

6.ª En el estado actual, sin perjuicio de lo que puedan discurrir los economistas, no se divisa otro medio mejor que la implantación del seguro obligatorio para la enfermedad, la invalidez y la vejez, cuya activa propaganda se impone, y

7.ª España es el país por excelencia para el tratamiento climatológico de toda clase de enfermedades y especialmente para el tratamiento sanatorial de los tuberculosos pobres, en razón a la inmensa variedad de condiciones climatoterápicas que atesora, debidas a los mares que la bañan y al complejo orográfico que la distingue.

Sesión del 4 de Marzo de 1916

PRESIDENCIA DEL DR. CARULLA

Los fermentos defensivos en la inmunidad natural y adquirida

R. TURRÓ
Académico numerario

I

SUMARIO: *Cómo se planteó el problema de la desinfección intraorgánica en la primera época de la doctrina panspermista.—Su fracaso.—Cómo se plantea en la actualidad.—Objeto de esta conferencia.*

SEÑORES:

El problema de la desinfección intraorgánica se planteó en la primera época de la doctrina panspermista muy diferentemente de cómo ahora se plantea. El objeto perseguido era el mismo entonces y ahora. Trátase siempre de yugular o extinguir la repululación de los gérmenes malignos determinantes de la infección; pero no se concebía entonces otra manera de conseguirlo que matarlos por medio de sustancias antisépticas, mientras que ahora cada día se va comprendiendo con mayor claridad que para impedir su implantación y su germinación consecutiva o bien para extinguirlos una vez se han apoderado del organismo, no hay otro camino a seguir que el de reforzar los medios naturales de defensa con que cuenta.

Los que ya somos viejos y hemos vivido los entusiasmos de los primeros tiempos de la doctrina panspermista, recordamos el optimismo con que se miraba el porvenir respecto la posible curación de las enfermedades infectivas. Las experiencias del Laboratorio demostraban que los gérmenes patógenos que a la sazón se conocían eran muy sensibles a la acción de las sustancias antisépticas. Su poder era en cierta manera electivo según fueran las especies. Una dosis mínima, que no era nociva para el organismo, bastaba para impedir su germinación *in vitro*; una dosis algo menor todavía, la consentía con formas aberrantes o involutivas; una dosis mayor los mataba en un lapso de tiempo muy corto. Y como quiera que entonces se equiparaba el organismo vivo que se infectaba a un matraz de caldo recién sembrado y con la mayor ingenuidad se creía que, como en éste pulular los gérmenes libremente, así germinaban en aquél sin que les opusiese la menor resistencia, era natural y era lógico pensar que con adicionar al organismo una cierta cantidad de drogas antisépticas se obtendrían en él los mismos efectos que se observaban en el matraz de caldo. La experiencia, sin embargo, no ratificaba tan bellas esperanzas. No se acertaba con los antisépticos que debían producir sobre la pneumonía o el tífus, la peste o la fiebre puerperal, efectos análogos a los que se obtenían con el mercurio respecto de la sífilis, las sales de quinina respecto al paludismo o las salicílicas respecto al reumatismo. En vez de acusar los enfermos la mejoría esperada, más bien se agravaban con el abandono de los preceptos estatuidos por la medicina tradicional, como si no fuese verdad que se compotasen con la misma pasividad con que se comporta el vino al acedarse bajo la acción del *mycoderma aceti* y como si mediase una distancia inmensa entre las llamadas *enfermedades del vino* y la enfermedad en los seres vivos. Evidentemente el organismo no podía ser equiparado a un vaso de cultivo.

No se renunció fácilmente, a pesar de todo, a la idea de matar los gérmenes infectantes por medios químicos. Las tentativas se renovaban a medida de los fracasos. Era la obsesión de aquellos tiempos.

En prueba de ello os recordaré (y esto bastará a convencerlos sin necesidad de mayores ampliaciones) aquellas tan sonadas experiencias emprendidas en Berlín para la curación de la tuberculosis que consistían en inundar el pulmón de los enfermos con fuertes soluciones de sublimado corrosivo.

Al fin, la triste realidad se impuso y tardíamente vino a reconocerse que lo primero es no dañar, principió que, aunque de orden moral, es de gran utilidad práctica, ya que difícilmente alivia o cura lo que empieza por perturbar los mecanismos normales de la vida. Abandonáronse los medios con que se pretendía resolver el problema; pero no se abandonó el problema mismo, que ha venido replanteándose en el transcurso de los años bajo nuevas formas no entrevistas si sonadas en aquellos tiempos. Hoy disponemos de medios que impiden o dificultan la implantación y proliferación de ciertas clases de gérmenes infectantes. Organismos que nativamente son su presa fácil, pueden ser transformados en organismos refractarios con sólo reforzar hasta un cierto límite su potencia defensiva. Una vez adquirida esa máxima potencia defensiva nos es fácil transportarla a otro organismo infectado mediante una simple inyección de suero y así es como curamos la difteria y la peste o prevenimos la explosión del tétanos. Sin necesidad de perturbar los mecanismos fisiológicos con el aditamento de sustancias antisépticas y sí más bien mediante su concurso activo, son anulados los gérmenes infectantes, neutralizadas sus influencias tóxicas. El problema que con estos nuevos procedimientos se ha resuelto ya para determinadas infecciones, es el mismo problema que se esperaba resolver por medio de la medicación antiséptica cuando para nada se tenían en cuenta las actividades fisiológicas; son los medios empleados para llegar a este fin los que han variado. En uno y otro caso se trata de desinfectar, y desinfectar quiere decir en su más lato sentido: destruir los microbios del medio en que pululan o impedir esa proliferación.

¿Cómo y de qué manera vino a plantearse problema de tan magna trascendencia bajo este nuevo originalismo aspecto? He aquí, señores, el objeto de esta conferencia.

El estudio retrospectivo de la serie de descubrimientos, siquiera sea muy sucinto, casi indiciario, que nos han puesto en el punto de vista actualmente adoptado, a más de interesante, resulta muy instructivo. Comúnmente nos figuramos que la ciencia es obra del esfuerzo personal y en cierta manera aislado de los hombres eminentes que se destacan como jefes de escuela: mas los que hemos asistido al desarrollo de la doctrina panspermista casi desde su nacimiento, recordamos los hechos precedentes de que resultaron los subsecuentes, filiendo unos descubrimientos de otros; y entonces advertimos que lo que de buenas a primeras parece opuesto y aun contradictorio, se concilia y enlaza en un *consensus* supremo y armónico. Lo que se sedimenta de una escuela dada no son ciertamente los puntos de vista personales o la interpretación de los hechos, sino los hechos mismos; por tales motivos siempre se comprueba que a medida que las escuelas pasan, *la ciencia se hace*. Algo de esto descubriremos al historiar en sus líneas más salientes el proceso de que han nacido las teorías reinantes acerca de la inmunidad o las defensas orgánicas. Ojalá acierte a describirlo con claridad y lo más abreviadamente posible para no molestar demasiado tiempo vuestra benévola atención.

II

SUMARIO: Cómo se planteó Pasteur el problema de la vacunación.—Su teoría de la substracción.—Observación de Chauveau y teoría de la adición.—Papel que atribuye por primera vez Charrin a los productos solubles del microbio en la patogenia de la infección.—La vacunación por medio de estos productos.—Vacunación química de la septicemia gangrenosa y el carbunco sintomático.—Pasteur acepta la teoría de la adición y en ella funda la explicación de la vacunación antirrábica.

Al observar Luis Pasteur, padre de la doctrina panspermista, que las gallinas atacadas de cólera aviar quedaban indemnes a una reinfección y hasta al observar cómo se curaban, debió preguntarse, admirado de que así sucediese, cómo los microbios que en su organismo habían pululado dejaban de producir nuevas sementeras y como éstas no eran ya posibles una vez reintegrado a su normalidad. Estos animales quedan vacunados; pero *¿qué es vacunar?* Pasteur pensó que pues los parásitos se nutren a expensas del medio en que viven, un momento ha de llegar en que han de agotar ese medio, y así como la levadura pierde su fuerza vegetativa a medida que agota el azúcar del mosto transformándolo en alcohol y ya no es posible que la recobre si no se le añade la primera materia que utiliza como nutrimento; así de la gallina se substraen elementos de que el microbio necesita para su proliferación y una vez agotados queda ya estéril para una resiembra. Esta primera visión explicativa de la inmunidad es conocida con el nombre de *teoría de la substracción*. Pasteur no estaba muy satisfecho de ella. Insistía en repetir que la vacunación era un misterio. El grande hombre tenía en aquel tiempo una idea

muy clara de la vida. La vida es una corriente continua de materia que se transforma, quedando siempre con la misma unidad de composición. En sus estudios sobre la cristalización había observado que el cristal roto en las aguas madres se hace el asiento de un remolino más activo de materia que lo reintegra pronto en su prístina forma, y Pasteur, con una intuición que hace honor a su genio, había comparado la vida a la regeneración de ese cristal roto. ¿Cómo, pues, los elementos celulares de la gallina no se reponen de los principios que les substraen los parásitos infectantes? ¿Cómo es que esa substracción perdura hasta después de haber recobrado el animal su perfecta normalidad funcional?

Al emprenderse en gran escala en el ganado ovino las vacunaciones anticarbuncosas, Chauveau, el venerable patriarca de la veterinaria moderna, observó que los fetos de las reses preñadas quedaban vacunados y de esto infirió que, pues el bacilo no pasa de la madre al feto por la impermeabilidad de las barreras placentarias, lo que en realidad vacunaba era una substancia soluble que el non-nato organismo incorporaba y no el microbio que agotaba el medio según se decía. Discutióse largamente que si pasa el microbio que si no pasa, y tras ardua labor se convino al fin que si no hay lesiones en los tejidos placentarios y conservan su integridad histológica, no pasan. El feto, pues, se vacuna no por lo que el germen subtrae, sino por lo que el germen deja en el seno del organismo. Esta nueva explicación fué conocida con el nombre de *teoría de la adición*.

A todo esto publicaba Charrin en una revista de farmacia sus primeros trabajos sobre la verdadera naturaleza de la infección. Tomando como tipo del proceso infectivo la enfermedad experimental que determina en los conejos y cobayas el bacilo piocianico, demostraba con una clarividencia a la que, en mi concepto, ni en su patria se ha hecho la justicia que merece, que no es el microbio el que determina el síndrome infectivo, sino los productos solubles que dejan en el organismo. Tanto es así, que si los gérmenes malignos no dejasen en el medio en que viven esos productos, no determinarían la infección, como la inyección de cristales insolubles no determinaría efecto nocivo alguno por tóxicos que fueren.

Con demostrar, como lo hizo Charrin, la diferencia que media entre el microbio y sus productos, no sólo se puso en claro que la infección, sea general o local, es siempre de naturaleza química, sino que a la vez se pudo demostrar experimentalmente que con los productos solubles del bacilo piocianico cabía vacunar a los animales que son sensibles a su acción, confirmándose así de una manera concluyente y definitiva la tesis de Chauveau. La idea fecunda fué luego aplicada a la septicemia gangrenosa y al carbunco sintomático con los mismos resultados. La inyección a dosis masiva de los cultivos filtrados de una y otra especie a los animales de ensayo los vacunaba tan sólidamente como podía hacerlo el virus vivo.

En esa marcha ascendente y progresiva Pasteur no podía quedar rezagado. Ocupábanle entonces sus trabajos sobre la rabia, que tanta gloria debían reportarle y tan violentas discusiones levantar. Había logrado fijar la máxima virulencia del germen líxico seriándolo por medio de pasos sucesivos a través de los conejos. Al tantear la mejor manera de atenuarlo hasta obtener una vacuna que pudiese aplicarse sin peligro a los mordidos por canes rabiosos, observó que ese virus no se atenuaba, como ocurría con los que hasta aquella fecha se conocían, con los procedimientos empleados para el caso; pero, que bajo la influencia del aire y la desecación disminuía considerablemente el número de gérmenes en las pulpas nerviosas donde únicamente se cultivaba. Entonces es cuando se preguntó si también en estas piltrafas subsistían los productos solubles del virus líxico y si era posible utilizarlos para hacer refractario al individuo mordido antes de que el germen vivo se implantase en las fibras nerviosas y ganase los centros medulares y encefálicos determinando la pavorosa explosión. Sus presunciones quedaron plenamente confirmadas. Los perros inyectados con dosis másivas de pulpas nerviosas líxicas, convenientemente tratadas, quedaban inmunes contra la rabia inoculada en el espacio submeníngeo o en el ojo.

De esta suma de trabajos y de otros coetáneos que no hay necesidad de mencionar, resultó perfectamente demostrado que el organismo no queda vacunado por haberle substraído algo que el germen requiere para nutrirse, sino por haber dejado en él, a manera de sedimento extraño, su propia substancia en estado soluble; en esta substancia reside la propiedad vacinal.

Ya planteada la cuestión en ese terreno, parecía natural que los mismos sabios que a tal punto lo habían llevado, movidos del afán del más allá, se preguntasen cómo se solubilizan los microbios en el seno del organismo y como su materia, potencialmente vacinal, llega a vacunar. La vía quedaba abierta para esas nuevas investigaciones; pero al volver la vista atrás, recordando lo que pasó, advertimos que la investigación la abandona y emprende la marcha por otros derroteros, abriéndose un paréntesis entre los trabajos de que acabamos de hacer mención y su continuación con otros trabajos afines ulteriores. ¿Qué había ocurrido?

III

SUMARIO: *Aparición de Metchnikoff.—Fagocitismo.—Las defensas orgánicas explicadas con un criterio finalista.—Ese criterio es contrario al de la ciencia experimental.*

En el centro mismo de la escuela francesa, tan bien preparada y orientada para emprender el estudio fisiológico de la inmunidad, aparece un hombre extraordinario que ejerce yo no sé si decir una influencia fascinadora alrededor de sí: Metchnikoff. El sabio ruso no era un fisiólogo devoto de los métodos instituidos por Cl. Bernard, ni era un químico de los que se limitan a pesar y a medir lo que componen y descomponen; no era un veterinario de los que tan gloriosamente secundaban la iniciativa de Pasteur ni era un experimentador en el sentido estricto de la palabra: era un naturalista. Los naturalistas son excelentes observadores; pero no suelen limitarse a tomar nota de lo observado como hacen los experimentadores. Se abrogan el derecho de discurrir sobre ello desde un punto de vista puramente personal.

En 1883 había presentado Metchnikoff en Odesa una comunicación interesantísima en la que describía como ciertos organismos inferiores con sus expansiones amebiformes englobaban, sumiéndolas en el seno de su protoplasma, las partículas circundantes inertes o vivas del medio en que vivían y como las digerían hasta asimilarlas. Más tarde hizo extensiva la misma observación a los elementos polinucleares y mononucleares de los organismos superiores. Los leucocitos, más especialmente destinados por la naturaleza a la caza de los microbios, los destruyen mecánicamente y ya una vez reducidos a cuerpos inertes, son asumidos en su interior; poco a poco se transparentan, se difuminan sus contornos, pierden la forma hasta el extremo de que la mejor tinción la hace apenas visible, y acaba aquella materia amorfa por desaparecer totalmente. El espectáculo es curiosísimo y fácil de comprobar en la platina del microscopio. Como el hecho era innegable, de él tomó pie para explicar la defensa del organismo contra el germen infectante; esa defensa no era más que un combate entre el leucocito que tendía a devorar al microbio, por cuya razón se le llamó *fagocito*, y el microbio que a su vez tendía con sus productos a matar a su enemigo. Donde quiera que se implantase el germen allí acudían los defensores para salvar al organismo de la invasión, y en tanto mayor número cuanto mayor era el peligro. De la victoria de los unos o de los otros dependía que prosperase o fuese yugulada la infección.

Allá en 1893, cuando se me dispensó el honor de recibirme en esta docta Corporación, la emprendí briosamente en mi discurso de entrada contra la teoría fagocitaria que estaba entonces en su apogeo. Con una vehemencia que los muchos años transcurridos de entonces acá han enfriado, decía yo, entre otras cosas quizá de más substancia, que explicar las defensas por la vigilancia y el denuedo bélico de los leucocitos, siempre aprestados a la lucha acudiendo al sitio amenazado, era hacer un símil con la defensa de una ciudad por medio de la organización de un buen cuerpo de policía. A un símil literario no se le puede atribuir el valor de una teoría científica. El hecho fagocitario es indubitable; pero al buscarle una finalidad, suponiendo que los leucocitos han sido creados providencialmente por la naturaleza, para preservar al organismo de una invasión enemiga o limpiarlo de gérmenes cuando han pasado sus fronteras, es discurrir de un modo muy diferente de como se discurrir en los dominios de la ciencia experimental. A la vista de un hecho nuevo el investigador no se pregunta nunca por el objeto con que fué creado ni qué se propuso la naturaleza; sin prejuzgar de intenciones, se pregunta únicamente por las condiciones que determinaron su aparición y nada más; pensar de otro modo es desviarse del camino recto y viciar el criterio que informa al método experimental. La aprehensión y digestión fagocitaria constituye de sí un descubrimiento de una valía inestimable. Con él se han aclarado cuestiones obscurísimas de mucha importancia; mas utilizar un hecho irrefragable de puro demostrado como un medio para montar un conjunto de razonamientos con que explicar sistemáticamente hechos no inferidos de la observación, sino deducidos de aquéllos, es dar por supuesto que las cosas son conforme se imaginan, cuando es la pura verdad que las cosas son conforme la observación impersonal las presenta a los sentidos.

IV

SUMARIO: *Propiedades bactericidas descubiertas en el suero sanguíneo.—Orígenes que Metchnikoff atribuye a las substancias bactericidas.—Observación de Roux.—Suero no bactericida para el germen que determina una infección a la que es refractario el animal.—Cómo el suero de la sangre del perro, que no es bactericida para el B. Anthracis, pasa a serlo.—La escuela humoral y la escuela celular no tienen razón de ser dentro un recto criterio fisiológico.—Pluralidad de origen de las alexinas señalada por Ehrlich.—Bacteriolisinas obtenidas con la maceración salina de la pulpa esplénica, renal, hepática, ganglionar, nerviosa, etc.—Bacteriolisinas del jugo tiroideo y muscular obtenidos por medio del prensado.—Liberación*

in vivo de las bacteriolisinas por medio de las inyecciones salinas.—Medición de la plasmolisis determinada por estas inyecciones por medio de la crioscopia.—No se comprueba la bacteriolisis en los tejidos vivos con la inyección parenquimatosa de cultivos, excepción hecha del riñón para con el vibrión colérico.—Conclusiones.

Mientras en Francia y buena parte de Alemania se agotaba el tema del fagocitismo descubriéndose hechos nuevos (cabe apuntar como de los más salientes el de Bordet respecto la quimiotaxia de los leucocitos) que lo espurgaban del aparato novelesco con que había venido al mundo, Fodor, de la escuela de Flügge, descubría un hecho de la más alta importancia. Diluía un cierto número de gérmenes en una cantidad de suero sanguíneo e inmediatamente procedía a su dosado. Transcurrido un corto tiempo, volvía a contar el número de gérmenes contenidos en el suero, sembrando la misma cantidad que anteriormente y compróba que ese número había disminuído. Repetida la operación otra y otra vez, la disminución seguía acusándose invariablemente hasta un cierto límite, pasado el cual los gérmenes volvían a proliferar. Del experimento se desprendía una conclusión terminante: *el suero sanguíneo contiene una substancia bactericida*. Buchner, al reemprender estos estudios para comprobarlos y ampliarlos, la consideró como protectora del organismo y por esta razón la denominó *alexina*.

El nuevo descubrimiento no llegó a Francia directamente: llegó por la vía inglesa. Hizo Duclaux en los *Anales del Instituto Pasteur* un resumen magistral de los trabajos de Nuthall sobre este punto, y así se vino en conocimiento de que, con la propiedad bactericida de que gozaban los humores, el organismo contaba con un medio de defensa más poderoso que el que le confería el fagocitismo leucocitario.

Como quiera que con eso se mermase la soberanía que venía ejerciendo la teoría fagocitaria, Metchnikoff, en vista de un hecho tan incontestable, supuso que las propiedades bactericidas que poseía el suero sanguíneo procedían de los leucocitos cuando al morir sufrían una fagolisis. A estas substancias accidentalmente suministradas a los humores por este mecanismo las llamó *citasas*. Mas para que estas citasas pudiesen pasar del seno del leucocito al suero sanguíneo mediante su previa fagolisis, era menester demostrar que en él preexistían, y el sabio ruso, con una habilidad técnica admirable, demostró que el protoplasma leucocitario contenía enzimas que digerían los cuerpos microbianos englobados: estos enzimas eran liberados cuando la masa celular se disolvía *post mortem* en el medio en que poco antes vivía. Así se explicaba el origen de la substancia bactericida en los humores sin quebrantar alguno para la teoría fagocitaria. Se trataba en suma de un fenómeno eventual, que en condiciones fisiológicas no existía: dentro de estas condiciones la defensa estaba encomendada pura y exclusivamente a las células hemáticas polinucleares.

Tal es la explicación que dió del hecho nuevo Metchnikoff para salvar su tesis de la ruina; faltaba demostrar que esta explicación era verdadera.

Roux, que hasta entonces había guardado una actitud expectante sobre este punto, vino en apoyo de la nueva interpretación aduciendo la observación de que la sangre *post mortem* era más bactericida que la recién extraída del organismo vivo, lo cual tendía a demostrar, bien que de una manera indirecta, que cuanto favorecía la fagolisis leucocitaria acrecentaba la potencialidad bactericida de los humores sanguíneos. Por su parte Metchnikoff hizo esfuerzos heroicos para demostrar que el plasma sanguíneo *in vivo* no era bactericida sin que pudiera conseguirlo. Como le fallase el intento, apeló a otros medios para llegar a los mismos resultados. Sabido es que hay animales refractarios naturalmente a una determinada infección, sin que el suero que de ellos se extrae sea bactericida. El perro, por ejemplo, es refractario a la carbuncosis a pesar de que su suero no ejerce acción alguna sobre los bacilos que en él se diluyen. Sí, pues, no es ese suero lo que mata los gérmenes inoculados ¿qué es lo que preserva al animal de la infección? Dados los términos en que se plantea la cuestión, la lógica nos impone una conclusión favorable al fagocitismo. Los hechos, sin embargo, y mucho más uno tan fundamental para la teoría como éste, no deben ser demostrados por medio de argumentos. Metchnikoff observa *ad probandum*; no adapta su modo de pensar a lo que de sí arroja la observación; utiliza lo observado como un medio para demostrar lo que ya lleva *in mente* prejuzgado.

