculara bajo la piel de un animal queda inofensivo, siendo así que antes obraba en ese lugar con toda su intensidad, por ejemplo, el *microbio pyocyanico*; mas si la inoculación se hace en las venas, entonces el animal puede sucumbir ó sucumbe, y el microbio que allí se ha desarrollado inoculado á un segundo animal, ha adquirido su virulencia y puede así por serie llegar á su máximum de intensidad.

Hay dificultad la primera vez para hacer tomar la enfermedad si se inoculan dosis pequeñas; ejemplo (*estreptococcus erisipelatis*); pero si las dosis inoculadas son fuertes, 10 centímetros cúbicos en vez de 1 ó 2 c.c. de cultivo reciente, entonces un conejo morirá y el microbio adquirirá la propiedad de matar á otro conejo con dosis 6 ú 8 veces menores; ha alcanzado pues por este pasaje, un poder patógeno 6 ú 8 veces superior.

Puede el microbio ser inofensivo para un animal *sano, vigoroso*; mas si la inoculación se hace á uno *debilitado*, entonces éste menos enérgico para reobrar contra la invasión microbiana, tomará la enfermedad y siempre el microbio en él producido, volverá á la virulencia. De esta manera pueden explicarse ciertas afecciones que aparecen con caracteres extraños en los que viven acumulados en los ejércitos.

Es indudable que en la naturaleza, esta es la manera como ciertos microbios han llegado á ser virulentos y otros han perdido esta propiedad.

Otro hecho muy notable es el aumento de virulencia por la *asociación* de otro *microbio*. Si se inoculara el *estreptococcus pyogenus* solo, formará un

absceso; pero si se le acompaña del *vibrión séptico*, se aumenta su virulencia y produce la muerte. El *micro-bacillus prodigiosus* que no es infeccioso, inoculado juntamente con el del *carbón sintomático de Chauvei atenuado*, regenera la virulencia de este último y mata á un conejo que no hubiera sido influenciado por la simple acción del de Chauvei atenuado.

La asociación microbiana facilita por tanto la facultad de infección. Este hecho brillante de la bacteriología, explica también las infecciones secundarias. Después de la fiebre tifoidea aparecen abscesos cuyo microbio es completamente diferente; después de la difteria la supuración de los ganglios, por un microbio diferente también.

Los microbios que ya no son virulentos (carbón atenuado fijo) pueden también volver á adquirir rápidamente esta propiedad, mezclándoles ciertas sustancias que químicamente obran sobre ellos. Arloing y Cornevin en sus célebres experiencias han probado: que el polvo desecado de un cultivo atenuado, que no era en manera alguna virulento para los animales sensibles, se hace activísimo rápidamente mezclándole *ácido láctico*; ó bien: si á un conejo se le contunde fuertemente un músculo del muslo, de manera de producirle un fuerte traumatismo y después se le inocular el polvo desecado de *carbón atenuado*, la afección aparece con toda su intensidad y la acción del microbio sobre un segundo conejo sano, es virulenta.

Después de haber enunciado todas las experiencias que nos ilustran sobre el modo de ser de los virus en el organismo, llegamos á una cuestión que es de la más alta importancia porque una vez resuelta, nos podrá dar la noción de las reacciones que el *organismo vivo* verifica contra los microbios.

¿Cómo obran los microbios en el organismo?

Hay que establecer una diferencia entre los que son patógenos y los que no lo son.

Los no patógenos ó inofensivos, cuando se inoculan en una vena van á los órganos internos sin producir ningún trastorno y la mayor parte de ellos son tomados por los *fagocitos* y otros se confinan en el tejido del bazo y del riñón en donde al fin serán destruídos por los leucócitos. No teniendo estos microbios virulencia, es decir, la propiedad de multiplicarse en el organismo viviente y de secretar *toxinas*, perecen sin dejar huellas de su paso por el torrente circulatorio ni por los delicados tejidos de los órganos internos.

Si son patógenos, virulentos, por el momento desaparecen; pero poco después comienzan á multiplicarse, á pulular y á producir las sustan-

cias tóxicas que envenenan al organismo, hecho que se manifiesta por el cuadro de síntomas que caracterizan á cada enfermedad infecciosa. Los leucócitos con todas las celdillas fagocitas, aprisionan un gran número; pero la pululación sobrepasa á esta lucha y la infección general se manifiesta.

Si se inocular á una oveja "nueva," es decir, aun no vacunada, con el carbón, perece en breve tiempo; pero si la inoculación se hace á una *vacunada* sólo aparece un edema local. El microscopio descubre en la sangre de la oveja no vacunada que las bacteridias se desarrollan con profusión, mientras que en la sangre de la vacunada no se pueden descubrir. Si se observa el foco de inoculación en la segunda, se verá que allí se han desarrollado y multiplicado las bacteridias; pero sólo localmente y que los fagocitos que limitan el foco, proceden enérgicamente á la destrucción.