Muchos años ha, cuando estos problemas se ventilaban en el mundo de la ciencia, quise por curiosidad probar si el suero sanguíneo de los perros era realmente tan inerte como se aseguraba. Advertí al comprobarlo que ese suero era muy claro, llevando en disolución escasísima cantidad de materia albuminoide, al revés de lo que pasa con el suero humano, el de carnero o buey y sobre todo con el suero de conejo. Como presenta el aspecto de una simple solución salina y como observase además que el coágulo se forma con mucha rapidez inmediatamente de practicada la sangría, pensé que era posible que la retracción de la masa impidiera el paso de las substancias plasmáticas al suero y que ésta podía ser la causa de que no fuese bactericida. Para persuadirme de la exactitud de mi presunción, tiraba el suero y sumergía el coágulo en una disolución salina al 1 % o bien maceraba la sangre inmediatamente

de coagulada en la misma solución durante uno, dos o más días. En estas condiciones el suero obtenido era más rico en substancias plasmáticas y se manifestaba fuertemente bactericida para el *B. Anthracis*. Estos primeros ensayos me llevaron como de la mano a emprender una serie de trabajos que me han ocupado durante largos años.

Os recordaré, señores, que cuando se descubrieron las propiedades bactericidas del suero sanguíneo nadie se propuso de momento, averiguar si esas propiedades eran propias o nativas de ese suero o procedían de los elementos celulares. Fué Metchnikoff quien planteó esta cuestión, resolviéndola en el sentido que os he indicado anteriormente; y así es como contrapuso la *teoría celular* de las defensas orgánicas a la *teoría humoral*, formándose con ello dos escuelas antagonicas. Mas dentro un sano criterio fisiológico, ajeno a todo prejuicio, el problema no debía ser planteado en esta forma. El suero sanguíneo es un producto obtenido en la vasija donde se recoge la sangre mediante la separación de las partes líquidas de las sólidas, y esa porción líquida puede ser más o menos rica en elementos sólidos según la cantidad que de ellos lleve disueltos y según se filtre en mayor o menor cantidad a través del reticulum del coágulo. De ahí que el suero sea un *producto artificial*; fisiológicamente hablando, el suero no existe; lo que sí existe es lo que conocemos con el nombre de *medio interno*. En el medio interno cabe distinguir una parte líquida, de composición fundamentalmente salina, que lleva en suspensión ciertos elementos celulares y lleva en disolución substancias plasmáticas procedentes de todos los tejidos como productos de su desintegración metabólica. Restablecido en esta forma el recto y natural sentido de las cosas, cuando la llamada escuela humoral sostiene que el suero sanguíneo goza de propiedades bactericidas, lo primero que se ocurre preguntar, inspirándose en un buen criterio fisiológico, es lo siguiente: ¿qué es lo que del suero es bactericida? ¿Los plasmas procedentes de la desintegración celular? ¿Los productos vertidos por las secreciones internas? ¿Los productos reabsorbidos de las secreciones externas? ¿Los productos resultantes de la fagolisis leucocitaria? Planteada así la cuestión, ni la teoría humoral ni la teoría celular de las defensas orgánicas tienen ya razón de ser. El *solidismo* y el *humorismo* son concepciones de otros tiempos. En el estado actual de la ciencia, lo que llamamos propiedades de los humores presuponen la actividad celular; lo que llamamos propiedades de los elementos celulares presupone a su vez cierta composición en los humores, sin la que su actividad anabólica restaría imposible; un factor es indisoluble del otro.

Habida cuenta de esa concepción realista del medio interno, se comprende hasta qué punto procedió con justicia P. Ehrlich al desentenderse de la sutilísima tesis de Metchnikoff, señalando a las alexinas una pluralidad de origen. Es arbitrario suponer que únicamente pueden suministrarlas al medio interno los leucocitos fagolizados; lo natural es admitir que lo mismo pueden proceder de la glándula tiroidea, del epitelio renal, del tejido muscular, de la más humilde fibra de tejido conjuntivo, que del leucocito; y no sólo por fagolisis sino como producto de una desintegración catabólica simplemente. La tesis opuesta a esta sana concepción fisiológica a más de insostenible es indemostrable. Si al sangrar al animal y al recoger en una vasija lo que constituía en el organismo vivo lo que llamamos medio interno, observamos que al escindirse hasta cierto punto (muy variable según los casos) la parte líquida de la sólida, la primera acusa propiedades bactericidas, ya sabemos que estas propiedades dependen de substancias desprendidas de los elementos celulares, sin que exista razón alguna que justifique la pretensión de la escuela humoral.

El enunciado de Ehrlich respecto la pluralidad de origen de las alexinas, inspirado en el buen sentido, ha sido por mi parte objeto de numerosos trabajos de comprobación experimental, de todos vosotros conocidos (1).

Así como el macerado en agua salina del coágulo de sangre de perro suministra al vehículo por plasmolisis substancias bactericidas, así macerando de la misma manera tejido hepático, esplénico, renal, reducidos a pulpa previamente, se obtiene, a las veinticuatro horas, una solución energicamente bacteriolítica. Incorporando a unos cinco o diez c.c. de esta solución 0'50 ò 1 gramo de cultivos frescos de *B. Anthracis*, se observa que en el espacio de uno a dos días a la temperatura de 35° se funden casi en su totalidad dejando como residuo un mocho perfectamente soluble en agua alcalinizada debidamente con sosa. Conviene que el experimento se haga en condiciones anaerobias, porque el oxígeno destruye fácilmente la potencia de las alexinas.

Los ganglios linfáticos, la médula de los huesos, la pulpa nerviosa, ceden con dificultad al vehículo

(1) R. Turró Zur Bakterienverdauung (Zentralblatt für Bakteriologie, 1900, p. 173, 1902, n.º 2).—Ursprung und Beschaffenheit der Alexine (Berliner klinische Wochenschrift, 1904, n.º 38).—Beitrage zum Studium der natürlichen Immunität, (Zentralblatt für Bakteriologie, 1904, n.º 1).—Der Mechanismus der natürlichen Immunität auf physiologischer Grundlauge, R. Turró y A. P. Suñer.—Deutsch Aertze Zeitung, 1 noviembre 1905: Sur les propriétés bacteriolitiques des tissus, R. Turró y A. P. Suñer.—XVI. Congrès international de Médecine, Budapest, 1909. Les bacteriolisinas naturales, R. Turró y A. P. Suñer, Congreso de Zaragoza.—Sur l'origine tissulaire des bacteriolisines, (V. Congrès de Physiologie), Heidelberg, 1917.—Les bacteriolitines naturelles (Société de biologie), Paris, 6 Junio 1908.—Origine y nature des alexines. Journal de physiologie et Patologie générale, 1903, n.º 5.

disolvente sus substancias bacteriolíticas; mas, conservando la maceración anaerobiamente durante 20 días, al ensayarlos sobre el *B Anthracis*, se observa que su acción es poderosa entonces y más enérgica que la de los anteriormente citados.

Hay tejidos, como el muscular o el de la glándula tiroides, cuyo prensado suministra directamente un jugo no coagulado muy rico en bacteriolisinas. Basta filtrar a través del cubreobjetos una gota de jugo tiroideo sobre una preparación de *B. Virgula*, tal como se hace para obtener la reacción aglutinante, para observar *de visu* que el contacto del jugo con el microbio determina inmediatamente su transformación globular, tal como se ve en el llamado fenómeno de Pfeiffer, y su rápida y total fusión. Sobre el bacilo carbuncoso, el éberthiano, el *coli-comune*, etc., esa digestión no es tan activa ni rápida: requiere un día de estufa para que se consuma con uno y otro jugo.

La dificultad con que se tropieza para llevar a cabo estos experimentos estriba en impedir que los macerados se pudran. Los antisépticos suelen anular la acción de los enzimas bacteriolíticos; el único de cuantos he ensayado que no parece ejercer acción sobre ellos, ni saturando el vehículo, es el fluoruro sódico. La adición de esta sal a los macerados facilita en gran manera la comprobación de los hechos apuntados.

Perdonad, señores, que al llegar a este punto os refiera un episodio personal. Hizo Besredka un extracto muy fiel y bastante extenso de estos trabajos en el *Boletín del Instituto Pasteur* cuando fueron publicados en el *Berliner klinische Wochenschrift* y en el *Zentralblatt für Bakteriologie*, y como discrepase tan radicalmente del criterio que informaba sus ensayos y los de Metchnikoff, con fina ironía ponía en duda en el párrafo final mis aserciones, terminando con esta frase: *donc acte*. Acababa de leer el referido *compte rendu* con el desconstelo que es de suponer, cuando el cartero puso en mis manos una carta de Calmette, Director del Instituto Pasteur de Lilla, en la que me daba cuenta de que todo lo había comprobado punto por punto.

Es fácil comprender, dejando esto aparte, que la liberación *post mortem* de estos enzimas en los macerados *in vitro* es en el fondo análoga a la que tiene lugar en el organismo vivo. De la misma manera que la aparición de la glucosa *post mortem* en el hígado, obedece, en el célebre experimento de Cl. Bernard, al mismo mecanismo a que responde *in vivo*, así también las bacteriolisinas obtenidas con la maceración de los tejidos responden a mecanismos fisiológicos análogos a los que determinan su liberación al medio interno. Con la valiosa colaboración de Pi y Suñer llegamos a demostrar que esta proposición es absolutamente cierta.

Todos sabéis que el conejo está dotado de tan escasas resistencias para el carbunco que sucumbe en el espacio de dos a tres días a la inoculación del virus. Pues bien: inyectando a estos animales agua salada isotónica a la dosis de 100 gramos por kilogramo, es de creer que en el espacio de 24 horas determinará en ellos una cantidad tan enorme de solución disolvente una plasmolisis enérgica, enriquecerá al medio interno de bacteriolisinas, acrecentándose con ello la potencia defensiva del organismo. Así sucede en efecto. Inoculado el virus, una vez transcurrido ese tiempo, el animal no muere, como muere el conejo testigo, comportándose como si fuera refractario a la terrible septicemia. Ese estado de inmunidad es transitorio. Transcurridos dos o tres días de haber recibido la inyección salina, el sujeto recobra su tónica normal, volviendo a su estado natural, y si entonces se le inocula el virus, muere como los testigos.

Comentando estos hechos, Lepine emite la opinión de que no se trate de un fenómeno de plasmolisis pasiva tal como la imaginamos nosotros, sino más bien de un fenómeno de excitación celular. Es posible que el mecanismo de esa liberación de substancias plasmáticas no tenga lugar en el organismo vivo tal como se efectúa en los macerados *in vitro*; sobre lo que no cabe duda es que el ingreso de estas substancias en el medio interno es un hecho. Este hecho es demostrable directamente por las mediciones crioscópicas. No os molestaré con los detalles del experimento que pueden leerse en las memorias publicadas (1); únicamente os apuntaré la conclusión capital. Es general que la concentración molecular de la sangre de los perros en estado natural, descartado el contenido salino, sea más alta que la concentración. Aumenta también el Nüricosio de la sangre de los perros que han recibido veinticuatro horas antes una inyección de suero salino a la dosis de 100 gramos por kilogramo. La plasmolisis es, evidente, y si con ella coincide un acrecentamiento en las energías defensivas del sujeto, no lo es menos también que las bacteriolisinas liberadas son indisociables de esos mismos plasmas, de origen pluricelular, que ingresan en el medio interno.

Ya una vez demostrado con estos trabajos propios que las defensas orgánicas son más poderosas de lo que permitían imaginar la teoría fagocitaria y la teoría humoral, pretendimos averiguar si era posible sorprender *de visu* la fusión de los microbios en el seno mismo de los tejidos vivos. En esta empresa nos han precedido muchos investigadores; la bibliografía en este punto es copiosísima. Los resultados

(1) *Der Mechanismus der Natürlichen Immunität auf physiologischer Grundlâge.—Zentralblatt J. Bakteriologie, Tomo 39, 1905, Journal de Phisiologie, et de Path. Générale, 1905, n.º 5.*

conseguidos con estos trabajos son litigiosos y escasamente convincentes; los nuestros tampoco nos dejaron satisfechos. Inyectando en el parenquima hepático y pulmonar de los perros cultivos muy densos de *B. anthracis* o de *B. virgula* y examinando de hora en hora las transformaciones morfológicas que experimentaban, haciendo al efecto las debidas preparaciones, no pudimos comprobar de una manera ostensible que los gérmenes inyectados se fundiesen o siquiera que su protoplasma fuera atacado. Al cabo de seis horas se observa en el tejido hepático una capsulación muy visible en algunos cuerpos bacilares y una degeneración granular en su protoplasma; pero al lado de estos bacilos se observan otros que conservan su perfecta integridad morfológica. Con estos estudios se saca la impresión de que el número de los gérmenes disminuye notablemente, ya que se inyectan en gran cantidad y se encuentran relativamente pocos al recoger con un tubo capilar la materia a examinar en el sitio mismo de la inyección; mas esta disminución es aparente, porque la masa parenquimatosa es como una esponja y por suave que sea la inyección el contenido se difunde prodigiosamente.

Sólo en un caso pudimos asistir al espectáculo de la fusión bacteriana en el organismo vivo. He aquí, descrito en cortas palabras, el dispositivo del experimento ideado por Pi Suñer. Se pone un riñón y el correspondiente uréter de un perro al descubierto y a ese uréter se enchufa un largo tubo de cristal por el que se corre la orina que va goteando por la extremidad libre. En estas condiciones, con la mayor suavidad posible se inyecta en la substancia cortical del riñón, por debajo mismo de la cápsula, un cultivo muy denso de vibrión colérico. La inyección determina inmediatamente una inhibición secretoria que dura poco, y cuando se restablece la secreción, al cabo de dos minutos ya se observa que las abundantes virgulas contenidas en las gotas de orina han sufrido la transformación globular en su casi totalidad y están en pleno período de fusión. Ese fenómeno es más activo en el riñón normal de los perros que en el peritoneo de los cobayas inmunizados según el método de Pfeiffer; mas los plasmas renales, tan activos sobre el vibrión, no ejercen acción alguna sobre el bacilo de Eberth, el coli, el anthracis y otros.

En resumen, señores (pues nos faltaría el tiempo para substanciar más interesantes materias), ante una crítica severa no cabe explicar las propiedades bactericidas de los humores por la simple fagocitosis leucocitaria, como pretendió Metchnikoff. Las defensas orgánicas en estado natural son incomparablemente más poderosas de lo que el sabio naturalista imaginara con su visión limitada del problema. No son sólo los leucocitos los que proveen a estas defensas: son todos los elementos celulares los que contribuyen a las mismas, bien que en grado distinto según sean ellos, creando al efecto substancias zimóticas que atacan los cuerpos bacterianos y los disuelven. A estas substancias, sobre cuya naturaleza reina todavía una densa obscuridad, nosotros las llamamos *bacteriolisinas naturales*. Hoy se empieza a reconocer su existencia, y al reconocerla Martín Halm en su monumental «Handbuch der pathogenen Mikroorganismen» de Kolle y Wassermann nos discuten la prioridad de su descubrimiento citando en primer término la memoria de Albarco-Beretta, publicada en «Lo Sperimentale» en 1908, mientras que nosotros desde hace catorce años venimos estudiándolas.

V

SUMARIO: *La vacunación química concebida como esterilización del terreno.—Propiedades descubiertas en el suero de los animales vacunados.—Caracteres de las bacteriolisinas creadas con la inmunidad adquirida.—Las antitoxinas.—Descubrimiento de la sueroterapia.—Sueros citolíticos.—Aptitud digestiva que adquiere el organismo para todos los cuerpos extraños que le son importados, sean albuminoideos, hidro-carbonados o grasas.—Transformación de las substancias extrañas importadas al seno del organismo en substancia propia.—La inmunidad como el resultado de la nutrición por medio de productos microbianos.*

Los trabajos de que acabo de hacerlos sucintamente memoria fueron llevados a cabo durante el primer quinquenio del presente siglo; pero ya desde algunos años antes la investigación se había desinteresado de estas cuestiones persiguiendo problemas de más urgente solución y de interés más palpitante por ser de aplicación práctica más inmediata. Apuntaremos los hechos más principales que plantearon estos problemas y los datos que permitieron en buena parte resolverlos.

Os decía anteriormente que la escuela fagocitaria había desviado la investigación de su curso regular, intercalando una largo paréntesis entre los primeros hechos descubiertos respecto la naturaleza química de la vacunación y los que vinieron después a completarlos.

Se había llegado a demostrar con claridad meridiana que en los productos solubles del germen infectante radicaba la propiedad vacinal; más ¿cómo con la adición de estas nuevas substancias se vacunaba el organismo? ¿Cómo se reforzaban sus naturales defensas? He aquí un problema que no llegó a plantearse en la nación vecina. Pareció que con esa adición se había solamente modificado el terreno orgánico pasando de fértil que era a infértil para una nueva sementera, de una manera equiparable a la de un tubo de agar sembrado de bacteridia que queda estéril para una resiembra si previamente

esraspado el primer cultivo. Como en este tubo queda algo que se opone a la vegetación del bacilo, así queda en el organismo una *matière empêchante* que le hace refractario a una nueva infección y esa es la idea, indistinta y vaga, que se tenía de la vacunación. La idea, sin embargo, de un terreno fértil o infértil, fecundo o esterilizado, por la adición de productos microbianos, implica por parte del organismo una pasividad que se compagina mal con un recto criterio fisiológico, porque si la vida es una transformación incesante de materia, buenamente no se comprende cómo puede subsistir a modo de sedimento inalterable esa nueva substancia que dificulta o impide la repululación de los elementos vivos que en otros tiempos le fueron importados; es natural que así suceda en un coto cerrado, pero no lo es que suceda en lo que se renueva, en lo que concebimos como una corriente indiscontinua y perenne de materia en vías de transformación.

En este punto la luz vino de Alemania. Con la adición en el seno del organismo de los productos microbianos se descubrió que el suero de los animales que con ellos se vacunaban adquiría propiedades bactericidas incomparablemente más activas que las que poseía antes; estas propiedades no se extienden a cuantas bacterias ataca el suero normalmente, sino que ejercen su acción únicamente sobre la especie bacteriana que suministró la primera materia vacinal. Inyectad cultivos de difteria a un animal, cultivos de tétanos a otro, cultivos de vibrión cólerico a un tercero, y comprobaréis que el suero de cada uno de estos animales es diferenciadamente más activo para cada uno de los gérmenes que respectivamente suministraron la materia vacinal sin que haya aumentado para los demás. Si aumentáis progresivamente la dosis de esa primera materia, hiperinmunizando los animales, comprobaréis a la vez que, correlativamente, aumentan esas propiedades siempre de una manera específica, siempre de una manera diferenciada para las especies que suministraron la substancia vacinal, y de esta observación concluiréis que existe un lazo causal invariable y constante entre su ingreso en el organismo y la aparición de esa reacción viva. Indudablemente se han creado en el seno de este organismo fermentos que antes no había; a esos fermentos nuevos se les denominó *bacteriolisinas*. Nadie se preguntó en el primer momento sobre los orígenes de esos fermentos defensivos, ni se inquirió si eran los mismos fermentos que ya preexisten en el suero normal convenientemente reforzados; los hechos se admitieron tal como de buenas a primeras y de una manera inmediata los exhibía el experimento, y pues el suero del animal inmunizado acusaba específicamente una función zimótica que antes no poseía, se dió por supuesto que esa función era nueva y había sido creada con los procesos de que resulta la inmunidad adquirida.

Con el acrecentamiento de las actividades bacteriolíticas del suero coincide a la vez el acrecentamiento de la potencia neutralizante del organismo contra las toxinas microbianas, como si, a más de haber adquirido la aptitud de digerir con mayor rapidez y energía los gérmenes malignos, hubiese adquirido también la aptitud de defenderse mejor de sus productos solubles. Medid la dosis mínima de toxina diftérica que se necesita para matar un peso dado de cobaya; si la mezcláis con suero normal y la inyectáis al animal lo matará de la misma manera que si la inyectáis sola o diluida en agua; mas si la mezcláis con suero de un animal inmunizado con ese producto microbiano y la inyectáis como antes, ningún efecto nocivo determina. Lo que era tóxico deja de serlo, y pasa a ser antitóxico. No nos detengamos a averiguar cómo y de qué manera tiene lugar esa neutralización química, ya *in vitro*, ya en el seno del organismo; limitémonos a hacer constar el hecho y hagamos constar además que la potencia antitóxica crece en el medio interno y en el suero que de él se extrae, dentro de ciertos límites, con el grado de inmunización del animal, de suerte que también en este punto cabe establecer un lazo causal entre los productos microbianos inyectados y esa reacción antitóxica que el organismo ulteriormente acusa.

El descubrimiento de la sueroterapia se desprende espontáneamente de estos precedentes. Tal como comprobamos *in vitro* al acrecentamiento de las propiedades bacteriolíticas del suero procedente de un animal hiperinmunizado, la comprobamos a la vez cuando importamos a un organismo infecto una dosis suficiente de ese suero. Con él aumentamos pasivamente y de una manera transitoria su potencia bacteriolítica, suministrándole medios de defensa con que poco antes no contaba y henos aquí en presencia de un desinfectante intraorgánico inútilmente buscado en otros tiempos en la química mineral.

Ved, pues, señores, como la adición de los productos microbianos en el organismo no vacunan por esterilizar pasivamente el terreno sino por determinar reacciones de naturaleza fisiológica que acrecientan poderosamente sus energías defensivas. El organismo no permanece indiferente ante esos cuerpos extraños que le fueron importados desde fuera, que antes bien lentamente adquiere la facultad de transformarlos como adquiere la aptitud creciente de actuar sobre los elementos morfos de que proceden, digeriéndolos hasta reducirlos a materia soluble. Diríase que asistimos aquí al mismo espectáculo que nos ofrece el estómago cuando, por medio de sus jugos, disocia e infarta, hasta disolverlos, los haces de fibras musculares o briznas de tejido conjuntivo.

La aptitud digestiva que se desarrolla con respecto á los microorganismos a medida que son inyectados a dosis progresivamente crecientes, se adquiere a la vez con respecto á todos los elementos celulares, a condición de que sean extraños al organismo al que se inyectan. Inyectad a un animal sangre de otro animal

de la misma especie y nada la pasa; mas si le inyectáis sangre de un sujeto de distinta especie observaréis que su suero ejerce una acción disolvente sobre los hematíes del primero, tanto más pronunciada, cuanto más alto sea su grado de inmunización. Estas hemolisinas representan para los glóbulos rojos del primer animal el mismo papel que las bacteriolisinas para los gérmenes con que el animal fué vacunado. Inyectad tejido renal de la especie *b* a un animal de la especie *a* y, alcanzada su inmunización, advertiréis que el suero *b* es nefrotóxico para *a*. Lo propio comprobareis con el tejido hepático, tiroideo, etcétera. Los sueros citolíticos ejercen una acción atrofiante diferenciada sobre los elementos celulares que suministraron la primera materia y no sobre los demás. Esa acción electiva es tan manifiesta, que si elaboráis un suero citolítico con elementos leucocitarios y otro con elementos espermáticos comprobareis como bajo la acción del primero se inmovilizan casi instantáneamente los glóbulos blancos, y bajo la acción del segundo los espermatozoides.

Ni los microorganismos ni los elementos celulares diferenciados de que se componen los tejidos, determinan el desarrollo de fermentos específicos aptos para digerirlos por ser morfológicos, sino por las substancias de que químicamente se componen, en tanto que estas substancias sean extrañas o heterólogas al organismo al que son importadas. Lo que pasa con el microbio, con las células hepáticas, renales, pasa también con productos sin estructura como la abrina o la ricina, pasa con una molécula de albúmina heteróloga, incluso con las grasas y los propios hidratos de carbono. En presencia de un cuerpo extraño, pertenezca a la serie de los cuerpos albuminoides, de composición y estructura tan complicadísima, pertenezca a las series ternarias de construcción relativamente más sencilla, el organismo crea fermentos especialísimos que tienden a modificar su estado físico, haciéndolos solubles en el medio, y su estado y composición molecular, y los crea con tanta mayor potencia cuanto más repetido y mayor es el ingreso de las substancias heterólogas adaptándolas siempre a su cualidad y a su cantidad, como si obedeciese a la imperiosa necesidad de convertir en substancia *propia* lo que le fué importado como substancia extraña.

Ese poder de adaptación mediante la aparición de fermentos idóneos es una ley o condición general de la materia viva; nada escapa a su acción. Abderhalden nos ha demostrado que con la inyección subcutánea de albúminas heterólogas, se determina la aparición de los fermentos que han de atacarla a los tres o cuatro días de efectuada; si esta inyección se ha efectuado por la vía circulatoria, esa aparición se acusa de una manera ostensible al cabo de un día. Esa potencia digestiva nueva subsiste largo tiempo después de haber desaparecido la substancia extraña mediante su hidrólisis y desintegración. Mezclad a una cantidad de suero hemático de perro una disolución de azúcar de caña y por el método óptico no observaréis que sea modificado; mas si inyectáis cierta cantidad del mismo hidrato de carbono al torrente circulatorio y observáis lo que ahora sucede en el suero del mismo animal que antes permanecía indiferente ante la substancia extraña, comprobareis, al cabo de poco tiempo, que la rotación decrece aproximándose cada vez más al cero, lo rebasa luego y persiste la desviación a la izquierda. En el plasma ha aparecido una invertina que ha disociado la molécula glicosalevulosa. Al cabo de catorce días de haber agotado la substancia extraña, transformándola parcialmente en propia, todavía se acusa su presencia. Pues bien: concebid que genéticamente se desarrollan fenómenos análogos en presencia de los bacilos pestosos muertos por el calor que inyectáis bajo la piel del caballo que tratáis de hiperinmunizar para obtener un suero antipestoso, y barruntareis cómo se van creando en ese animal los fermentos bacteriolíticos que tiende a digerir las masas bacilares cada vez con mayor energía y en mayor número, cómo se modifica la composición química de su materia ya soluble, cómo se inicia y se va paulatinamente desenvolviendo el complejísimo proceso que ha de transformar esa substancia *extraña* en substancia *propia*.

Desde esta nueva posición, escalada peldaño tras peldaño mediante una serie de trabajos cuya historia sería muy largo de contar, se columbra, siquiera sea desde lejos, que el organismo se vacuna con los productos microbianos precisamente porque se nutre con ellos. Mas para que esos productos, substancias extrañas al organismo—llamémoslas *antígenos*—puedan ser integrados en los plasmas, es menester que adquieran afinidad con ellos, modificándose convenientemente en su estructura o configuración molecular, pues de otra manera no podría establecerse el recambio entre unos y otros elementos; para que esa afinidad pueda establecerse, es necesario a la vez que se creen por parte del organismo fermentos que obren sobre la substancia extraña de una manera perfectamente adaptada a su naturaleza, o lo que es igual, de una manera específica. No olvidemos, señores, que la composición de la materia viva, concibámosla moldeada en las formas de los elementos celulares, concibámosla amorfa en los plasmas circulantes, a pesar de estar tan diversificada, siempre, al renovarse, ha de persistir, siendo lo que era uniforme e invariablemente a través del tiempo en que perdure. La composición de los materiales que subvienen a las necesidades de su recomposición, sean suministrados por la vía parentérica o por la vía intestinal, varía de una manera incalculable y claro está que su construcción molecular o su composición debe ser modificada conforme a las necesidades del recambio, ya que, si así no fuera, o variaría la unidad de composición de la materia viva o no podría

establecerse el recambio por no existir afinidades invariables entre uno y otro factor. De ahí la necesidad de que los fermentos que han de preparar los materiales nutrimenticios sean específicos, pues, de no adaptarse en cada uno de ellos a la variedad que les es peculiar, no crearían nutrimentos uniformes, adaptados a las necesidades del recambio.

Ved, señores, como aquella primera intuición de Chauveau por la que venimos en conocimiento de que lo que vacuna es lo que el microbio deja en el organismo, va tomando carne de realidad a medida que vamos descubriendo, etapa por etapa, que lo que el microbio deja se transforma en nutrimento, pasando a ser la inmunidad un nuevo capítulo de la Fisiología que podría titularse así: «La nutrición por los productos microbianos.»

VI

SUMARIO: Las transformaciones químicas que experimentan los productos microbianos nos son desconocidas.—Valor de la teoría de las cadenas laterales aplicada por P. Ehrlich a la nutrición inmunógena.—Punto de partida de esta teoría.—Finalidad de las digestiones gastrointestinales.—Finalidad fisiológica de los fermentos defensivos.—Identificación de las bacteriolisinas con los fermentos defensivos.—Reforzamiento de las bacteriolisinas específicas en presencia del antígeno y modificaciones fisicoquímicas que en él determinan.—La nutrición por los cuerpos inmunógenos según la teoría de Ehrlich.—Falsedad del hecho sobre que esta teoría se funda.—Concepto general de la digestión según Abderhalden.—La inmunidad adquirida considerada como el resultado de la nutrición por los cuerpos inmunógenos o como el resultado de la digestión de estos cuerpos.—Cómo la toxina es transformada en nutrimento.—Función antitóxica que resulta de la acción de los fermentos defensivos sobre la toxina.—Naturaleza de esta función.—Incorporación plasmática de la substancia específica.—Mecanismo de la adaptación cualitativa y cuantitativa del fermento a la naturaleza del antígeno.

Identificados los procesos de que resulta la inmunidad adquirida con los procesos generales de la nutrición, el ideal de la investigación consistiría en la determinación de las integraciones o desintegraciones de que son objeto los productos microbianos en el seno del organismo; mas ese ideal, dado el estado de nuestros conocimientos, se divisa tan lejos, que hoy por hoy es inaccesible. Nosotros no conocemos los productos microbianos por su composición, ni siquiera de una manera imperfecta, como conocemos la de una fécula, una grasa, un proteico o sus derivados; los conocemos como unidades químicas empíricamente diferentes por determinar efectos distintos en los animales en que los ensayamos. Ignoramos en qué se diferencia la composición de los productos del bacilo diftérico del pestoso o del vibrión colérico, pero inferimos que no es la misma la de unos y otros al observar cómo reaccionan los animales sometidos a su acción. Por lo mismo, pues, que las toxinas no son para nosotros unidades químicas definidas, no nos es posible observar sus transformaciones ni mucho menos seriarlas como seríamos, por ejemplo, la degradación de un ácido graso.

La forma estereométrica con que concibió Phlúger la molécula viva con sus variadísimas arborescencias o cadenas laterales, nos permite fijar o localizar en el espacio el sitio en que se efectúan los cambios de una y otra clase de fenómenos químicos, disponiendo así del elemento de que indispensablemente necesitamos para representárnoslas; mas la aplicación que hizo P. Ehrlich de la teoría de las cadenas laterales a la nutrición por substancias inmunógenas no responde a cambios químicos reales sino a mutaciones puramente conceptuales, ya que para nosotros una molécula de toxina no es una unidad química sino un concepto, como conceptuales son los grupos de que la imaginemos integrada. De ahí que el sabio de Frankfort no haya creado positivamente una teoría de la nutrición inmunógena sino un lenguaje por medio del cual nos la representamos de una manera puramente formal, y como ese lenguaje se ajusta admirablemente a la suma de hechos que conocemos, nos sirve a maravilla para entendernos unos a otros y aun orienta la investigación para el descubrimiento de hechos nuevos que, de carecer de este lenguaje, quedarían en la sombra. En este sentido la teoría de Ehrlich es muy útil; mas de esto a suponer que esa teoría explica realmente el quimismo íntimo de la inmunidad, media una distancia inmensa. Una cosa es conocer el mecanismo del metabolismo de los productos microbianos y otra cosa muy distinta es representarnos por medio de símbolos los hechos más salientes que de ese metabolismo resultan. Cuando hablamos, por ejemplo, del envenenamiento de los receptores que han fijado la toxina, en realidad no hablamos de fenómenos químicos sino de hechos que han resultado de un quimismo cuya naturaleza desconocemos, tomándose como principio de explicación precisamente lo que debiera ser explicado.

Por otra parte: al plantearse Ehrlich el problema de la nutrición inmunógena en estos términos, no procede como los fisiólogos, quienes antes de emprender el estudio de las transformaciones que experimentan los hidratos de carbono, grasa o albúminas en el seno del organismo necesitan conocer

la forma en que ingresaron bajo la acción de los fermentos digestivos. Ehrlich da por supuesto que los productos microbianos y en general toda substancia inmunógena, son fijados en los receptores celulares por existir con éstos afinidades nativas; falta saber si estas afinidades son realmente nativas, o si se establecen bajo la acción de fermentos especiales que los transforman en nutrimentos. Buenamente no cabe investigar cómo se fija la materia inmunógena en las células, ni mucho menos cómo se transforma, aunque sea bajo formas conceptuales, sin que previamente conozcamos las condiciones en que esta materia debe ser dada para que pueda serlo.

Para que una substancia pueda ser considerada como verdaderamente alimenticia es necesario que previamente haya sido adaptada a las necesidades de la nutrición. Las albúminas, los hidratos de carbono o las grasas, que constituyen la base de la alimentación, con ser genéricamente siempre los mismos compuestos, difieren de tal modo unas de otras en el mundo exterior, que tal como son en una semilla no son nunca idénticos a los contenidos en una semilla de distinta especie. Lo propio ocurre con las substancias que integran la composición de unas y otras especies en el reino animal. En un mismo individuo la diferenciación química de los elementos homogéneos de que se forman los tejidos es marcadísima respecto a la de los otros. Pues bien: la misión de los jugos gastro-intestinales que digieren la masa alimenticia no se reduce a solubilizarla; tiende además, actuando de una manera específica sobre cada uno de los componentes, a modificar su estado físico con la finalidad de adaptarla a la absorción intestinal, como si el organismo se preocupase ante todo de fijar las condiciones que los ha de adaptar a las condiciones en que aquélla se efectúa. Sólo así se logra que el producto absorbido llegue al hígado bajo una forma siempre invariable. Con los productos minerales, como el agua o las sales, no hay necesidad de esta preparación, por cuanto se incorporan tales como son en el mundo exterior.

Esa tendencia se extrema con respecto los materiales propios de que se compone el organismo. Los productos de la absorción intestinal no son integrados como materiales propios mientras no sean elaborados por el epitelio intestinal y por el hígado. El medio en que viven la totalidad de los elementos celulares es también elaborado por esos mismos elementos. De conformidad con una tesis ya vieja entre los fisiólogos, ha dicho Abderhalden que *a la circulación no pueden pasar más que materiales propios del cuerpo, materiales propios del plasma*; mas como quiera que estos materiales, de cerca o más lejos, proceden del mundo exterior, precisa para su ingreso que sean transformados de extraños en propios, de heterólogos en homólogos. Una irrupción de productos extraños, procedan de alimentos insuficientemente depurados, de microbios que en el organismo proliferan con vida parásita, de elementos morfos o amorfos aportados por la vía parentérica o suministrados por alteraciones del propio organismo, modificarían, perturbarían o anularían, según fueren ellas, su funcionalismo, por cuanto ni las condiciones físicas que predeterminan el recambio serían las mismas de antes, ni el medio suministraría al biógeno los mismos elementos de recambio. Para que la transformación de lo extraño en propio pueda efectuarse es necesario, como condición previa, que sufra una cierta preparación digestiva: sólo así se hace asimilable. Al efecto se sabe que las células elaboran y liberan al medio interno fermentos iguales a los de las glándulas digestivas; se sabe igualmente que elaboran otros de naturaleza distinta; se sospecha por último, cada día con mayor fundamento, que basta la ingerencia en el organismo de un producto potencialmente asimilable para que sea creado el fermento que ha de desintegrar su molécula en fragmentos total o parcialmente anabolizables. Su aprovechamiento no sería posible si esos fermentos no hubiesen modificado profundamente las condiciones del producto extraño creando afinidades que antes no existían, razón por la que cesamos de concebirlo como extraño.

Nada tiene de maravillosa la adaptación del nutrimento por la digestión intraorgánica a las necesidades tróficas celulares. Al fin son las mismas células las que así lo preparan con sus productos y así no es de admirar que sea siempre preparado de conformidad con la naturaleza de aquéllos y en condiciones invariablemente uniformes a pesar de la variedad infinita con que suministra el mundo exterior los primeros materiales.

Tales son los medios que el organismo emplea para conservar indefinidamente la identidad de su composición y le permiten elaborar en cantidad y en cualidad unos mismos productos; tales son los medios que utiliza para defenderse de las agresiones químicas exteriores. A los medios que utiliza para perpetuarse a través del tiempo, se les ha llamado, y no sin razón, *fermentos defensivos*.

Si los productos microbianos nutren como las substancias que aporta al organismo la absorción intestinal, evidentemente no pueden transformarse en nutrimento más que a beneficio de una digestión que los haga idóneos para su asimilación o recambio. En presencia del antígeno pestoso o del antígeno diftérico, el organismo se encuentra con productos extraños cuyas peculiares condiciones han de ser modificadas profundamente para adaptarse a las necesidades tróficas de los elementos celulares. En estado natural los fermentos que operan esta digestión son conocidos desde muchos años. Se les descubrió en los leucocitos primeramente, después en el suero, y yo por mi parte logré

demostrar por medio de la maceración o prensado de los tejidos que aparecen donde quiera existan fenómenos de plasmolisis. Con la colaboración de Pi y Suñer llegamos a demostrar también, conforme queda anteriormente explicado, lo que hoy constituye ya una verdad indiscutible, es a saber, que por su origen estos fermentos, como toda substancia propia del cuerpo vivo, son el producto de una acción celular. Su carácter defensivo fué reconocido desde el primer momento; en lo que hubo graves discrepancias fué respecto la interpretación del modo como realizaban estas defensas, discrepancias que todavía perduran en el ánimo de cuantos no conciben su naturaleza desde el mismo punto de vista fisiológico con que son concebidos los fermentos salivales, gástricos, pancreáticos, intestinales, etc., etc. De todo lo cual debe concluirse que en estado natural o nativamente el organismo cuenta con fermentos de origen pluricelular aptos para la digestión de los microbios.

La experimentación ha puesto de manifiesto, según queda indicado en el historial precedente, que con la inyección parentérica de determinadas especies bacterianas o de sus productos solubles aparecen fermentos cuya potencialidad aumenta gradual y progresivamente de una manera extraordinaria ya para la digestión de las masas bacterianas, ya para la digestión de sus productos. Sin ningún género de duda desempeñan en el organismo el mismo papel que desempeñan los fermentos defensivos en la desintegración de los cuerpos proteicos, peptonas, hidratos de carbono, que una inyección parentérica de la propia substancia creó o activó; el mismo papel que desempeñan cuantos crea la presencia de una substancia heteróloga potencialmente asimilable, proceda del embarazo, de un tumor o de otra fuente cualquiera. Los fermentos de Abderhalden y los que conocemos con el nombre de bacteriolisinas específicas tienen un origen común y un mismo fondo fisiológico; su diferenciación funcional depende de la diferenciación química del antígeno que provoca su aparición.

La experiencia nos enseña que la potencia de las bacteriolisinas específicas, dentro ciertos límites, aumenta en proporción del antígeno que estimula su formación celular, como si el organismo regulase sus defensas por la cantidad de la substancia agresiva. Así: el caballo que empieza por soportar una dosis pequeña de virus pestoso muerto, no disuelve los bacilos de buenas a primeras con la misma energía y facilidad con que lo hace cuando alcanza cierto grado de inmunización, ni los productos solubles del microbio determinan las lesiones que determinaban al principio a pesar de haberse duplicado, decuplicado o centuplicado la cantidad de la inyección. Interpretando los hechos tales como se presentan a la vista del observador, libre la mente de prejuicios de escuela, nos fuerzan a creer que las bacteriolisinas se han reforzado no ya sólo para reducir a materia soluble las masas bacilares sí que también para continuar su acción sobre esta materia más allá de su simple solución, modificando su construcción molecular y poniéndola en condiciones, por la sola acción de una hidrólisis progresiva, de experimentar escisiones que parcialmente la desintegren en algunos de sus componentes. Estos fenómenos, sean concretamente cuales fueren, no lo son de nutrición en el sentido estricto de la palabra: lo son únicamente de la preparación de la materia asimilable y tienen lugar en lo que constituye el ambiente celular, esto es, en el medio interno. Mediante esa transformación previa se crean afinidades entre los productos alimenticios y las células, que no existirían nunca si esos productos ingresasen tal como existen en el mundo exterior.

El reforzamiento de los fermentos defensivos y la digestión previa de los cuerpos inmunizantes no desempeña ningún papel en la teoría de la nutrición inmunógena expuesta por Ehrlich ni era posible que se lo atribuyese en los tiempos en que fué concebida. Dióse por supuesto que *los receptores celulares* poseían naturalmente afinidades para toda clase de cuerpos inmunizantes, considerándolos como directamente alimenticios. No teniendo, pues, en cuenta la tesis emitida ulteriormente y cumplidamente demostrada de que estas afinidades no existen y han de ser creadas mediante una digestión previa, preocupó sólo la cuestión de cómo podían ser fijadas las moléculas de los productos microbianos dada su naturaleza tóxica; cuestión ardua, insoluble al parecer, dado que afinidad y toxicidad son términos que se excluyen. Quizá la fuerza de la lógica, más que las observaciones en que luego apoyó su concepción, le indujo a admitir que la molécula de toxina estaba integrada por dos grupos distintos: uno inofensivo o haptóforo y otro nocivo o toxóforo. El primero abre la puerta al segundo, y mientras aquél se incorporaba al receptor por ser nutrimenticio, éste por su toxicidad determinaba su desprendimiento flotando libre en los humores ambientes. La regeneración de los receptores celulares según la llamada ley de Weigert permite eliminarlos cada vez en mayor número sin menoscabar la integridad de la célula, y como esos receptores libres no pierden la capacidad de fijar nuevas moléculas de toxina por el hecho de haberse desprendido, de ahí que desde los humores defienden a la célula de nuevas agresiones, defensa a la que contribuye luego eficazísimamente la aparición de una substancia nueva designada con el nombre de antitoxina.