Para convencerse de una manera más fácil, puede tomarse para esta experiencia una especie refractaria como el perro, que no contrae la afección espontáneamente. Como en la oveja no es fácil seguir la evolución de la afección porque no son bien perceptibles los síntomas generales, se recurre á la inoculación en la cámara anterior del ojo. Se ve allí de una manera clarísima, que después de poco tiempo se produce una rápida migración de leucócitos y de celdillas citófagas, que destruyen á la bacteridia victoriosamente. Si al contrario, en la cámara anterior del ojo de una *no vacunada*, se inocular, se puede demostrar de visu, la rápida reproducción de la bacteridia que pronto se generaliza produciendo la fiebre carbonosa.

Acción de los microbios patógenos en el interior del organismo.

Después de que los primeros microbios han sido tomados por los fagocitos, la rápida producción hace que invadan todo el organismo y comiencen á producir las reacciones químicas que obran sobre la sangre y los tejidos por la formación de toxinas. Viven pues á expensas del medio y lo modifican, cesa la integridad funcional, y viene: ó un grave estado de enfermedad ó la muerte.

Hay primero, acción sobre el medio y luego la producción de toxinas (diastasas que obran sobre la fibrina).

La producción de estas diastasas, varía según el medio en que el microbio se desarrolla.

No es fácil determinar las condiciones y sus caracteres en un animal, porque en él los fenómenos químicos son muy complejos; hay que recu-

rrir á la investigación en caldos de cultivo, aunque sean diferentes al medio interno y no haya en ellos la lucha para la destrucción de los microbios.

Hemos visto que la producción de las toxinas es evidente. La primera descubierta fué la del cólera de las gallinas, que obtenida por filtración produjo el cuadro completo de la enfermedad (Pasteur).

El líquido del edema de la *septicemia experimental*, que no contiene ningún microbio, lo que se demuestra por el microscopio y por los cultivos, produce también la misma afección.

La toxina diastasa de los cultivos del bacilus difterítico de Klebs-Löeffer produce el cuadro próximo y lejano del envenenamiento difterítico como pude verlo en el Instituto Pasteur cuando experimentaban Roux y Yersin.

Hay pues en las enfermedades infecciosas, muerte por un veneno que producen las bacterias y obran sobre el organismo.

INMUNIDAD.

Un virus atenuado da una enfermedad benigna que cura y hace al animal refractario á una nueva infección.

¿Cómo puede comprenderse la inmunidad? Cuando un cultivo se ha terminado, el microbio no puede seguir viviendo en el caldo que le ha nutrido. Dos suposiciones se pueden hacer: 1º El microbio ha consumido todos los elementos; ó

2º Ha habido saturación de sustancias químicas elaboradas por él.

La primera causa influye sin duda; pero algunos microbios de otra especie podrán desarrollarse en el líquido filtrado. La segunda teoría es confirmada por la experiencia de lo que pasa en los animales vivos. Si se inocula carbón, la bacteridia se desarrolla rápidamente; si muere el animal, se destruyen también rápidamente las bacterias y aparece después el *vibrión séptico* que es el que se halla en la sangre si se busca el microbio. Esta sangre podrá dar fiebre carbonosa á otro animal, pero se debe á los esporos que forma la bacteridia para perpetuar la especie.

El mismo fenómeno que pasa en los cultivos se verifica en el organismo vivo.

Dos son pues las teorías para explicar la inmunidad.

1ª Que en un animal vacunado no hay ya elementos de cierta naturaleza para que el microbio se desarrolle; y

2ª Que han quedado sustancias tóxicas que impiden el desarrollo del microbio.

La primera teoría, la de la *sustracción*, no se sostiene, y para probarlo se puede dar algún ejemplo:

Si á un animal *no refractario* se le inoculara fuerte dosis de un veneno bacteriano, muere; pero si á un animal *refractario* se le inoculara pequeña dosis, no muere; mas sí morirá con grandes dosis.

La segunda teoría, la de la *permanencia de sustancias tóxicas*, queda demostrada observando lo que pasa con la inyección de sustancias solubles. En este caso, con el producto filtrado del carbón ó de la septicemia experimental, no hay bacteria que *consume* sustancias del organismo y si se inyectan pequeñas dosis, insuficientes para dar la muerte, se obtiene la inmunidad y después no se desarrollarán los microbios de un cultivo virulento inoculado.

Quedan pues en el organismo las sustancias elaboradas, las que impiden el desarrollo del microbio de la misma especie.

Pudiera objetarse: que hay animales refractarios como los vacunados. ¿Podría decirse que el carnero vacunado llegó á ser impropio para cultivar el microbio? No. Si se le extrae sangre y se le debilita, queda en las mismas condiciones que el no vacunado.

Hay otro ejemplo muy elocuente, cual es: que si se inoculara bacillus prodigiosus (que es inofensivo) á un animal vacunado con carbón, la trimethylamina que produce el primero, entorpece en su función á los leucócitos y éstos ya no pueden obrar sobre el otro microbio inoculado.

Esta es, en fin, la interpretación lógica de la teoría de la inmunidad.

Dura ella probablemente por herencia en los animales refractarios, y tal vez después de muchas generaciones se conseguirá obtener individuos refractarios en las especies que hoy son sensibles á ciertas infecciones. Se formarán por herencia celdillas que tengan las propiedades de sus antepasados.

¡Qué paso colosal habrá dado la higiene cuando alcancemos ese desideratum!

México, Diciembre 21 de 1892.

ANGEL GAVIÑO.