El hecho que se toma en la teoría de Ehrlich como punto de partida es absolutamente inadmisibles. La fijación del elemento haptóforo es tan inaceptable como la del toxóforo, por ser uno y otro heterólogos y no por nada más; el primero por ser inofensivo quedaría confinado en el seno del organismo como un cuerpo indiferente hasta tanto que la reacción fisiológica crease el fermento especí-

fico que ha de adaptarlo a las necesidades tróficas de la célula, como pasa con el azúcar de caña, con las peptonas, con los cuerpos proteicos, cuya variedad es infinita, con toda substancia extraña, potencialmente asimilable, ingresada al organismo; el segundo seguiría lesionando indefinidamente si por una reacción de defensa no sobreviniese en la molécula un verdadero desmoronamiento que modificase y anulase su acción tóxica. Ehrlich supuso que los receptores celulares están abiertos a las moléculas de los cuerpos inmunógenos de la misma manera que lo están a las de los cuerpos alimenticios por no haber establecido diferenciación alguna entre los alimentos tales como son en el mundo exterior y tales como son en el organismo cuando han pasado al estado de nutrimento mediante su digestión previa. La digestión en su acepción más general y amplia, no tiene otro objeto, en sentir de Abderhalden, que impedir la importación de productos inadaptados a las afinidades de la sangre y a las afinidades de las células. De no ser así, la importación de las substancias más inofensivas, por sólo el hecho de ser heterólogas, suministraría a los plasmas elementos anabólicos diferentes de los que se requieren para conservar uniformemente la identidad de su composición y no se formarían ya unos mismos hidratos de carbono, unas mismas albúminas, unas mismas grasas, por variar el intercambio en proporción con las variaciones del medio; por su parte los productos de la catabolia, en presencia de los compuestos extraños importados el medio interno, en vez de pasar por la serie uniforme de transformaciones que las conducen en último término a una eliminación residual definitiva, establecerían combinaciones con ellos o se descompondrían bajo su acción acarreado perturbaciones tan hondas que el funcionamiento mecánico de la vida sería totalmente imposible. La regulación cualitativa y cuantitativa de los procesos nutritivos no puede tener lugar si el nutrimento no es dado siempre en las mismas condiciones, si la construcción de las substancias alimenticias no se repite siempre de la misma manera. Lo que así las construye, adaptándolas a las afecciones tróficas de los elementos celulares, tanto si proceden de cuerpos microbianos como si proceden de otros productos orgánicos aportados por la vía parentérica, son los fermentos intraorgánicos que las células elaboran, y por ser así no cabe proponerse averiguar como sean fijadas estas substancias a título de cuestión primaria, por cuanto a esta cuestión se presupone otra que demanda solución preferente: cómo deben ser preparadas estas substancias para que puedan serlo. Ni los receptores celulares están abiertos a otras moléculas que a las del nutrimento ambiente ni cabe formular la pregunta de cómo se fijan en ellos las que son inmunizantes, puesto que no se fijan de ninguna manera ni aun en el caso de tratarse de moléculas inocuas.

Según que tengamos en cuenta esa condición fisiológica de todo proceso nutritivo o prescindamos de ella, el problema de la inmunidad adquirida se nos presenta bajo dos aspectos muy diferentes.

De admitir que la substancia específica administrada por la vía parenteral es directamente asimilable como sea soluble, el hecho de su fijación y transformación ulterior constituye la condición determinante de todas las propiedades nuevas que observamos en los organismos inmunizados. Así: si observamos en los humores de estos organismos una potencia antitóxica de que antes carecían, el hecho sólo puede ser explicado como una resultante del metabolismo de la substancia inmunógena por medio del cual se ha creado la antitoxina; si observamos que aparecen bacteriolisinas específicas, su aparición presupone la incorporación previa de la substancia inmunógena de que se originan; lo propio cabe decir de las precipitinas y aglutininas. Todas esas reacciones nuevas que comprobamos en los organismos inmunizados tienen un origen común, dependen de una sola condición sin la cual no existirían: la nutrición por la substancia inmunógena; su diferenciación ulterior, depende de la clase de receptores de que proceden.

Cuando renunciamos, sin embargo, al prejuicio de que la materia inmunógena sea directamente asimilable, el problema de la inmunidad adquirida ya no se nos presenta como la resultante del proceso nutritivo o como lo que viene después de ese acto primordial, sino como la condición de esa misma nutrición. Sabemos que entre la materia inmunógena y los receptores celulares no existe comercio químico, por ser extraños éstos a aquélla; precisa que se creen afinidades entre ambos elementos que nativamente no existen para lo cual es indispensable que la primera sea transformada en nutrimento. Decir que la toxina diftérica, botulínica, carbuncosa, para que pueda incorporarse a los plasmas o establecer con ellos recambios, es necesario que sea previamente transformada en nutrimento, equivale a decir que ha de empezar por dejar de ser toxina. Lo que desde el punto de vista anteriormente adoptado nos parecía ser el resultado ineludible de la nutrición que creaba la antitoxina, nos parece ahora la condición previa de esa misma nutrición; de suprimirla ya no concebimos ni la posibilidad del proceso anabolizante ni la posibilidad del recambio. Las moléculas heterólogas flotarán en el ambiente celular como cuerpos indiferentes si son inofensivos o como cuerpos nocivos, esto es, perturbatrices de los mecanismos fisico-químicos preexistentes, si son tóxicos.

Como, pues, la materia inmunógena puede ser transformada en nutrimento? He aquí la cuestión previa que es necesario resolver para poder comprender cómo puede ser incorporada o desintegrada. Al efecto sabemos que la presencia de esa materia en el seno del organismo estimula la elabo-

ración de fermentos en los elementos celulares de una manera específicamente adaptada a su naturaleza química, bien así como la presencia de las albúminas del huevo en el estómago determina la secreción de un jugo digestivo cualitativa y cuantitativamente distinto del que determina la presencia de la caseína o de la carne. Esa elaboración no se improvisa en el organismo; es de formación lenta y gradualmente más intensa si el estímulo que la provoca es constante y así observamos que una dosis mínima de toxina determina una reacción local y general que no se determina ya más tarde con una dosis mayor; progresivamente se insensibiliza a la acción del tóxico hasta soportar impunemente dosis centuplicadas de la que soportaba antes. Esa defensa resulta de la digestión de la materia agresiva. La molécula tóxica es agresiva precisamente por su composición; de ahí que a medida que esta composición es modificada menos se hacen sentir sus efectos y a medida que lo sea con mayor energía por aumentar la potencialidad de los fermentos, más fuerte será su indemnidad para dosis mayores. La simple hidratación de esa materia con sólo *diluirlo* ya atenúa sus efectos y si a consecuencia de ella sobrevienen escisiones o disociaciones que desintegran sus componentes o alguno de ellos o modifiquen su configuración, claro está que la función de estos fermentos sólo por atacar toxinas resulta ser una función esencialmente antitóxica. Creada en los humores por la actividad celular al reaccionar contra el antígeno, en ellos persiste mucho tiempo después de haber desaparecido sus últimos vestigios.

Si bien lo miramos, la función antitóxica específicamente diferenciada adquirida por los humores es en el fondo de la misma naturaleza que la que existe en el hígado con respecto a los tóxicos procedentes de la absorción intestinal o la que existe en las glándulas renales con respecto a los procedentes de la catabolia que no se filtran o dialicen a través del parénquima y se fijan en los elementos celulares, según han demostrado los bellos trabajos de Pi y Suñer. Esos fermentos son puestos como la condición de su desintegración posible. Si el hígado no se intoxica con la sangre del pequeño círculo y si no le pasa lo mismo al riñón con la de la circulación general, no es porque sus células sean insensibles a los venenos de una o otra procedencia sino porque sus fermentos se han adaptado específicamente a los mismos desintegrándolos bien para anabolizar elementos de los mismos, bien para verterlos al torrente circulatorio convenientemente depurados.

Químicamente, ni las funciones antitóxicas que resultan de la acción de los fermentos defensivos sobre las toxinas, ni las propias del hígado o del riñón, deben ser consideradas como funciones especiales, por ser de la misma clase que las de los procesos generales de la nutrición en su doble fase anabólica y catabólica. La célula que, obedeciendo al estímulo del antígeno, elabora y segrega de sí el jugo que ha de digerirlo, no se preocupa de si al desintegrarlo convierte en inofensivo lo que era tóxico; como no se preocupa de si con esa desintegración determinará la formación de un tóxico donde no lo había. Que la función resulte antitóxica o no, no depende de la función misma sino de los materiales sobre que actúa. Los fermentos defensivos que digieren los cuerpos inmunógenos actúan sobre ellos de la misma manera que los fermentos proteolíticos cuya acción diferenciada observa Abderhalden *in vitro* según que haya inyectado al animal una u otra clase de albúmina o la de los fermentos peptolíticos según que haya inyectado unas u otras peptonas. Si algunas de esas albúminas o de esas peptonas fueren tóxicas, esa toxicidad pasaría desapercibida con los métodos empleados para el análisis de sus sucesivas transformaciones; pero con la observación de las mismas serían percibidos los mecanismos fisiológicos por cuya virtud dejan de serlo. Así también pasa con las toxinas microbianas. Nosotros desconocemos la serie de modificaciones que experimentan bajo la acción de los fermentos defensivos que las convierten en nutrimento. Sabemos que su naturaleza química es diferente entre una y otras por observar empíricamente que sus efectos tóxicos varían según sean ellas y sabemos además que estos efectos se atenúan cada vez más hasta extinguirse dentro ciertos límites a medida que el organismo adquiere la capacidad digestiva de los productos que las determinan. Si nos fuera posible someter las fases de ese metabolismo a los mismos procedimientos analíticos a que somete Abderhalden la substancia definida que introdujo al organismo por la vía parenteral, nos sería a la vez posible relacionar los efectos tóxicos, fiebre, edema, tetanismo, etc., de las fases de ese quimismo; como esto no sea factible en el estado actual de nuestros conocimientos, debemos contentarnos con expresar las sumas de hechos, hoy impenetrables analíticamente, de una manera global diciendo que el organismo se hace refractario a la acción de determinadas toxinas a las que se mostró en otros tiempos muy sensible, que posee entre ellas propiedades neutralizantes o antitóxicas; en fin, que se inmuniza contra su acción.

Enfocado desde este nuevo punto de vista el problema de la inmunidad adquirida se nos presenta bajo un aspecto muy diferente de como se lo planteara Ehrlich. Ehrlich dió por supuesto que la molécula inmunógena era integrada directamente en los plasmas fijos o movilizados; dió por supuesto que, bajo la acción del elemento haptóforo, en el seno del receptor se desenvolvía el quimismo que creaba una substancia nueva, la antitoxina, a la que confiere la misión de neutralizar, como la base al ácido, la toxina. Todo cambia y se nos presenta de otra manera cuando dejamos de admitir, en concordancia con los hechos novísimos, que la investigación nos ha puesto de manifiesto, que la molé-

cula inmunógena sea directamente asimilable por afinidades nativas con el receptor. La certidumbre de que el hecho que se toma como punto de partida es inadmisibile, nos induce a estudiar como la molécula inmunizante adquiere afinidades con la molécula viva y entonces es cuando advertimos que bajo la acción de los fermentos defensivos sufre tales modificaciones en su composición que pierde su toxicidad al pasar al estado de nutrimento. La función antitóxica que vemos poco antes nacer del acto mismo de la nutrición que creaba la antitoxina, la vemos desprenderse ahora del acto digestivo que prepara el material de esa misma nutrición. Juzgábamos que el organismo se defendía de la agresión tóxica creando con este objeto un antitoxico adecuado. Asimismo habríamos interpretado los hechos si, al inyectar una peptona tóxica hubiéramos observado que una serie de inyecciones espaciadas de esta substancia inmunizaba al organismo contra esa toxicidad. También hubiéramos creído entonces que la nutrición había elaborado una *antipeptona* y nuestra creencia habría arraigado más hondamente si hubiésemos observado luego que una cierta dosis de peptona diluida en suero normal era mortal y era inocua diluida en suero del animal inmunizado. El experimento nos habría parecido concluyente y plenamente demostrativo de la existencia de la antipeptona, llegando a dosar las unidades de esta substancia contenidas en el suero específico. Sólo colocándonos en el punto de vista de la bioquímica habríamos reconocido que interpretábamos erróneamente estas experiencias. Aquí en realidad no se ha creado una antipeptona; han sido reforzadas las reacciones peptolíticas que desintegran específicamente con mayor energía y rapidez esa peptona especial que por hipótesis suponemos tóxica. Así también: con la adaptación y reforzamiento de los fermentos defensivos no se crea una antitoxina que anule los efectos de la toxina; lo que en realidad se crea es una función antitóxica.

Al llegar a este punto del problema queda una última cuestión a resolver que quizá debiéramos considerar como primordial por ser la clave de todas las demás. Con machacona insistencia os he repetido en esta parte de la conferencia que las toxinas no podían ser incorporadas a los plasmas fijos o movilizados sino a condición de ser transformadas en nutrimentos y para ello era indispensable que los propios elementos celulares bajo la influencia del estímulo antigénico debían elaborar los fermentos idóneos que su digestión requería. Mas de mirarlo con detención reconoceremos que la relación que establecemos entre el antígeno y la célula es muy vaga, sobrado deficiente. No parece sino que la célula posee la intuición de la clase de fermento que ha de elaborar para adaptarse a la naturaleza del producto heterólogo, así como de la cantidad en que ha de elaborarlo, ya que su adaptación es cualitativa y cuantitativa. Expuesto así el hecho resulta misterioso, incomprensible. Una substancia nueva, para cuya digestión no existían fermentos adecuados, es atacada sin embargo por modificar la célula sus funciones zimóticas en armonía con aquélla. Entre esa reacción fisiológica y el efecto que determina no hay nexo, no existe enlace; para la comprensión del juego de ese mecanismo nos falta una pieza.

Al estudiar el proceso desde su punto de partida inicial, advertimos que esa pieza no falta. Para una dosis mínima de toxina o de antígeno bacterico no faltan en el organismo fermentos naturales que reduzcan esas bacterias a materia soluble y sobre ellas continúen actuando como actúan sobre aquélla. Ciertó que no existen en la misma medida en que estarán después, pero no lo es menos que el organismo ya cuenta en este primer momento con defensas naturales. De ellas os he hablado anteriormente al referiros cómo fueron descubiertos en los leucocitos, en el suero, como puede acrecentarse su contenido activando la plasmolisis por medio de las inyecciones salinas, cómo pueden obtenerse *in vitro* directamente de los tejidos por medio de su maceración o de su prensado. Esos fermentos son de la misma naturaleza que los que estudiamos en la inmunidad adquirida; entre unos y otros media una diferencia de grado y una especialización por parte de éstos que no poseen los primeros. Ya volveremos luego sobre este asunto. Limitémonos ahora a hacer constar que el organismo cuenta nativa o fisiológicamente con fermentos naturales que atacan al antígeno y lo transforman en estado de nutrimento bien que en débiles proporciones comparativamente con las que pueden alcanzar después. Supuesto el hecho, ya estamos en condiciones de comprender cómo la toxina o el antígeno bacterico es transformado en materia asimilable e incorporado a los plasmas fijos o movilizado, siquiera sea en cantidades mínimas. Anabolizada como propia esta substancia oriunda del mundo exterior, con ella es modificada la composición del plasma y su función zimótica. Los fermentos que elabora ya no serán como eran antes; en algo se habrán modificado y como la condición determinante de esta modificación procede originariamente de la naturaleza química del antígeno, de ahí que se especialicen en este sentido. Repetamos espaciadamente y de una manera progresiva las inyecciones parenterales del mismo antígeno y a medida que los plasmas libres o fijos incorporen mayor cantidad de substancia específica, que Ehrlich denomina *amboceptor*; Bordet, *sensibilavriz*; Melchinkoff *fixador*, su aptitud funcional para la autoelaboración de fermentos específicos se reforzará lentamente y así es como el tejido los verterá al medio interno y los humores acusarán de una manera cada vez más pronunciada una propiedad electiva sobre una determinada substancia de que antes carecían. El organismo poseerá entonces una más enérgica aptitud digestiva sobre determinados cuerpos bactericos, una mayor energía antitóxica sobre sus productos o toxinas facilitando así la transformación en nu-

trimento de una mayor cantidad de esas toxinas y consecutivamente el incremento nutritivo. De ese círculo fisiológico resultan los procesos de la inmunidad adquirida. Ahora ya no cabe preguntar como la célula adapta la cualidad y la cantidad de sus fermentos a la naturaleza y cantidad de la substancia heteróloga. No es que el antígeno la estimule de una manera misteriosa; no es que modifique las propiedades de sus jugos zimóticos de una manera intencional para adaptarlos a cuerpos extraños y hacerlos inofensivos; es que con esos cuerpos extraños, convenientemente preparados, ha recompuesto su propia substancia y así es como bajo la acción de los nuevos fermentos que elabora se establecen afinidades electivas con los materiales de que originariamente procede. La *suprema ratio* de cuanto sucede en la inmunidad adquirida, estriba en la anabolía de la materia inmunógena. En la teoría de Ehrlich el concepto del amboceptor es la idea clave de todas las explicaciones posibles, pues en todas ellas se presupone como su elemento básico y es natural que así sea ya que inmunizarse con una substancia no es en suma más que haber adquirido la facultad de nutrirse con ella. Mas ¿cómo llega el organismo a asimilarla o transformarla en propia? ¿Fijándola directamente como supone Ehrlich o bien preparándola mediante su digestión previa como supone Abderhalden? Este es el verdadero problema de la inmunidad adquirida.

VII

SUMARIO: *Bacteriolisinas naturales y específicas.*—Las bacteriolisinas específicas según Ehrlich. —Identidad de la alexina con las bacteriolisinas naturales.—Necesidad de vincular su producción de la *zymogemia celular.*—Defensas locales de los protoplasmas diferenciados.—Reforzamiento de estas defensas en la boca y conducto gastro intestinal. —Reforzamiento de estas defensas locales en el aparato respiratorio.—Prenoción empírica de las defensas orgánicas.—No se explican estas defensas ni por la acción bactericida de los humores ni por la acción fagocitaria.—Teoría de los fermentos defensivos.—Teoría de la adaptación de los fermentos digestivos a la naturaleza y cantidad de los alimentos que digieren.—Cómo se plantean el problema de la adaptación de los fermentos, el químico, el fisiólogo y el inmunólogo.—La adaptación del fermento defensivo a una especie saprofítica, a una especie patógena o a una toxina es idéntica a la de los fermentos digestivos.—La condición determinante del reforzamiento del fermento reside en la incorporación de la substancia específica.—Esa substancia no es un anticuerpo.—Concepto de las bacteriolisinas específicas.—Examen de la teoría de Ehrlich y la teoría de Bordet respecto de su naturaleza.—Cómo se interpreta y cómo debe interpretarse el fenómeno de la reactivación de los sueros.—Resumen.

Incorporada a los plasmas la substancia inmunógena libera al medio interno fermentos que atacan la materia heteróloga de que proceden, fermentos a los que damos el nombre de *bacteriolisinas específicas*; mas supuesto que la substancia específica no haya sido incorporada, tal como sucede en los procesos que estatuyen la inmunidad adquirida, también los plasmas liberan fermentos que atacan indiferenciadamente toda clase de bacterias y sus productos, a los que damos el nombre de *bacteriolisinas naturales*.

Por su acepción etimológica debemos entender por bacteriolisina todo fermento digestivo de bacterias. En este sentido la alexina de Buchner debe ser considerada como tal; mas contra la lógica y el buen sentido se reserva la palabra bacteriolisina para las que son específicas y siguen llamándose alexinas a las naturales, designándose con nombres distintos una misma y sola cosa. La anomalía sería inexplicable si no se inspirase en prejuicios de escuela.

Al comprobar que el suero normal ejerce sobre las bacterias que le emulsionamos una acción lítica, de la observación sacamos la conclusión de que en este suero existen fermentos bacteriolíticos; al comprobar que el exudado peritoneal de los cobayos inmunizados con el vibrión colérico inmoviliza instantáneamente estos gérmenes, los agrupa, los transforma en gránulos y acaba rápidamente por disolverlos, parece que es lógico creer que en este exudado existen también fermentos bacteriolíticos análogos a los que observamos en el suero, bien que mucho más enérgicos que aquéllos y de acción específica para una determinada especie.

Ese modo de interpretar los hechos, tan ajustado a la observación objetiva, resulta incomprendible cuando, más que de esta observación, nos preocupamos de adaptarlos a la teoría que llevamos preconcebida. Ehrlich no concibe que la digestión de los cuerpos inmunógenos sea una condición previa de su incorporación; opina, según hemos visto, que suministran directamente a los receptores celulares las moléculas alimenticias, y ya una vez fijada, el acto químico o nutritivo crea el anticuerpo, la substancia específica, el amboceptor. A partir de esta idea, cuando la observación nos pone de manifiesto luego que los humores poseen una potencia bacteriolítica específica de que antes carecían, el hecho es explicado de la siguiente manera: los amboceptores libres en los humores son por un lado ávi-

dos de alexina y por otro lado son afines con el antígeno y de ahí que aquella actúe sobre éste con mayor energía de cómo lo hacía antes cuando faltaba ese cuerpo intermediario que desempeña el papel de acumulador. Así explicadas las cosas, una zymasa, como la alexina, que no tiene carácter específico, determina efectos que lo parecen al intensificar su acción sobre la substancia que tiene la propiedad de fijarla.

El concepto que nos formamos de las bacteriolisinas específicas según que las consideramos como fermentos reforzados por su adaptación a un determinado antígeno o según que las consideremos como el efecto de la alexina al intensificar su acción sobre el amboceptor, es, según se ve, completamente distinto. Ehrlich no ve en el exudado peritoneal que determina la fusión del vibrión colérico, en el suero hemolítico, en los humores citolíticos, fermentos que han especializado su acción sobre substancias determinadas a medida que su potencia aumentó al digerirlas progresivamente en cantidades mayores; ve, por el contrario, la acción de un fermento uniforme o indiferenciado ya preexistente que desarrolla sus efectos sobre una substancia dada con mayor intensidad por tener la propiedad de fijarlo. Aquí lo específico no es el fermento, es el amboceptor.

El concepto de las bacteriolisinas específicas formulado *a priori* por Ehrlich es inaceptable. Cronológicamente no se concibe que los cuerpos inmunizantes puedan ser integrados en los plasmas como substancia propia sin que previamente hayan sido objeto de una preparación que haya preestablecido entre aquellos y éstos afinidades que nativamente no existen. El desconocimiento de ese hecho fundamental indujo a Ehrlich a tomar las cosas al revés de como son. No es posible que una bacteria pueda inmunizar sin que previamente haya sido reducida a materia soluble, ni es posible que esa materia soluble pueda ser incorporada como propia mientras no haya dejado de ser lo que era en el mundo exterior. Esa transformación presupone la existencia de fermentos transformadores. Suprimamos esa transformación previa, y ya no se comprende cómo la célula pueda nutrirse por faltarle el nutrimento. El estudio de los agentes transformadores de los materiales heterólogos importados al seno del organismo que elaboran el nutrimento se presupone al estudio de los productos que resultan de la nutrición, de la misma manera que el estudio de las digestiones gastrointestinales que transforman la masa alimenticia se presupone al de su absorción ulterior. De otra manera se perturba la natural sucesión de los fenómenos y en vez de filiarlos unos de otros a manera de una progenie que nos explique ordenadamente su sucesión y encadenamiento, los abstraemos de la realidad vinculándolos de concepciones personales.

Es un hecho que en los humores existen zymasas bacteriolíticas en estado natural. Si el medio interno se extrae del seno del organismo y se coagula, de la masa sólida se escinde una parte líquida a la que llamamos suero y en ese suero las comprobamos. Cuando en él se descubrieron nadie se preguntó cuál era su naturaleza ni cuál era su origen; se consignó el hecho sin inquirir si el suero era bactericida a manera de los antisépticos o bacteriolítico a manera de los fermentos; sin inquirir tampoco si esas propiedades eran nativas en el suero o eran debidas a las funciones celulares. Fue Metchnikoff el primero que precisó su naturaleza al vincular su producción de un determinado elemento celular. Al atribuirles Ehrlich un origen pluricelular se abstuvo de investigar cómo y de qué manera las células comunicaban a los humores esas funciones defensivas; limitóse a referir su nacimiento a *la virtud* de ciertos receptores, sin pasar más allá. De ahí que de entonces acá en las zymasas bacteriolíticas, que han seguido denominándose alexinas, no se haya visto más que un medio de depuración de los humores salvaguardando las células del acceso de los gérmenes. Así se ha consolidado y generalizado la creencia de que la alexina, como su nombre indica, es una substancia protectora, uniformemente repartida, con tasa quizá invariable como la de la sal o la glucosa, que, por destruir los gérmenes, preserva de la infección a los elementos celulares.

Así es el hecho aceptado tal como el experimento lo impone; mas cuando tratamos de pasar más allá; preguntándonos por los antecedentes o causas próximas que lo determinan, relacionamos las propiedades zymóticas de los humores con las funciones zymógenas de las células y ya no nos preocupamos entonces de cómo sean en aquéllos, sino de cómo sean producidos los fermentos por éstas, soldando un eslabón de otro eslabón, enlazando un hecho de otro hecho, vinculando un efecto de su causa. Al preguntarnos, pues, no cómo se defienden los humores de los gérmenes que en ellos se insinúan o los invaden, sino cómo se defienden las células por sí mismas, la simple observación nos pone de manifiesto que hay agrupaciones celulares homogéneas dotadas al parecer de mayores resistencias que otras. A pesar de que el germen de la rabia sólo se cultiva en el elemento nervioso; a pesar de que el bacilo del carbunco sintomático tiene sus preferencias por el tejido muscular, todos convenimos en que ante la inmensa mayoría de los gérmenes infectantes el tejido nervioso y el muscular se comportan de una manera muy diferente de cómo se comportan otros, los ganglios linfáticos o los elementos del tejido conjuntivo, por ejemplo. Esas diferencias locales no pueden buenamente ser explicadas por la acción de una alexina uniformemente repartida, ni por ser estas demarcaciones orgánicas más inaccesibles a los gérmenes, ni por la acción fagocitaria; parecen depender de la célula misma. Con-

cretamente muy poco sabemos acerca de este punto; con ser poco, la idea de que los protoplasmas homogéneamente diferenciados no se defienden todos de la misma manera, empíricamente se destaca como una verdad irrecusable. Esas variantes deben vincularse de las energías zymógenas de esos mismos plásmas. Por las experiencias *in vitro* de que os he hablado anteriormente, sabemos que la maceración o el prensado de los tejidos suministran productos solubles dotados de una energía bacteriolítica mayor o menor según sean ellos; sabemos también que *in vivo* esas energías pueden aumentarse activando la plasmolisis por medio de las inyecciones salinas hasta hacer refractario el conejo al carbunco bacteridiano, y con esos datos a la vista, sumados a los que nos pone de manifiesto la observación empírica, es razonable creer que en condiciones fisiológicas el jugo muscular o la sustancia nerviosa, en cuya intimidad se desarrolla un quimismo tan activo, ni en cantidad ni en cualidad crean los mismos fermentos que se crean en el elemento conjuntivo o en el seno de la linfa, y así es como llegamos a sospechar que por ser más activa la producción de fermentos en las partes del organismo en que la energía nutritiva es mayor, se defiende mejor de la invasión microbiana.

Nos parece natural atribuir a la actividad zymógena de las células el cierto grado de inmunidad de que localmente gozan, enlazando así la potencia defensiva de los plásmas homogéneos de sus energías nutritivas. Cuando esa actividad zymógena aumenta por estímulos del medio a que se abren las células, las defensas de estas células se acrecientan poderosamente. Los epitelios que tapizan la boca o el intestino viven en contacto inmediato de masas bacterianas, de cuyas agresiones se defienden de una manera admirable y sorprendente. Estas defensas no pueden razonablemente explicarse ni por la acción de la alexina humoral, ni por la acción fagocitaria, ni por el concurso de uno y otro factor: indudablemente dependen de condiciones propias de los elementos celulares adquiridas mediante su adaptación funcional al medio en que viven. De la misma manera que con la inyección de varias razas de estreptococos se obtiene un suero polivalente que refuerza su potencia digestiva contra todos ellos, así esos epitelios, en presencia de los múltiples antígenos que los estimulan, crean fermentos que se adaptan a la naturaleza química de sus agresiones. Esa adaptación es adquirida. Hace notar Abderhalden que los fermentos digestivos han de adaptarse suavemente a la leche materna, al régimen mixto y más tarde al régimen ordinario, porque los epitelios que los elaboran tal como son al excluirse del útero y abrirse al medio externo no elaboran fermentos idóneos para cada una de esta serie de substancias heterogéneas ante las que sucesivamente se encuentran. Lo que se dice de las substancias alimenticias cabe aplicarlo igualmente a las especies bacterianas. La sensibilidad de la mucosa gastrointestinal durante el régimen lácteo a la ingerencia de microbios ajenos a la escasa flora a la que está adaptada, exige serios cuidados de todo el mundo, bien conocidos; su adaptación es lenta, como lenta resulta la elaboración de un suero curativo, y ya una vez adquirida la aptitud de crear fermentos que actúan sobre esa pluralidad de antígenos microbianos, se inmuniza contra su acción localmente. Los cirujanos, en las operaciones de la boca o en las resecciones y suturas intestinales confían más en esas inmunidades locales que en una asepsis prácticamente imposible; ellos saben bien que en esas superficies cruentas los gérmenes se implantan y proliferan con dificultad por estar dotados de mayores resistencias defensivas. Compárense al efecto esas defensas locales con las que ofrece el peritoneo al simple contacto de una dilución extrema de los mismos gérmenes que esas mucosas soportan impunemente y se juzgará de la diferencia que media entre un tejido adaptado por procedimientos naturales a un medio que es un albañal y otro tejido que funciona en un medio naturalmente aséptico.

Otro ejemplo fehaciente de mayor resistencia local a determinados gérmenes la hallamos en el aparato respiratorio. Es sabido que el estafilococo piógeno, el estreptococo, el pneumococo, suelen ser huéspedes habituales de la boca o vías respiratorias; su comensalismo es compartido con cuantos gérmenes del aire aspiramos, ya que por Thyndall sabemos que no espiramos ninguno. Son indudablemente los antígenos microbianos los que han dado lugar al reforzamiento local de los fermentos defensivos de esos territorios orgánicos; ellos regulan sus defensas según las agresiones a las que se han adaptado, existiendo un cierto estado de equilibrio entre unas y otras al que denominamos normalidad o salud. Si un accidente modifica el funcionalismo celular productor de estos fermentos, la infección es favorecida. Basta una depresión moral para que haga presa en las amígdalas el estreptococo que se alojaba en sus criptas impotente; basta una impresión brusca de frío o un traumatismo para que el pneumococo, que vegetaba penosamente en los exudados bronquiales, se reavive y la neumonía estalle. La mayor resistencia del aparato respiratorio a los gérmenes que en él penetran nos parece evidente. Imaginemos que su acceso es libre a las cavidades articulares, al espacio cerrado de las membranas serosas, al riñón, al páncreas, y difícilmente concebimos que no se infecten por la óptima razón de que sus fermentos defensivos no han sido aquí como allí reforzados contra estos antígenos y no lo han sido precisamente porque no tuvieron necesidad de luchar con ellos. Figuraos al efecto que un individuo desde su nacimiento no hubiese respirado más que aire filtrado o purificado por el calor, o que en la cavidad buco-gastro-intestinal no hubiese penetrado ningún germen (y esto último se ha hecho con huevos de gallina empollados y sus pollos a los que se alimentó asépticamente) y ya no nos

explicamos que esos territorios orgánicos dispongan de las mismas resistencias con que actualmente cuentan. Como el que teme las corrientes de aire o las impresiones del frío no puede luego defenderse contra su acción, así las vías respiratorias asépticas no se comportarían ante sus comensales habituales de la misma manera que se comportan ahora.

Podríamos multiplicar los ejemplos de ese tenor espigando en la clínica que los ofrece abundantes; pero por este camino nos saldríamos de nuestro terreno. Basta con lo apuntado para sospechar con fundamento que en la inmunidad natural no todo queda concluso y explicado con patentizar las propiedades bactericidas del suero o con describir las presas fagocitarias. Divorciados viven de este criterio cuantos creen (y son todos los clínicos dignos de este nombre) que existen predisposiciones a contraer ciertas infecciones; que en igualdad de condiciones externas de contagio hay individuos en quienes prende con facilidad extremada, otros que resisten más, otros que se muestran refractarios; que hay tuberculosos cuyas defensas se acrecientan con sólo reforzar su tono nutritivo; que hay operados cuyas superficies cruentas se infectan a pesar de la asepsia y los hay que no se infectan sin ella; que un mismo contagio determina en unos una infección grave y en otros benigna; que el pronóstico de una infección se funda, más o menos conjeturalmente, en las energías defensivas del sujeto, energías que concretamente no se sabe en qué consisten, pero que se sabe que existen con inquebrantable certidumbre y se valoran por ciertos signos externos, sumas de hechos, acumulados por una observación secular, en los que todo el mundo cree y la investigación no trata de explicar. El concepto que lleva formulado *in mente* el clínico de las defensas orgánicas y el concepto que de ellas ha formulado la investigación actual, están en manifiesto desacuerdo; unos y otros hablan de hechos y cosas distintas cuando hablan de estas defensas. En lo que menos piensa el clínico cuando prejuzga la fácil implantación del germen fímico en los pulmones del cliente que examina, es en las virtudes de sus humores y en si sus fagocitos son más o menos activos; valora sus defensas desde un punto de vista muy otro de quienes piensan que emanan de los humores o de los fagocitos. Cierto que no le es dable concretar la naturaleza de las fuerzas defensivas; pero con desconocer la naturaleza de esas resistencias y el mecanismo de su acción, las reconoce por ciertos signos externos, las justiprecia como un más o un menos y en sus juicios no yerra por inspirarse en la observación de una clase de hechos que la investigación no ha reducido a condiciones experimentales.

Bajo la inspiración de una preñoción que responde a una masa de observaciones invariablemente repetidas, la medicina tradicional da por supuesto, como una verdad axiomática, que el organismo dispone de un caudal de energías defensivas ante los gérmenes que le asedian, que unas veces se atenúan y otras se vigorizan, bajo la influencia del medio ambiente, por procesos del orden exclusivamente fisiológico. En la vida práctica todo el mundo reconoce, por ejemplo, que las energías defensivas de un candidato a la tuberculosis se refuerzan cuando mejora su nutrición. Así se sabe porque así se ha visto. ¿En qué consisten esas defensas que se han reforzado? ¿Mediante qué mecanismo ha conseguido este individuo un grado mayor de inmunidad del que tenía?

La investigación no esclarece estas cuestiones y cuantas cabe formular por el estilo, ni aspira a buscar la clave que pueda explicarlas. Como si la inmunidad que estudia fuese una cosa distinta de esa inmunidad real y tangible que tenemos a la vista, empieza por fijar *a priori* el concepto que de ella debemos formarnos. Al efecto, la divide en dos clases: inmunidad natural e inmunidad adquirida. La primera resulta de ciertas y determinadas virtudes germicidas que se conocen en los humores y en los leucocitos; si en otras partes fueren descubiertas propiedades semejantes también se las consideraría como medios de defensa naturales. La segunda nace de la nutrición por los cuerpos inmunógenos. Entre una y otra establece una diferencia radical. Con una, la naturaleza nos ha dotado de medios que dificultan el acceso de los gérmenes; con la otra se crean anticuerpos que desvirtúan su toxicidad al par que por fijar la alexina contribuyen más poderosamente al exterminio de aquéllos.

Con concebir la inmunidad natural como el simple resultado de una acción bactericida no nos explicamos, ni tratamos de hacerlo, lo que más nos interesa saber: cuándo y cómo se acentúa esa acción, cuándo y cómo se atenúa o queda estacionaria. Necesitamos conocer el mecanismo de esa acción para saber a qué atenernos respecto los casos en que esa acción se refuerza o se debilita, y ese mecanismo precisamente, verdadero nudo de la cuestión, es el que la investigación no se propone explorar. Los efectos que de este mecanismo resultan son apreciados y valorados por cuantos los observan y de ahí que estos observadores tengan de las fuerzas defensivas del organismo, en estado natural un concepto más elevado y completo, con ser puramente empírico, del que tienen los que se limitan a comprobar experimentalmente la acción germicida de los humores o de los leucocitos.

Cuando concebimos la inmunidad adquirida como el mero resultado de la neoformación de anticuerpos inmunizantes no acertamos a explicarnos muchas cosas que son verdad. Ante el buen sentido resulta indiscutible, por ejemplo, que el epitelio intestinal se inmuniza contra los gérmenes con los que convive. Esto no será una verdad experimental pero es una verdad. ¿Como se refuerzan las energías defensivas de estos epitelios? A esta pregunta no sabemos qué contestar, como no sabíamos qué

contestar antes a la pregunta de cómo es que las energías defensivas del candidato a la tuberculosis aumentan con la mejora de su coeficiente nutritivo.

Por otra parte: la inmunidad provocada con la inyección parenteral de antígenos bactericos, es determinada en el sujeto del experimento por nutrirse con ellos. En este punto, todo el mundo está de acuerdo. ¿Mas cómo se nutre con ellos? Al debatir esta cuestión demostramos que es inadmisibile que la materia inmunógena fuese directamente fijada en los receptores celulares, que tampoco lo es que de su incorporación nazcan anticuerpos inmunizantes. La materia inmunógena para ser incorporada ha de sufrir, bajo la acción de los fermentos digestivos, las mismas transformaciones que sufren los hidratos de carbono, proteicos o grasas de que se compone la alimentación ordinaria. Esas transformaciones no son iniciadas desde el tubo digestivo por ser administradas por la vía parenteral, pero el resultado final es el mismo. En el seno del organismo tienen lugar la suma de reacciones que precisan para que los hidratos de carbono, grasas y albúminas que integran la composición de las bacterias se presenten con la misma forma que los procedentes del tubo intestinal. De no ser así, ni serían anabolizables ni podría establecerse recambio alguno entre los elementos vivos y la materia importada. No existe, pues, una materia especial que podamos considerar como inmunógena; sólo existe una materia alimenticia transformada en nutrimento cuando es reducida a una forma química invariable y constante, sea suministrada por la vía parentérica lo sea por la vía intestinal. Por ser así no cabe sostener que la nutrición por los cuerpos inmunógenos da lugar a la neoformación de anticuerpos; que son los que realmente inmunizan; los anticuerpos son una quimera y no una verdad axiomática como se supone. Como la inyección parenteral de una determinada albúmina no da lugar a la neoformación de una antialbúmina específica, así la de los productos solubles del bacilo diftérico no da lugar a la formación de una substancia nueva que los neutralice. Aquella albúmina y esos productos no son anabolizables mientras no hayan sido reducidos al mismo estado y a la misma forma que tendrían si hubiesen ingresado por la vía intestinal. Pensar de otra manera es creer que hay dos modos de nutrirse: uno que inmuniza por crear anticuerpos de defensa y otro que suministra los materiales con que ha de reponerse el desgaste orgánico.

No nos inmunizan los anticuerpos, pero lo cierto es que nos inmuniza la nutrición cuando es alimentada por cuerpos inmunógenos. Estos cuerpos serán aptos para el recambio y anabolizables cuando hayan sido reducidos por la digestión al mismo ser y estado de los demás cuerpos alimenticios; algo tendrán, sin embargo, de específico y peculiar, cuando de su incorporación nace el estado refractario o cuando menos un aumento ostensible de las defensas. ¿Cómo, pues, la nutrición alimentada por ciertas y determinadas substancias nos inmuniza contra ellas? He aquí el problema de la inmunidad adquirida. Mas el problema de la inmunidad adquirida no debe divorciarse del de la inmunidad natural, como si fuesen dos cuestiones que deben estudiarse separadamente. La primera presupone la actividad zymógena de las células transformadora del antígeno en nutrimento; la segunda también supone la actividad zymógena que defiende las células desde sí mismas tal como ocurre en el epitelio intestinal o en los tejidos cuyas energías defensivas quizá puedan graduarse por sus coeficientes nutritivos; de esas fuentes celulares nacen las bacteriolisinas que hallamos luego diluídas en los humores. Esa comunidad de origen de los fermentos defensivos naturales, reforzados en la inmunidad adquirida, nos indica claramente que esta última y la inmunidad natural depende de una misma condición fisiológica: la función zymógena, de las células. ¿En qué consiste esta función? He aquí el capítulo de Fisiología general que debe preceder, siquiera sea brevisima y compendiadamente, al estudio de la inmunidad.

La nutrición del elemento vivo o del biógeno, llamémosle célula o molécula, concibámoslo fijo en el espacio o móvil en los humores circulantes, viene condicionada siempre, conforme hemos indicado repetidamente por tratarse de un hecho fundamental, de la preparación de los materiales que han de suministrar la materia anabolizable o los elementos de recambio. Esa preparación es la obra de los fermentos, Mas que una substancia, un fermento es una acción. La mecánica que la impulsa nos es desconocida, pero se nos delata su presencia por los efectos que produce en la materia sobre que actúa, bien así como conocemos una fuerza por el movimiento que determina.

La célula agotaría sus propios materiales si el medio en que vive no le suministrase otros con que reponerlos; mas la célula agotaría también los materiales asimilables del medio en que vive si a ese medio no fuesen acarreados por la vía parentérica o portal nuevos materiales que pueden no ser asimilables, en cuyo caso o son indiferentes o son nocivos. En uno u otro estado no pueden compensarle las pérdidas que experimenta con su metabolismo interior y a ese estado de la materia importada al medio interno es a lo que llamamos *estado heterólogo*. La albúmina, la grasa, la materia hidrocarbonada, procedentes del reino animal o vegetal, no son fundamentalmente distintas de las que integran la célula, ya que integraron la composición de otras; mas por su estado heterólogo no pueden pasar a formar parte de ellas mientras de *extrañas* no sean transformadas en *propias*. En el seno del organismo pasa lo mismo. Los productos elaborados por un protoplasma homogéneo son productos heterólogos

para otro protoplasma diferenciado del primero. Pues bien: en presencia de la materia heteróloga la célula no reacciona de una manera autóctona o *esponle sua*: obedece a un estímulo y ese estímulo es *cualitativo*, es decir, propio de la naturaleza de la substancia de que emana. Y aquí empieza la función zymógena a desarrollar sus efectos. Es ley de vida del elemento celular que reaccione bajo el estímulo creando desde sí misma una substancia dotada de una acción tal que modifique la composición de la materia heteróloga de conformidad con sus necesidades tróficas, y así es como lo tóxico pasa a ser inofensivo, se establecen afinidades con lo indiferente y se transforma en asimilable lo que no lo era. Inyectamos a un organismo substancias amiláceas y en seguida aparecen las amilasas; inyectamos grasas y aparecen lipasas, proteicos y aparecen los fermentos proteolíticos que presiden a su desintegración seriada; mas esos fermentos no son genéricos, no desarrollan siempre la misma acción sobre sus substancias predilectas como se creyó en otro tiempo; esos fermentos son acciones mediante las cuales la substancia extraña es transformada en propia. La grasa humana es fundamentalmente idéntica a la de los glóbulos de la leche o a la de los aceites vegetales, y a pesar de esto estas no pueden pasar a formar parte de aquélla sin que previamente hayan sido *humanizadas*, ya modificando su configuración molecular, ya eliminando lo que en ellas sobre para serlo, ya desintegrándola y volviendo luego a reconstituir los fragmentos. No creáis, señores, que estos procesos sean siquiera comunes a todas las leches. La grasa de la leche de cabra no es la misma grasa que la de la vaca, ni la de una y otra son como la de la mujer, y si las inyectáis por la vía parentérica, para su digestión precisa que las acciones lipásicas se ejerzan diferencialmente sobre cada una de ellas según cualitativamente las diferencias que las separan. En verdad que si lo miramos bien reconoceremos que si un fermento es una acción que se ejerce por medio de la substancia que la célula vierte desde sí misma sobre la grasa heteróloga que la estimula, la célula crea tantas acciones distintas cuantos sean los estímulos que recibe de las grasas heterólogas. A todas ellas las llamamos lipásicas, por cuanto ejercen su acción sobre una substancia fundamentalmente idéntica dentro la infinita variedad de matices con que se presenta. La perfecta adaptación del fermento a cada uno de esos matices constituye lo que se denomina *adaptación cualitativa del fermento*.

La adaptación cualitativa de los fermentos lipásicos a las variedades de la grasa es igualmente aplicable a toda clase de fermentos. Basta que un almidón o una substancia proteica tenga un origen distinto de otro, para que estimulen de una manera distinta la actividad zymógena de las células y se crean fermentos amiláceos o proteolíticos perfectamente adaptados a sus cualidades diferenciales. Bajo este aspecto son infinitos en número los fermentos, porque como desconocemos en qué consiste su acción venimos obligados a juzgar de ella por los efectos que determina en las diversas substancias sobre que actúa. Pasa con los fermentos lo que con la luz al reflejarse sobre los objetos: en cada uno de ellos determina un color distinto de los demás a pesar de ser una sola forma de movimiento, la propia de la luz, la que surte tan variados efectos. Si conociéramos los fermentos por su acción y no por sus efectos, su pluralidad sería simplificada; mas ese ideal no se divisa en nuestros horizontes visuales.

La adaptación de los fermentos defensivos a los materiales heterólogos de que acabo de hablaros es de la misma naturaleza que la de los fermentos digestivos a los alimentos; el mecanismo fisiológico de unos y otros es fundamentalmente idéntico. Como quiera, sin embargo, que no pueda experimentarse con los primeros con la facilidad con que puede hacerse con los segundos, para penetrarnos cumplidamente de lo que significan las palabras «adaptación del fermento», verdadera clave explicativa de los procesos de que resulta la inmunidad adquirida, describiremos, siquiera sea en sus grandes líneas, la adaptación de los fermentos digestivos.

Todos sabéis que el problema de las adaptaciones está a la orden del día en la ciencia contemporánea; gran parte de la investigación fisiológica le viene consagrada. Planteado por E. Cyon respecto a las adaptaciones cardio-vasculares y luego por J. Pawlow respecto al trabajo de las glándulas digestivas, se abrió con ello una vía a la investigación tan fecunda como la abierta por Claudio Bernard a mediados del próximo pasado siglo con el descubrimiento de la glucogenia hepática.

Desde los tiempos de Spallanzani se venía creyendo que el jugo gástrico (tomando esta secreción como tipo de comparación al que podemos referirnos al estudiar los fermentos que crean la inmunidad) ejercía una acción genérica o uniforme sobre los materiales proteicos que digería, como si su objeto no fuere otro que el de reducirlos a materia soluble. J. Pawlow fué el primero en demostrar que esa acción es cualitativamente diferenciada según sea la naturaleza del cuerpo sobre que actúa. Ante la carne o el gluten, la fibrina o la gelatina, las glandulillas pepsígenas vierten jugos cuyas cualidades varían, como si no existiese una pepsina sino una pluralidad de acciones pépsicas perfectamente adaptadas a las variedades químicas de los productos sobre que actúan. A más de cualitativa, esta adaptación es cuantitativa, regulándose la secreción por la masa ingerida.

A primera vista parece que el mecanismo de esta adaptación está preestablecido nativamente. Anatómicamente así es; funcionalmente no sucede así. El estómago del recién nacido que digiere las

primeras tetadas no está en condiciones de digerir la misma cantidad de leche que sin esfuerzo digerirá al cabo de uno o dos meses: le es forzoso adaptarse.

Sabemos que la sensibilidad secretoria de la mucosa gástrica sólo reacciona ante la acción química del producto ingerido permaneciendo indiferente a las excitaciones químicas de otra índole, a las mecánicas y a las físicas. Así diferencia un producto de otro con acuidad tan específica como la sensibilidad óptica los colores o la sensibilidad acústica las cualidades del sonido. La acción centrífuga que a esta acción centripeta responde excita a la glandulilla de *cierto modo*; más la glandulilla, obedeciendo al estímulo, no puede, de buenas a primeras, dar de sí más producto que el que elaboró durante el largo sueño de que es ahora despertada. Su secreción es, pues, inicialmente inadaptada a las gotas de leche que ha recibido el estómago. Con repetirse las mismas excitaciones la glándula trabaja más y bajo la influencia de las excitaciones específicas que recibe trabaja más *de cierta manera* y así es como su secreción empieza a responder a la naturaleza química del producto ingerido. Como los hechos que se suceden de una manera invariable y constante se enlazan unos de otros como los eslabones de una cadena, de ese mayor trabajo de la glandulilla resulta un consumo mayor de la propia substancia con la que elabora el producto que segrega y de ahí la necesidad de reponer sus pérdidas incorporando del medio aquellas que más consume. Más el medio en que viven los elementos secretorios, y los plasmas en general, se compone de substancias de muy distinta procedencia en la vida intrauterina y en la vida libre. En la primera es provisto por la madre a beneficio de la circulación placentaria; en la segunda debe serlo por el régimen lácteo. Claro está que lo mismo en uno que en otro caso la composición de dicho medio será fundamentalmente idéntica, ya que las albúminas, los hidratos de carbono y las grasas procedentes de la madre, para constituirse en nutrimento, han de aceptar la misma forma a que han de ser reducidas la caseína; la lactosa y los glóbulos de grasa procedentes de la leche; mas esta condición indispensable para que la nutrición pueda efectuarse, no invalida el hecho de que esos principios básicos de que se compone el nutrimento en un caso proceden de la madre y en otro del régimen lácteo, razón por la cual tienen algo de específico que los diferencia. De ahí resulta que cuando los fondos de saco glandulares extraen de su medio los materiales de que necesitan para reintegrar su gasto, se encuentran con que poco a poco ese medio se ha modificado con la importación de materiales de distintas procedencias que los que la fueron acarreados durante la vida intrauterina; con ellos ha de compensar sus pérdidas y eso predetermina una modificación en la composición del plasma, no en el sentido de que esta composición cambie químicamente, sino en el sentido de que se reconstituya específicamente con principios procedentes de otro origen. Ahora bien: como la naturaleza del fermento depende de la naturaleza del plasma que lo elabora, se comprende que se establezca así una relación cualitativa entre el fermento y la leche ingerida, ya que originariamente es esta misma leche la que ha modificado la naturaleza del plasma que lo elabora. Esa orientación nutritiva no le viene impuesta al elemento secretor por la influencia nerviosa sino por la modificación del medio en que vive; la acción nerviosa no desempeña en este punto otro papel que el de intermediario entre la acción periférica del alimento, químicamente diferenciada, y la reacción secretoria; la adaptación del fermento depende exclusivamente de la modificación específica del plasma. A la pregunta, pues, de cómo se adapta el fermento al producto lácteo, efectuándose en estas nuevas condiciones la digestión con mayor perfección y rapidez de cómo se hacía antes, cabe contestar que así sucede por ser originalmente ese producto mismo el que pasa a formar parte del plasma elaborador del fermento. Nada tiene, pues, de maravilloso, que el niño que digería de recién nacido lentamente la cortísima ración de leche que se asignaba, al cabo de uno o dos meses la digiera sin esfuerzo en cantidades mayores. Los fenómenos de que esta adaptación es un resultado, se han sucedido unos a otros cronológicamente dentro un círculo cerrado, poniéndose los primeros como la condición determinante de los segundos; esa sucesión invariable constituye el mecanismo fisiológico que nos explica el hecho de una manera sencilla y natural.

Tal como concebimos la modificación del medio y la consiguiente modificación específica del elemento celular bajo el régimen lácteo, concebimos también que ese medio sea modificado cuando una leche es substituída por otra y se engendra una nueva adaptación. Cuando el niño deja de ser amamantado por su madre y lo es con leche de vaca, más o menos *maternizada*, la digestión gástrica; inadaptada de buenas a primeras, acaba por adaptarse a medida que al medio interno le son suministrados los mismos productos que anteriormente, bien que su naturaleza sea distinta por ser de otra procedencia. La reintegración plasmática, con ser fundamentalmente la misma que anteriormente, se efectúa ahora con otra substancia reductible por el análisis a los mismos componentes de la leche materna, sin que esto sea óbice para que difieran una de otra sólo por proceder de dos fuentes diferentes; y como el fermento elaborado por el plasma no responde a lo que en ellas haya de común sino a lo que en cada una de ellas haya de particular, de ahí que se adapte a la leche de vaca tal como se había adaptado a la materna.

Fijemos ahora la atención, señores, en que esta segunda adaptación no supone necesariamente la extinción de la primera. Mientras subsista, más o menos atenuada por el tiempo transcurrido, la

integración específica de que resultó, como el niño vuelva a ser amamantado por su madre no se encontrará ante ese antiguo alimento en las mismas condiciones en que se encontró la primera vez; sus glándulas *conocen* ya esta leche. Ya comprenderéis que la palabra *conocer* no se usa aquí en sentido metafísico, como hacen los que, abusando del razonamiento, imaginan que del seno de la materia viva nace el principio creador del pensamiento. Los fisiólogos no van tan lejos. Limitanse modestamente a concebir que en el seno de los plasmas se almacenan sedimentos materiales cuyo potencial energético fué elevado a materia viva y cuando por un estímulo exterior procedente de la materia misma que en otros tiempos fué incorporada es liberada una cierta cantidad de esa potencial perfectamente adaptada a la naturaleza del estímulo, cabe decir que esa materia viva conserva *la memoria* de su origen sin que con ello se prejuzguen cuestiones que están fuera del dominio de la ciencia positiva.

Al instaurarse el régimen mixto; las adaptaciones celulares se complican de una manera extraordinaria y esa complicación sube de punto todavía cuando se implanta el complejísimo régimen alimenticio de la vida ordinaria. Sean las que fueren, todas son elementalmente reductibles al mismo mecanismo. La adaptación del fermento a la substancia extraña siempre presupone su incorporación al plasma bajo una forma propia. La digestión gástrica, la digestión duodenal, más compleja que la primera, se hallan *perfectamente adaptadas en el adulto a toda clase de alimentos* por haber suministrado en otros tiempos alimentos de integración. Los plasmas celulares son como el archivo donde se conserva la filiación de cada una de las substancias de la ingesta. Así se explica que el fermento amilolítico del páncreas, por ejemplo, ante el almidón del arroz o el del trigo se comporte de diferente manera como si de antemano le fueran conocidos uno y otro; así se explica que la esteapsina ante una grasa u otra, que la tripsina ante la albúmina del huevo o la caseína reaccionan de una manera distinta. La pluralidad infinita de reacciones zymóticas que desarrollan los epitelios que revisten el tubo intestinal obedecen a los estímulos del medio a que están abiertos precisamente por haberse nutrido con ellas. De conocer en forma de catálogo las materias del mundo exterior que han pasado a formar parte de los plasmas celulares en general, *a priori* sería posible predecir ante cuáles reaccionarán adaptando sus fermentos a su cualidad y ante cuáles quedarán indiferentes, sólo porque de ellas se guarda con la integración específica la memoria de su naturaleza. No se trata de un prodigio: se trata de un hecho tan natural y reductible a mecanismo como cualquier otro. Al fin y al cabo, señores, la materia plasmática no es más que cierta materia del mundo exterior elevada en cada uno de los actos en que es incorporada a un determinado potencial energético siempre parcialmente liberable.

Acostumbrados a estudiar los principios de composición de los plasmas por lo que tienen de común, independientemente de lo que de específico contengan según sea su procedencia, se nos figura que la albúmina del huevo, de la carne, del vegetal, pierden totalmente lo que entre sí las diferencia según sea su filiación al ser incorporadas y transformarse en albúmina propia; mas observamos luego, al incorporar al seno del organismo una substancia extraña, que la zymogenia celular crea un fermento tan perfectamente adaptado a su naturaleza como *la llave a la cerradura*; según la comparación clásica, y el hecho nos asombra pues no alcanzamos a descubrir qué relación puede haber entre la naturaleza del fermento y la del cuerpo extraño para que así armonicen; observaremos también que los fermentos digestivos se adaptan con tal justeza a la naturaleza del alimento que no parece sino que los elementos secretorios poseen la preintuición de la clase de fermento que ha de segregarse para que la digestión se consuma. El hecho, que es general en la economía, pierde sus tintas misteriosas cuando recordamos que no existen dos albúminas o dos hidratos de carbono en la naturaleza que, a pesar de lo que en ellos es común, no contengan algo específico que los hace inconfundibles y esa diferenciación no se borra cuando pasan a formar parte de un tercer ser vivo, que antes bien en él subsisten como una nueva integración sumada a las preexistentes. Ahora bien: como la elaboración del fermento depende de la naturaleza del plasma, se comprende que ante el estímulo diferenciado ese plasma responda con un fermento adaptado, o idóneo, como dice Abderhalden. No es maravilla que ante el almidón *a* o el almidón *b* el fermento amilolítico se comporte en el duodeno de distinta manera para cada uno de ellos, ni es maravilla que ante la caseína, o la carne el fermento gástrico proceda a dos digestiones distintas, y no lo es porque precisamente de la incorporación del almidón *a* o *b* o de esta caseína o de esta carne a los plasmas secretorios resultaron estas adaptaciones; suprimámoslas y el páncreas y la mucosa gástrica ante esos mismos productos se hallarán con tendencias filogenéticas, nacidas de la constitución misma de los plasmas; a la adaptación, pero en realidad inadaptados; esa adaptación presupone un reforzamiento lento y progresivo de esas tendencias, nacido a su vez de la nutrición por substancias específicas.

La escuela rusa, al estudiar profunda y prolijamente la adaptación de los fermentos digestivos, ha evidenciado eficazmente la armonía existente entre la reacción secretoria y la naturaleza exterior de los alimentos. El hecho demuestra que los elementos nerviosos que ponen en relación la cualidad química del alimento con la reacción glandular son específicas, ya que diferencian una impresión de otra, haciéndose de esta manera extensiva a la sensibilidad secretoria la especificidad que J. Muller descubriera más de medio siglo antes en la sensibilidad externa; el hecho demuestra además que esa

acción refleja se desarrolla dentro un circuito perfectamente cerrado, confirmándose con ello en el terreno fisiológico la tesis incuestionable de la individualidad de la neurona. Mas, dejando a un lado esas consecuencias trascendentales, la escuela rusa, si bien ha demostrado el hecho de la adaptación, no se ha preocupado de investigar el mecanismo químico de que esta adaptación resulta. Dada la autonomía funcional de los elementos anatómicos, tan claramente definida por Cl. Bernad, no es de suponer que los fondos de saco secretorios varían la cualidad del producto segregado bajo la influencia nerviosa sino por condiciones propias del plasma que substancialmente se modifica según sea su nutrición. Claro está que si el elemento nervioso no diferenciase el pan de maíz del de centeno o candeal, la glándula no podría reaccionar adaptadamente; pero no es menos claro que la cualidad del jugo es elaborada por el plasma glandular vertiéndose al exterior bajo la influencia diferenciada del reflejo. De ahí que la adaptación secretoria presupone una adaptación nutritiva preexistente en el elemento secretor, cuestión que la escuela de Pawlów no se ha planteado. Las describimos nosotros aquí, extractándolas de trabajos anteriormente publicados (1) con objeto de que puedan orientarnos para la mejor comprensión del mecanismo de que resulta la inmunidad adquirida.

Ehrlich con su cuantiosa labor experimental, sumada a la de cuantos coadyuvaron en la misma tarea, vino a demostrarnos que los cuerpos inmunógenos inmunizan por que nutren. El hecho es irrefutable. Todo cuerpo inmunizante, sea cual fuere su origen, inmuniza a condición de que sea nutritivamente incorporado como substancia propia. La explicación teórica que de este hecho formula Ehrlich es inadmisibles según hemos tenido ocasión de examinar anteriormente. El progreso de los tiempos ha venido a demostrar con Abderhalden a la cabeza que la introducción de una substancia extraña en el seno del organismo por la vía parenteral daba lugar a la aparición de un fermento que procedía a su digestión inmediata, estableciéndose afinidades entre sus moléculas y las moléculas de la materia viva que nativamente no existen. Una vez demostrado el hecho, la teoría de la nutrición inmunógena expuesta por Ehrlich se desploma. Suponer que existen afinidades nativas donde estas afinidades han de ser preestablecidas por una digestión adecuada, es partir de una hipótesis de todo punto insostenible cuando el descubrimiento de un hecho nuevo lo rectifica; como en esa hipótesis se funda la idea de la neoformación de los anticuerpos inmunizantes, claro está que, una vez demostrada la falsedad de la primera, la concepción de esos anticuerpos resulta imaginaria. No se forman, pues, cuerpos nuevos que neutralicen los antígenos; pero sigue subsistiendo permanentemente la verdad de que esos antígenos son incorporados en los plasmas. No inmunizan de la manera o en la forma que Ehrlich lo concibe, pero sigue siendo absolutamente cierto que inmunizan. ¿Cómo?

Abderhalden demuestra la tesis general de que la inyección parenteral de un cuerpo extraño determina la aparición de un fermento adaptado a la naturaleza de este cuerpo. Su punto de vista respecto de los fermentos defensivos es idéntico al adoptado por Pawlów respecto a los fermentos digestivos. Infiere su existencia de las reacciones químicas que observa en la materia mezclada al plasma, ideando al efecto procedimientos de investigación ingeniosos y delicados que nos permiten explorar lo que parecía inexplorable. Cuando el plasma *in vitro* permanece indiferente ante la materia extraña provoca la aparición del fermento inyectándola al organismo por la vía parenteral y entonces comprueba *in vitro* que ese plasma adquirió propiedades de que antes carecía. Hubo aquí una zymogenia; de la materia viva se desprendió, bajo el estímulo de la materia heteróloga, algo que actúa específicamente sobre ella, hidrolizándola, desintegrándola, modificando su configuración molecular. De nuevo os recordaré el experimento del azúcar de caña, tan sugestivo por su sencillez. El plasma que *in vitro* se mostraba indiferente ante este producto, a las veinticuatro horas de haber sido inyectado al perro, ya contiene un fermento que disocia en dos su molécula. Esa acción zymótica persiste unas dos semanas sin necesidad de renovar las inyecciones; después se extingue y otra vez los plasmas permanecen indiferentes ante el producto extraño. Tal es el punto de vista de Abderhalden. Juzga del fermento por la reacción química que determina; juzga de su especificidad por cuanto esa reacción siempre es dada en la misma forma sobre la misma materia; su afán más ardiente es el de idear o aplicar métodos experimentales que la pongan objetivamente de manifiesto. Bien se le trasluce que estos hechos guardan una conexión íntima con los hechos de la inmunidad, pero las reacciones que experimentan los productos microbianos bajo la acción de los fermentos defensivos no son comprobables objetivamente con sus métodos de investigación por presentarse bajo otras formas, y como no puede buenamente precisar qué desintegración experimenta una toxina o qué modificaciones experimenta la substancia del microbio patógeno bajo la acción de esos fermentos, el problema queda planteado en lontananza como un problema al que se puede llegar y hoy no se alcanza con esos procedimientos tan rigurosos, tan demostrativos y convincentes.

Quando se habla de que el bacilo *a* o el coco *b* contienen una proteína tóxica que determina tales o cuales reacciones en los humores o en los elementos celulares, se concibe bajo formas químicas imagi-

(1) Véanse los capítulos I-II-III y IV de *Les origines de la connaissance*-R. Tarró-Alcanti-Editeur.

narias lo que la observación nos exhibe bajo la forma de reacciones vitales. Hay que tener muy en cuenta el hecho para adquirir la conciencia de lo que realmente sabemos y de lo que realmente ignoramos. Al inyectar, por ejemplo, a un caballo dosis refractas de una substancia tan desconocida como una toxina, no nos es posible apreciar *visualmente* si ese cuerpo se hidrata, hidroliza o se desintegra en fragmentos, porque como no sabemos lo que es no podemos observar lo que pasa en sus componentes. Las reacciones químicas que experimenta bajo la acción del fermento no son apreciables objetivamente hoy por hoy; mas como determina reacciones en la materia viva de una manera inmediata o lejana nos es posible estudiar objetivamente estas reacciones y relacionarlas con ciertas transformaciones de la materia inyectada que concretamente ignoramos en qué consisten. Los efectos inmediatos de la toxina se nos muestran bajo la forma de una agresión local con resonancia más o menos general. Ese cuerpo es químicamente agresivo bajo una forma dada y por esta razón y no por otra lo conceptuamos de composición diferente que la que determina agresiones de distinta forma. No es, pues, el análisis químico sino el reactivo animal quien nos enseña lo que sabemos acerca de su composición. Curadas las primeras agresiones y restablecida la normalidad alterada, al repetir las mismas dosis ya observamos que las reacciones no son las mismas a pesar de ser la misma la substancia agresora y esto nos mueve a estudiar lo que pasa en ese organismo que ante una misma causa responde con tan distintos efectos. Con ello planteamos el problema de la inmunidad en términos ciertamente bien distintos de como el bioquímico se plantea el suyo. Debemos observar las reacciones que acusa la materia viva conexionalmente con las transformaciones que ha experimentado la substancia cuyo ingreso ha dado lugar al desarrollo de este proceso; mas como esas transformaciones nos son directamente desconocidas, debemos concebirlas o conjeturarlas por analogía con lo que pasa con otras que positivamente conocemos. Nosotros no podemos inferir la aparición del fermento de la desintegración como el bioquímico; pero en vista de que la agresión se modifica atenuándose, debemos conjeturar que bajo su influencia sobreviene esa modificación que concretamente no sabemos en qué consiste. No podemos determinar cualitativamente el aumento de estas modificaciones a medida que el animal se inmuniza; pero en vista de que soporta dosis cada vez mayores debemos conjeturar que su causa productora, o sea el fermento, cada vez es más poderoso y capaz de transformar en inofensiva una mayor cantidad de esa substancia inicialmente tan tóxica. Procediendo siempre por analogía, concebiremos la nutrición alimentada con cuerpos inmunógenos bajo la misma forma con que concebimos la nutrición alimentada por materiales proteicos o hidrocarbonados, y si bien es verdad que caminando por esa vía no llegaremos a formular como el fisiólogo una teoría de las combustiones, por ejemplo, determinando cómo y de qué manera la materia viva suministra desde muy lejos los materiales comburentes, no lo es menos que en más modesta esfera llegaremos también a prever cuándo se presentará tal o cual reacción peculiar a la inmunidad o cuándo y cómo dejará de presentarse. Para poder plantear el problema en estos términos necesitamos trasuntar de la fisiología de un lado y de la bioquímica de otro, algunos principios y algunos conocimientos previos sin los cuales resultaría, más que insoluble, incomprensible, y esta es la razón de que hayamos examinado la naturaleza de los fermentos defensivos y la naturaleza de la adaptación de los fermentos digestivos, aun cuando directamente estas cuestiones no sean pertinentes de la inmunidad.

Nos precisa ante todo, al entrar en el verdadero fondo de la cuestión, examinar como los microbios pueden ser transformados en nutrimento. Empezaremos por examinar cómo una especie inofensiva se convierte en materia alimenticia y lo que sucede después, por presentarse así la cuestión más simplificada.

Con la inyección parenteral de un cultivo saprofito observamos que los fermentos bacteriolíticos de los humores atacan los cuerpos bacterianos haciéndolos solubles de una manera análoga a como ataca el jugo gástrico las fibras musculares. Ya una vez reducidas las bacterias a materia soluble, ninguna razón nos asiste para creer que con esto el fermento concluyó su obra, que antes bien, razonando por analogía, debemos creer que esa materia soluble sería para el organismo tan extraña como las propias masas bacterianas si no fuera modificada su estructura molecular o su composición hasta transformarla en nutrimento, pasando a formar parte de los plasmas que total o fragmentariamente la incorporan. No comprobamos *visualmente* que así suceda, pero el organismo se comporta *como si así sucediera*. Con la incorporación de la substancia específica observamos que los fermentos humorales que atacaban los cuerpos bacterianos se han reforzado y se han reforzado, únicamente para la materia antigénica, pues comparando el tiempo que invertían en la bacteriolisis de los cuerpos bacterianos en condiciones naturales y el tiempo que invierten ahora, comprobamos que es menor, mientras que permanece tal como era respecto a las otras especies. Esa potencialidad aumenta de día en día hasta un cierto límite a medida que se activa la incorporación de la substancia específica. Al estado que de este proceso resulta le llamamos *vacunación*. Mas al concretar la significación del vocablo y preguntarnos por los hechos o fenómenos de que es la expresión, advertimos que ese organismo ha adquirido una mayor aptitud digestiva de una materia sólida o solubilizada de la que antes disponía y advertimos también

que esa mayor zymogenia específica se adquiere a medida que los plasmas celulares incorporan esa materia debidamente transformada en propia. Entre lo que aquí llamamos vacunación y la mayor aptitud digestiva que adquiere el niño respecto de la leche, evidentemente existe un mismo fondo fisiológico, y de intento decimos un fondo y no una identidad, por cuanto las condiciones en que se realiza el primer hecho y las condiciones en que se realiza el segundo son muy distintas aunque el resultado final sea el mismo.

Si en vez de inyectar una especie saprofítica inyectamos bacilos de la peste muertos por el calor, el proceso de la digestión de las masas bacterianas, que en el primer caso nos pasaba inadvertido, se nos manifiesta ahora por las agresiones que determina la substancia bacilar al pasar al estado soluble, ya localmente, ya por reacciones generales. Aquí, como en el caso anterior, no es de creer que el fermento que bacterioliza los cuerpos bacilares cesa de actuar sobre la materia soluble, que antes bien lo natural es creer que su acción se continúa hasta transformarla en nutrimento, proceso *obscurísimo* de cuyo mecanismo nada sabemos. Incorporada esta substancia, propia de esta especie y no de otra, bien así como el almidón de arroz es propio de esta semilla y no de otra, nos hallamos entonces con que hay un fermento que se especializa para con esta materia y cuya potencia se va reforzando de día en día a medida que la incorporación de la substancia específica va aumentando, como si la condición que determina esa zymogenia celular dependiera de esa integración nutritiva. La dilución de estos fermentos en los humores aumenta en ellos la aptitud digestiva de la materia antigénica. Aplicando al caso la doctrina de la adaptación de los fermentos, nosotros imaginamos que estos fenómenos se desarrollan en el seno del organismo, pero *de visu* o experimentalmente no podemos demostrar que así sucede tal como lo hace el químico o tal como lo hace el fisiólogo; sólo podemos afirmar que todo pasa *como si así sucediera*. Observamos al efecto que las agresiones del formidable parásito o de su substancia son cada vez más débiles a medida que aumentan las aptitudes digestivas del fermento, y como poseemos la convicción firmísima de que estas agresiones son debidas a la composición química de la bacteria, el hecho nos inclina irresistiblemente a creer que esta composición es atacada cada vez con mayor energía hasta hacerla inofensiva. La exactitud de esta interpretación viene garantizada por la experiencia *in vitro*. En esos humores, que reciben los productos de esa zymogenia celular especializada, emulsionamos bacilos y comprobamos no sólo que se funden más rápidamente que en el suero normal, sino que se atenúa su virulencia, lo que demuestra que la acción del fermento no se limita a cambiar el estado físico del microbio, sino que modifica además la composición de su substancia.

Si repetimos la misma observación con el bacilo del tétanos comprobaremos punto por punto lo que apuntado queda respecto del bacilo pestoso; pero si en vez de inyectar los bacilos inyectamos esa substancia químicamente indefinida que llamamos toxina tetánica, comprobamos que la agresión es intensísima con dosis mínimas. Como quiera que esas agresiones van decreciendo a medida que se repiten prudentemente las inyecciones, también nos sentimos tentados a creer, en vista del hecho, que hay un fermento que especializa su acción digestiva sobre esta substancia y se va reforzando a medida que se hace asimilable y es incorporada en los plasmas. Los humores enriquecidos por la zymogenia celular no acusan una mayor potencia bacteriolítica respecto del bacilo que en estado normal. La acusan cuando la vacunación se efectúa con cultivos, pero no cuando se obtiene con toxina. El fermento, que en el primer caso actúa sobre la masa sólida y sobre su composición solubilizándolo y atenuándolo, actúa en el segundo únicamente sobre el producto parcial que llamamos toxina. Mezclamos al efecto una dosis mínima mortal con suero del animal inmunizado donde existe el fermento específico con otros no especializados y en vez de agresiva es inofensiva. ¿Qué modificación experimenta bajo la acción de este suero? Concretamente, no lo sabemos. Si dispusiéramos de métodos de investigación de tanto valor como los del químico, nos sería posible averiguar si se ha modificado su configuración molecular o si se desintegra; ahora, como desconocemos la descomposición de esta substancia, *no nos es posible determinar cómo y en qué se haya modificado*; sólo cabe afirmar de la manera más rotunda que lo que determinaba una agresión, bajo la acción del suero no la determina ya.

Dogmáticamente se asegura que el hecho demuestra que en el suero existe un anticuerpo o antitoxina que neutraliza el tóxico al combinarse con él, bien así como por combinación una base neutraliza a un ácido. Si bien lo miramos, reconoceremos que nada de esto demuestra el hecho. Aquí indudablemente hay una substancia específica; mas ¿esta substancia específica es un anticuerpo que neutraliza la toxina a la manera de Ehrlich, o bien es un fermento bajo cuya acción la toxina deja de serlo? ¿Se trata de una aptitud funcional adquirida por los humores en virtud de la zymogenia celular al adaptarse a la digestión de un determinado producto heterólogo o bien se trata de la neoformación de una substancia afine con la toxina? La disyuntiva no debe resolverse *a priori*. Cuando damos por supuesto que los cuerpos inmunógenos son fijables directamente en los receptores celulares, parece natural admitir que de la fijación de estos cuerpos resulte la formación de un nuevo producto que llamamos antitoxina aun cuando no sea posible penetrar el gran misterio químico que encierra esa transformación; mas cuando advertimos que esa fijación directa de los elementos tóxicos, es puramente imaginativa

por cuánto mientras por una acción digestiva no hayan sido reducidos a nutrimento no gozan de afinidades con esos receptores, ya no nos parece natural que de la toxina resulte una antitoxina que antes bien nos sentimos forzados a creer que para que pueda ser incorporada es indispensable que deje de ser tóxica y entonces es cuando surge la idea de que la antitoxina no resulta de una neutralización sino de la función transformadora que desempeña el fermento defensivo. La actividad del fermento crece con la incorporación de la substancia específica y esa actividad únicamente se ejerce sobre la materia antigénica, esto es, sobre la materia de que esta substancia procede. La exaltación de esa zymogenia celular cada vez que nuevas dosis de toxina la estimulan libera a los humores nuevas y mayores cantidades de fermento y así no es de admirar que la potencia antitóxica del suero crezca con el grado de inmunización.

Véase, pues, como el hecho de que la toxina pierda su potencia agresiva bajo la acción de un suero específico no demuestra la existencia de un anticuerpo que la neutralice. Se concibe la neutralización de la toxina por una antitoxina; se concibe a la vez que sea inactivada bajo la acción del fermento. En este punto la cuestión queda en pie y no cabe resolverla en pro o en contra de la teoría de Ehrlich o de la teoría de la adaptación de los fermentos defensivos mientras, como un problema previo, no se haya debatido si realmente es verdad que la materia inmunógena se fija directamente dando lugar a la neoformación de anticuerpos. Lo que hay de común en las dos teorías es la existencia de la substancia específica. ¿Es zymótica? ¿Es neutralizante? Si aceptáis lo primero estáis dentro la teoría de los fermentos defensivos; si aceptáis lo segundo dentro la teoría de Ehrlich.

Contrariamente a lo que viene suponiéndose, la substancia específica no es un anticuerpo que el organismo conserve a manera de un antídoto contra un veneno; es más bien ese mismo antígeno elevado al potencial energético de materia viva, potencial parcialmente liberable en forma de fermento cada vez que, desde el mundo exterior, la materia de que procede determina una nueva agresión. Así se explica que cada uno de los fermentos defensivos que se crean por los cuerpos inmunógenos *a b c d n* especialicen su acción únicamente sobre el cuerpo de que respectivamente proceden y no sobre los demás; así se explica que esas energías se refuerzan según sea la cantidad de la materia incorporada, es decir, según el grado de inmunidad conferida; así se explica, por último, que en la materia viva se conserve la memoria de cuantas agresiones haya recibido del mundo exterior y responda a otra de la misma naturaleza creando específicamente el fermento que ha de transformarla en inofensiva y adaptarla a su modo de ser intrínseco. Diríase que la materia viva se elabora con la *previsión constante* de lo que puede ocurrirle ante la acción de la materia exterior; para que así pueda elaborarse necesita haber experimentado sus efectos y haber reaccionado contra ellos por medio de su incorporación y así es como le es dable subsistir en un medio adverso. El concepto de esa adaptación, según se ve, es muy distinto del de cuantos suponen que la materia viva cede siempre a la acción del medio, conformándose con ella como la cera blanda al molde en que es vaciada; inversamente a esta concepción estática de la adaptación, cabe sentar que la materia inerte se eleva al potencial energético de materia viva a condición de poderse oponer y resistir a la acción del medio. En este punto, los trabajos de la segunda época de Pawlow son luminosísimos y sumamente instructivos.

La experimentación ha demostrado que las reacciones de la inmunidad son siempre específicamente adaptadas a la naturaleza química de los cuerpos inmunógenos con un rigorismo y una precisión tan extremada, que si en dos de estos cuerpos no apreciásemos objetivamente una diferencia y estas reacciones la acusasen, del hecho inferiríamos que esta diferencia existe. Ofendería vuestra ilustración si me entretuviere a demostraros que las razas de una misma especie bacteriana no vacunan por igual, que es posible apreciar variantes entre estas mismas razas, que para la mayor o menor eficacia de la vacunación hasta debe tenerse en cuenta la procedencia del germen. El organismo en este punto se comporta como un reactivo perfecto. No le pasan inadvertidas las más nimias diferencias. Ello nos enseña que, bajo ese fondo común que englobamos bajo las denominaciones de materia proteica, hidrocarbonada o grasa, en los plasmas celulares se archivan las integraciones de la materia exterior sin comunizarlas, sin modificar lo que en ella haya de particular o específico; basta con que el fermento establezca afinidades entre la materia importada y la materia viva para que pueda ser incorporada como propia, a pesar de que en el fondo sigue subsistiendo tal como era exteriormente.

A los fermentos defensivos adaptados a una determinada especie bacteriana es a lo que damos el nombre de *bacteriolisinas específicas*; ellas poseen la doble propiedad de atacar los cuerpos bacterianos y desvirtuar su toxicidad. Si el fermento defensivo actuó únicamente sobre los productos bacterianos más o menos íntegros, adquirió la facultad de digerirlos y con ello la propiedad antitóxica, pudiendo carecer de la acción bacteriolítica; mas si se reforzó digiriendo los cuerpos bacterianos y luego sus productos solubles, es a la vez antitóxico y bacteriolítico, de lo cual resulta que las bacteriolisinas específicas son siempre antitóxicas.

El concepto que actualmente se tiene de las bacteriolisinas específicas es muy distinto del que acabamos de apuntar. Cuando Pfeiffer descubrió que el exudado peritoneal de los cobayas hiper-inmuni-

zados con el vibrión colérico era mucho más bacteriolítico que el suero normal para esta especie, no vió en esta bacteriolisis el medio de que el organismo se había servido para defenderse de la agresión sino simplemente el medio de reducir una gran cantidad de vibriones a materia soluble. Como luego se generalizase el hecho al descubrirse que el suero de los animales inmunizados se muestra casi siempre bacteriolítico del antígeno bacterico, se adoptó el mismo criterio y no se vió en las bacteriolisinas específicas más que un medio muy poderoso de disolución de las bacterias especiales sobre que ejercen su acción. Ni remotamente se sospechó que de esa digestión resultaba un cierto grado de antitoxia, por sobreentenderse que se puede reducir a materia soluble el cuerpo bacteriano sin alterar o modificar en lo más mínimo su composición. Tanto es así, que no se aconseja el empleo terapéutico de sueros bacteriolíticos bajo el supuesto apriorístico de que la rápida liberación de tóxicos contenidos en los gérmenes al ser reducidos a materia soluble puede agravar al enfermo. Como se ve, el concepto de esa digestión y el que hemos trasuntado anteriormente de Abderhalden, son completamente distintos.

Bordet descubrió que basta elevar la temperatura del suero que contenga fermentos adaptados, sean bacteriolíticos, hemolíticos o citolíticos a 55°, para que la bacteriolisis, la hemolisis o la citolisis se suspenda; más con añadir al suero inactivado una cierta cantidad de suero nuevo procedente de un animal no inmunizado, se reactiva y la disolución del antígeno continúa como antes. El hecho es absolutamente cierto; cuantos me escucháis lo habéis comprobado y no tengo necesidad de encarecer su extraordinaria trascendencia. Mas si con respecto al hecho todo el mundo está de acuerdo, no lo estamos igualmente respecto de su interpretación o explicación teórica.

Ya os he expuesto anteriormente que en sentir de Ehrlich el animal se inmuniza a medida que se forma el anticuerpo específico o el amboceptor, y ese amboceptor al fijarse sobre el antígeno tiene la propiedad de atraer la alexina, que designa con el nombre de complemento, y así es como se disuelve más rápidamente dicho antígeno. Salvo ciertas variantes, Bordet abunda en la misma idea fundamental. En su sentir, *la sensibilizadora* no es una substancia que contenga fermentos específicamente adaptados al antígeno, sino una substancia que predispone a ese antígeno a la acción de los únicos fermentos que existen que son las alexinas del suero. Contrariamente al parecer de Ehrlich, opina que no existen complementos varios sino uno solo, ya que siempre activa los sueros calentados de la misma manera.

En este punto es indispensable distinguir los hechos verdaderamente objetivos o experimentables de lo que es puramente conceptual. Al inmunizar un cobaya con vibriones coléricos todos convenimos en que se forma una substancia específica en los elementos celulares liberable a los humores. Todos convenimos igualmente que asimismo se forma esa substancia en el animal que inmunizamos con sangre de otro de distinta especie. En lo que no convenimos es acerca la naturaleza de esta substancia fija o movilizada. Otra vez nos hallamos en presencia del anticuerpo pasivo, desprendido de las células y diluido en los humores; sólo que ahora no tratamos de explicarnos por él la neutralización de una toxina sino la lisis del antígeno. Para Ehrlich la fijación de la substancia sobre el antígeno da lugar a la acumulación de la alexina preexistente en el medio; para Bordet lo sensibiliza a su acción, determinándose así la disolución del producto. En uno y otro caso se da por supuesto que la bacteriolisisina o la hemolisina no existen en la acepción de fermentos especializados; lo único que goza de virtud zymógena es la alexina que, aisladamente considerada, no es específica, pero como actúa sobre el antígeno por el anticuerpo intermediario lo parece.

Al examinar el problema planteado en esta forma, libre la mente de sugerencias, no alcanzamos a comprender por qué el amboceptor ha de fijarse sobre el antígeno, por qué con esta fijación ha de coincidir la acumulación de la alexina, ni por qué ésta ha de desarrollar una potencia digestiva de que poco antes carecía. Estos hechos nada tienen de objetivos; es la necesidad lógica la que obliga a inventarlos. Mas si en vez de concebir la substancia específica como un producto que pasivamente se deposita sobre el antígeno sensibilizándolo para la acción de la alexina o acumulándola, la concebimos como una materia viva creadora de un fermento cuya potencia se va reforzando a medida que se incorpora en los plasmas la materia antigénica de que originariamente procede, hallaremos natural que en esos plasmas se active la zymogenia celular bajo la influencia de los estímulos de una cierta materia heteróloga; que esa zymogenia sea específica, pues específico es el estímulo que la provoca y específica es la materia viva de que se desprende; hallaremos, por último, natural que esos fermentos especializados sean liberados al medio humoral bajo la forma de una bacteriolisisina que ataque al vibrión colérico y a nada más que a este vibrión, o bajo la forma de una hemolisina que particularice su acción sobre los glóbulos rojos. Interpretando los hechos tales como se presentan ante el observador, sin la presión del prejuicio que nos desvía, lo más sencillo y lo más obvio es creer que en el exudado peritoneal y en el suero existe una bacteriolisisina cuya acción zymótica determina la lisis de los vibriones o que en el suero hemolítico existe una hemolisina específica. Como llevamos, sin embargo, juzgada *in mente* la cuestión al creer que en esos humores no existe otra virtud zymótica que la que procede de la alexina, cuya virtud se extingue a 55°, nos parece evidéntísimo que es esta alexina nueva

la que determina la disolución de los vibriones o los hemáties, ya que al suprimirla esta disolución se suspende y con su adición se reemprende de nuevo. El experimento demuestra irrefutablemente que aquí con la temperatura se ha suprimido algo indispensable, algo absolutamente necesario para que la disolución tenga lugar. ¿En qué consiste este algo? ¿Consiste en una condición preexistente en el suero sin la cual los fermentos restan inactivos, como resta inactiva la pepsina cuando falta el ácido muriático? ¿Consiste realmente en la alexina? Este es el verdadero nudo de la cuestión. Si al observar que una solución de pepsina se activa con la adición del ácido y se inactiva con su neutralización infiriesemos que es el ácido y no la pepsina el fermento, diríamos que al razonar así se confunde la condición del fenómeno con su causa. Asimismo se razona cuando se da por supuesto que al adicionar el suero nuevo al suero calentado le ponemos el fermento que le falta; lo que en realidad le añadimos es algo sin lo cual los fermentos hemolíticos, bacteriolíticos, citolíticos, preexistentes en el suero calentado, no pueden desarrollar su acción. Estos fermentos no son destruidos a 55°. Ellos se comportan como los fermentos digestivos; su acción apenas si empieza a atenuarse sobre 60°; su destrucción completa requiere una temperatura que exceda de los 70°. Con estas altas temperaturas se dirá que lo que se destruye es el anticuerpo fijado de la alexina; pero esto no es un hecho sino una opinión. En el suero calentado a 55° existe una hemolisina, una bacteriolisina, un fermento específico inactivado por faltarle una condición imprescindible para su actuación y este fermento no es destruido más que rebasando la temperatura de 70°, como sucede con otros. Si aisladamente conociéramos la condición que requiere para entrar en juego, comprobaríamos que sin necesidad de añadirle suero nuevo se reactiva. Desgraciadamente no conocemos concretamente en qué consiste esta condición. Numerosos trabajos se han emprendido para determinar la naturaleza química del llamado complemento, y aun cuando a la hora presente no se haya llegado a conclusiones definitivas, debemos confiar en que se aclarará esta cuestión, que no parece insoluble a juzgar por la marcha que lleva la investigación. De todos modos, importa hacer constar (ya que no podemos detenernos con mayores ampliaciones acerca de esto) que la reactivación de los sueros o la desviación del complemento, uno de los descubrimientos de que legítimamente puede enorgullecerse la ciencia contemporánea, no demuestra positivamente que el calentamiento a 55° mata el fermento. Desde Buchner se viene creyendo así; pero falta saber si mata el fermento o suprime la condición indispensable de su actuación.

Señores: en la tesis que ascensionalmente venimos desarrollando hemos llegado ya a un punto en que la recapitulación se impone. Nos espera el estudio de la inmunidad natural, sobre la que hemos adelantado ya algunas ideas inconexas y vagas; pero antes de emprender la marcha por este camino, nos es preciso fijar los hechos más culminantes de que se desprende la inmunidad adquirida.

En los últimos años del siglo pasado, el concepto de la inmunidad, limitado hasta entonces a los agentes microbianos, tomó una extensión vastísima al advertirse que la inyección parenteral de tejidos, sangre, productos secretorios, albúminas vegetales, determinaba en el organismo las mismas reacciones que la inyección de ciertas especies microbianas o sus productos. De la suma de trabajos en aquellas fechas emprendidos resultó una conclusión por nadie discutida y plenamente justificada: la inmunidad resulta de la nutrición por sustancias inmunógenas. Ya no se la consideró como la consecuencia de una simple adición de la sustancia vacinal, sino como el resultado de una elaboración nutritiva de esta sustancia, de su asimilación. Con ese paso de avance, una cuestión que parecía ser de la exclusiva competencia de los bacteriólogos revestía un aspecto fisiológico, elevándose a una más alta jerarquía toda vez que tendía a incorporarse a una ciencia superior.

La nutrición por sustancias inmunógenas fué concebida entonces según el criterio dominante a la sazón respecto a la nutrición general. Verdad que ya entonces apuntaban ideas que tendían a rectificarlo; pero no se había formado un cuerpo de doctrina con ellas, ni habían tomado estado en los dominios de la ciencia. Se creía entonces que el flujo alimenticio procedente de la absorción alimenticia suministraba directamente a las células elementos asimilables o de recambio; no se dudaba en aquellas fechas que un enema de peptona, por ejemplo, constituía de sí un verdadero nutrimento. Era, pues, naturalísimo que quien condensó en forma de teoría la idea que flotaba en el ambiente, diese por supuesto, sin que se le ocurriese la menor duda acerca de este punto, que la materia inmunógena ingresada al organismo por la vía parentérica suministraba a la materia viva elementos de renovación. Y así es como vino la teoría de Ehrlich, captándose el asentimiento universal. Fué el verbo de su tiempo. Con ella se explicó cómo nos nutran los cuerpos inmunógenos y cómo con esa nutrición se adquiría la inmunidad. Aplicando la teoría de las cadenas laterales a este asunto, supuso que las moléculas alimenticias de los cuerpos inmunógenos al fijarse en los receptores daban lugar a la formación de nuevos productos. El mecanismo de esta formación resulta obscurísimo; en ningún punto se ve claro como de los primeros nacen los segundos. La metabolía transformatriz queda en la teoría como una franja negra, como un espacio sombrío en cuyo seno no sabemos lo que ocurre; el hecho, sin embargo, es incuestionado y queda oculto bajo la hojarasca de explicaciones verbales. Se da por absolutamente cierto, que de la fijación de las moléculas alimenticias ha resultado la

formación de cuerpos nuevos, de cuerpos que antes no existían. Lógicamente nada hay que objetar a esta conclusión, una vez adoptado el punto de partida; pero falta demostrar si lo que nos parece personalmente lógico es verdad. Aquí la experimentación, que es la que nos expone la verdad objetivamente, es suplantada por el razonamiento. Ha ingresado una substancia inmunógena; ha sido fijada en los receptores; se han producido substancias nuevas; estas substancias son las que inmunizan. Así se razona, y lo que hay de cierto en el razonamiento es que con el ingreso de la substancia inmunógena se ha creado la inmunidad mediante una acción nutritiva intermediaria; mas como no nos preocupamos de investigar experimentalmente en qué consista esa acción intermediaria, nada sabemos ni de cómo se fija esta substancia, ni de cómo se incorpora, ni de cómo inmuniza. En realidad, en la teoría de Ehrlich se salta del hecho de la fijación en los receptores al hecho de la formación de cuerpos nuevos, y como nada se sabe ni de su naturaleza ni del mecanismo que ha presidido a su formación por no haberlo investigado, se imaginan tales como deben ser para explicar con ellos los fenómenos propios de la inmunidad, considerándolos al efecto como substancias que tienen la propiedad de neutralizar los efectos de las toxinas o como substancias que favorecen la acción de la alexina. Así es como el razonamiento lógico y no la experimentación viva nos conduce a la concepción de los anticuerpos específicos. Cada cuerpo inmunógeno determina la formación de su contrario, y así es como el organismo fabrica el antídoto que ha de neutralizar el tóxico bajo la forma de una antitoxina.

La laguna, que en esta teoría se salva de un salto, fué colmada poco a poco por el progreso de los tiempos. De día en día se percataban los fisiólogos más profundamente de que la materia viva ni se deja penetrar ni es accesible a la materia ambiente. Cada agrupación celular homogénea vive en su medio; fuera de ese su ambiente natural, su vida ya no es posible. Puede el agua disolver en su masa los más variados productos sin que se rompa la afinidad de sus componentes y deje de ser agua; no puede la materia viva ser penetrada por la materia exterior sin que se quebrante la uniformidad de su composición. Lo que vive subsiste a condición de que se cierre a la acción del mundo exterior, creándose un mundo aparte y propio. Necesita, sin embargo, renovarse; mas los materiales de renovación no pasan a formar parte de sus edificios moleculares sin ser previamente modificados, pues tal como son exteriormente no ajustan y precisa amoldarlos. El objetivo que persigue la materia viva al organizarse no es otro que el de crearse un medio cerrado; el plan que preside al desenvolvimiento de la organización compleja no parece ser otro que el de mantenerse en ese aislamiento defendiéndose de la irrupción de la materia exterior. Esto no son *filosofías*, sino hechos que están a la vista de quien quiera verlos. Ved, señores, cuántas precauciones toma la naturaleza en los organismos superiores, para evitar el ingreso de la materia extraña en el medio interno. Las digestiones gastrointestinales no actúan sobre ella de una manera uniforme; su fin no se limita a hacerlas solubles; va más allá, y sobre cada una ejerce una acción especial siempre con la mira de adaptarlas a las conveniencias del medio; luego los epitelios, la linfa y la víscera central continúan la obra modificadora, no permitiendo el ingreso de la materia exterior al medio interno hasta tanto que no pueda perturbar ni alterar la uniformidad de su composición. Y esta obra no para aquí. Cada agrupación celular homogénea vive precavida contra los productos que particularmente pueden serle extraños elaborando zymasas que los adaptan a su especial modo de ser. En los ambientes intercelulares, vastos remansos donde los materiales de renovación discurren apaciblemente, todavía continúa la obra que groseramente se inició con la insalivación.

Sería muy largo de contar cómo de aquella fe ciega que se tenía, en los enemas nutritivos de peptona se ha venido a parar hasta aquí. Es la obra mancomunada del esfuerzo de cuántos investigan abnegadamente, que de día en día sedimenta y acaba por cristalizar en forma de ciencia definitiva. Con ella queda desplazada la concepción de Ehrlich, que resumía el común sentir de su tiempo. Aquello pasó, y empieza lo otro, puesto que el progreso humano siempre resulta de un cambio en el punto de vista desde el que se estudian las cosas. Sigue siendo absolutamente cierto que la inmunidad resulta de la nutrición alimentada con substancias inmunógenas; lo que se cae en ruinas, desde el nuevo punto de vista, es el modo como se concebía esa nutrición. La inyección parenteral de estas substancias suministra al medio materias extrañas, moléculas angulosas, verdaderos pedruscos inadecuados para la edificación de la materia viva, mientras no sean debidamente pulidos y adaptados a su propia configuración, estableciéndose entre unas y otras encajes o afinidades que no existen en estas condiciones, y que darán lugar a la anabolización y al recambio.

Tras una perturbación momentánea, provocada por la irrupción insólita de la materia extraña, la readaptación defensiva comienza, y comienza poniendo en juego los mismos mecanismos que se emplearon desde la insalivación hasta el hígado y desde el hígado hasta los remansos intercelulares, con la diferencia de que éstos ya vienen ancestralmente preestablecidos y aquéllos han de improvisarse. Estimulada la zymogenia celular con la presencia de la materia heteróloga, empieza por adaptarla en mínimas proporciones y esto facilita su incorporación en cantidades mínimas también, y como esa incorporación presupone la elevación de su potencial energético al potencial de materia

viva, de ahí que sea esa misma materia la que elabore un zumo digestivo que especializa su acción sobre la materia en mal hora importada. Progresivamente se refuerza esa acción a medida que la incorporación es más abundante, aumentando así la aptitud funcional para la preparación del nutrimento.

Dos hechos muy principales se destacan en la nueva concepción de la nutrición alimentada con cuerpos inmunógenos. Es el primero la incorporación de una sustancia específica; es el segundo el reforzamiento de los fermentos que han de actuar sobre la materia en bruto de que aquélla procede. La naturaleza de esta sustancia en nada se parece a la del anticuerpo. No es una sustancia de reserva con que el organismo cuenta para neutralizar un tóxico si se ofrece, ni es una sustancia que al depositarse sobre el antígeno malhechor lo anula por favorecer su lisis; es una materia viva incorporada a los plasmas tal como se incorporan las demás y con las que se confundiría en la masa común, como si también procediese de la absorción intestinal, de no elaborar zymasas específicas cuya misión es la de digerir una cierta materia que ingresó en el medio sin preparación de ninguna clase por venir de una vía abierta *contra natura*. Contra ella estaban indefensos los elementos celulares que sufrieron su agresión; mas con sólo incorporarla, elevando su potencial energético al mismo potencial de la materia plasmática procedente de la absorción intestinal, quedaron prevenidos contra una nueva irrupción por contar con reservas disponibles para reducir la materia extraña en propia o nutrimento, cerrándose de nuevo el medio a la materia exterior. Contra la materia procedente de la absorción intestinal no había necesidad de tomar estas precauciones por venir ya preparada mediante mecanismos funcionales ancestralmente preestablecidos; mas como el caso nuevo no estaba previsto, hubo que improvisar una defensa creando al efecto una función zymótica reductora de lo heterólogo. Esta función es anti-tóxica cuando digiere una materia tóxica; no lo es cuando digiere una materia inofensiva. Ni en uno ni en otro caso defiende al organismo creando anticuerpos, sino descomponiendo la materia extraña o simplemente modificando su configuración molecular si con esto basta.

Nos nutrimos, pues, por los cuerpos inmunógenos de una manera muy diferente de como se viene suponiendo. Se cree que de la fijación de estos cuerpos resulta misteriosamente la neoformación de anticuerpos dotados providencialmente de propiedades defensivas, cuando es lo cierto que lo que resulta de esta incorporación es la exaltación y la intensificación de una zymogenia específica que confiere al organismo la aptitud digestiva de la materia intrusa y esa aptitud es lo que constituye la defensa, nada más que eso. Esa aptitud no se adquiere únicamente para los cuerpos inmunógenos, como si sólo contra ellos debiera prevenirse la materia viva; se previene contra ellos y contra todo lo que es extraño, como un régimen de vida, como la ley de su conservación. Lo mismo aparece y progresivamente se intensifica la zymogenia celular ante el bacilo pestoso o la toxina diftérica que ante una peptona o el sencillo azúcar de caña; lo que tiene que lo primero es de gran utilidad práctica para la vida humana y lo segundo sólo despierta un interés científico y no vital, ya que podemos pasarnos de saber cómo se desintegra la primera o disocia el segundo sin quebranto alguno.

Ved, pues, señores, cómo, en última y suprema síntesis, todas las defensas de la vida en la inmunidad adquirida son reductibles a un solo factor: a una cierta zymogenia celular intensificada con la incorporación de la sustancia específica procedente de los cuerpos inmunógenos.

Y las defensas de la vida en la inmunidad natural, ¿de qué resultan? He aquí la nueva cuestión que pasaremos a estudiar.

VIII

SUMARIO. Defensas naturales que preservan la materia viva de la infección o la putrefacción.—Estas defensas resultan del acto de nutrirse la materia viva con las sustancias bacterianas.—Bacterias inofensivas y bacterias patógenas.—Inactivación de los fermentos bacteriolíticos por las bacterias patógenas.—La muerte local o general de la materia viva es la condición determinante de la infección o la putrefacción.—A qué llamamos bacteriolisinas naturales y cómo determinan la inmunidad natural.—Valor de la teoría de las defensas físicas.—Comensalismo.—Las resistencias individuales a una infección no dependen del coeficiente nutritivo.—Variación cualitativa de estas resistencias según los individuos.—Causas de que resulta.—Estado patógeno y estado saprofítico de las bacterias.—Persistencia de la sustancia específica o vacinal en las especies saprofíticas.—Vías de ingreso de estas sustancias al organismo en estado natural.—Absorción de las bacterias del medio ambiente por el aparato respiratorio y sus efectos vacinales.—Defensas locales de este aparato:—Defensas locales de la boca.—Adaptación de los fermentos defensivos del epitelio intestinal a la flora microbiana.—Sustancias vacinales que suministra al organismo la absorción intestinal.—Defensa del intestino.—En qué sentido la inmunidad natural puede considerarse como nativa y cómo se adaptan las variantes individuales a las variaciones del medio.

La materia orgánica es un excelente medio de cultivo para toda clase de gérmenes, sean inofensivos, sean patógenos; mas esa misma materia, elevada al potencial energético de materia viva, se

opone a su implantación y a su vegetación. Algunas veces, sin embargo, una especie dada, bien aisladamente, bien en simbiosis con otras, logra arraigar cultivándose en ella, y al estado morboso que con ello se crea es a lo que denominamos infección; cuando pierde su potencial energético y es reducida a materia inerte, sufre la invasión de variadísimas especies bacterianas que la descomponen, descomposición que conocemos con el nombre genérico de putrefacción.

¿Con qué medios cuenta la materia viva para preservarse de la infección o de la putrefacción?

Se sabe desde muchos años que hay células libres en los humores que apresan los gérmenes y los digieren una vez englobados en su masa; se sabe también que en esos humores se funden más o menos activa y rápidamente; se sabe por último que de los plasmas celulares cabe extraer fermentos bacteriolíticos dotados de una gran potencia. Con estos factores se defiende el organismo de la infección y de la putrefacción.

Las alexinas o bacteriolisinas naturales que los humores contienen son de naturaleza zymótica. Con admitir que su naturaleza es zymótica ya damos por supuesto que son de origen celular, quedando con ello descartada la vieja cuestión de si eran propiedades nativas de los humores o si esas propiedades les vienen a estos humores de los elementos celulares. De su actividad proceden, de esos elementos vivos se desprenden como de sus naturales; fuentes de producción, tal como de ellos proceden todos los fermentos que atacan la materia heteróloga que introducimos en el organismo por la vía parenteral.

Al considerar aisladamente las bacteriolisinas parece que la naturaleza les ha confiado la misión especial de defender la materia viva de la invasión de los gérmenes, pues de no existir, sobre ella se implantarían y vegetarían tal como vegetan en la materia orgánica inerte. Si ahora no sucede así, es porque los plasmas celulares elaboran y exudan zumos que las digieren, sin consentir su implantación; esos zumos, diluidos en los humores, impiden a su vez que puedan ser convertidos en caldos de cultivo. Mirada así la cuestión, resulta verdaderamente providencial la existencia de las bacteriolisinas en las células y los humores, pues de suprimirlas el organismo pasaría a ser pasto del parasitismo. Esas razones finalistas no satisfacen, sin embargo, al criterio rectamente científico. Indudablemente sin las bacteriolisinas la materia viva se pudriría; pero no han sido dadas previsoramente para que no se pudra. Como la rama de la umbria no crece en el sentido en que la luz brilla por buscarla sino que es esa misma luz la que estimula su crecimiento en este sentido, así las bacteriolisinas no han sido creadas para la digestión de las bacterias sino que son esas bacterias mismas las que han preterminado la creación de estos fermentos en los plasmas celulares. No nos preocupemos, pues, de la finalidad de estas defensas; preocupémonos únicamente de investigar las condiciones de que resulta su nacimiento.

Ya hemos expuesto anteriormente que la presencia de una materia heteróloga en el medio intraorgánico provoca una reacción celular creadora del fermento adaptado que ha de modificar su composición o estructura molecular digiriéndola de modo que la transforme en nutrimento. Así hemos visto que el almidón, la grasa, el azúcar de caña, la peptona, no son afines con la materia viva mientras bajo la acción de los fermentos defensivos no se establezcan estas afinidades, facilitando así la anabolía o el recambio. Lo propio pasa con las bacterias y sus productos. Si los fermentos bacteriolíticos no procediesen con esas materias extrañas de una manera análoga a como proceden las lipasas sobre las grasas, las amilasas sobre el almidón, o quedarían confinadas como cuerpos indiferentes en el seno del organismo o bien con su vegetación substraerían de la materia viva elementos nutritivos y dejarían en ella sus productos determinando su irremediable descomposición; no sucede así, sino todo lo contrario precisamente, por ser estas bacterias las que suministran a la materia viva elementos de reparación una vez hayan sido debidamente preparadas. Esa materia puede renovarse con las albúminas grasas e hidratos de carbono procedentes de las bacterias de la misma manera que con las que proceden del reino vegetal o animal y para ello necesita solubilizarlas y luego reducirlas a nutrimento; los medios que para conseguirlo emplea en estado natural son las bacteriolisinas diluidas en los humores. No sabemos en qué consisten las acciones zymóticas que descomponen la substancia bacteriana, como no sabemos en qué consiste la acción que disocia el azúcar de caña o desintegra una peptona; juzgamos de su existencia por los efectos que determina y por la misma razón que llamamos invertina a la primera, peptolisis a la segunda, denominamos bacteriolisis a la que determina la fusión y digestión de las bacterias. Con unas y con otras la materia viva subviene a sus necesidades tróficas; con todas ellas prepara en su medio los elementos con que ha de renovarse y reparar su desgaste incesante; mas al proceder con las bacterias de la misma manera que procede con toda materia extraña impide su vegetación por fundirlas en el sitio mismo en que debieran implantarse, de suerte que se defiende de esa vegetación, que determinaría bien la infección, bien la putrefacción, precisamente porque se nutre con ellas.

El concepto de las bacteriolisinas naturales consideradas como fermentos digestivos de una cierta clase de materia heteróloga o consideradas como medios de defensa o preservadores de la vegetación bacteriana, cambia radicalmente. En realidad no existen en los humores fermentos encargados de la

misión especial de fundir las bacterias salvaguardando así a la materia viva de su vegetación; lo que sí existen son fermentos que propenden a conservar la uniformidad del medio en que viven los elementos celulares reduciendo la materia heteróloga furtivamente introducida, sea como fuere y venga de donde viniera, a nutrimento. La materia viva no trata de defenderse de las bacterias; de lo que trata es de salvar el medio que ella misma se creó y dentro del que únicamente su vida es posible, de la ingerencia de productos extraños en los cuales no hallaría elementos de reparación ni de recambio. Tanto es así, que si nos fuera posible ingresarle unas tras otras las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono aislados de una especie dada, las bacteriolisinas actuarían sobre estos productos de la misma manera que actúan sobre los bloques bacterianos que sintéticamente los contienen. Reducido el problema de la inmunidad natural al problema de la nutrición alimentada por substancias bacterianas, la idea de una lucha entre un elemento vivo y otro elemento vivo debe abandonarse por ser puramente imaginativa, como inspirada, mas que en la realidad, en la apariencia de las cosas.

En condiciones normales, las bacteriolisinas naturales son de tan poderosos efectos que asombra la facilidad con que desaparecen la mayor parte de las especies saprofiticas cuando son inyectadas en grandes cantidades por la vía venosa o subcutánea. No sucede lo mismo con las especies patógenas: una mínima porción basta para que el germen arraigue y vegete. Inyectad bajo la piel del muslo de un conejo un c. c. de cultivo de *streptococcus urae* y al cabo de cortas horas os será difícil recoger del sitio inyectado la porción suficiente para observar su degeneración progresiva en la platina del microscopio; inyectad en cambio en una de sus orejas una reducidísima cantidad de estreptococo procedente de una erisipela y observaréis que se implanta y vegeta difundiéndose por la región y con frecuencia por el organismo de modo que a su muerte obtendréis su cultivo sembrando sangre del corazón. ¿De qué depende que en el primer caso los gérmenes en vez de proliferar se extinguen y en el segundo se cultivan en el seno del organismo como es un tubo de cultivo?

El problema de la infección está estrechamente ligado con el problema de la inmunidad natural, tanto, que sin la clara comprensión de las energías de que resulta la primera es imposible hacerse cargo de las condiciones que han de ser puestas para que la segunda prospere. Para dilucidar como la materia viva deja de resistir a la implantación de los gérmenes necesitamos ante todo saber cómo resiste a esta implantación. Aunque teóricamente se reconoce que la infección es función de dos factores, uno interno o propio del organismo, otro externo o propio del germen infectante, por lo común la investigación se preocupa más del segundo que del primero, como si el conocimiento de la virulencia del germen bastase para explicarlo todo independientemente de los efectos que estav irulencia determina. Así comprendida la infección es vista unilateralmente.

Los gérmenes patógenos se implantan en la materia viva cuando por la acción de sus productos o por la liberación de sus principios tóxicos al ser reducidos a materia soluble, son inactivadas las bacteriolisinas defensivas. Los medios que determinan esa inactivación son muy poco conocidos. El más conocido es el que determina la coagulación de los plasmas y con ella la de las zymasas bacteriolíticas. Algunos autores han estudiado la necrosis coagulante que determina el bacilo pestoso. Si basta la instilación del cultivo en las narices de la rata y del cobaya sin efracción alguna para la determinación de la neumonía, es porque con la coagulación rápida del protoplasma epitelial el bacilo vegeta sobre la mucosa inerte con la misma facilidad con que vegeta sobre la superficie del agar nutritivo. Un efecto análogo determina la fusión del bacilo tuberculoso. Con matar la materia viva sobre que se implanta se fragua el nido en que prolifera, punto de partida de la formación de la célula gigante y ulteriormente de la del tubérculo.

Otros medios de inactivación de las zymasas bacteriolíticas existirán, a más del apuntado, que ni remotamente sospechamos. Cuando estudiaba la potencia bacteriolítica del jugo tiroideo sobre el *B. anthracis* me encontré una vez con un cocus del tamaño del *aurantiacus*, que no supe clasificar, que no alteraba el jugo, en apariencia al menos, y no obstante lo inactivaba completamente. Aislado y cultivado en caldo fué inoculado a cobayas y conejos a pequeñas y grandes dosis resultando inofensivo. Unas gotas de caldo filtrado bastaban para inactivar cinco y diez c. c. de jugo tiroideo. Cito el hecho sin otra mira que la de dar una idea de los misterios que quedan por descifrar en el mecanismo íntimo de la infección.

Sea cual fuera el medio que inactiva los fermentos que suministran a la materia viva elementos de renovación, la vida de esa materia queda en suspenso si esa inactivación es transitoria, o extinguida si es definitiva. Las bacterias, o abundantes que sean, no infectan la materia viva mientras se nutra con ellas. Esas bacterias, al penetrar en el medio en que viven los elementos celulares, desempeñan el mismo papel que desempeñan los granos de almidón que eventualmente penetraron en él, el mismo que desempeña el hilo del catgut que los atraviesa, los detritus celulares que en él cayeron, los grumos de albúmina; esos cuerpos extraños son atacados y su materia es homogenizada con la del medio y así es como desaparecen de nuestra vista esos granos de almidón, ese catgut, esos detritus, esos grumos y esas bacterias; mas si ocurre que esas bacterias al ser atacadas por los fermentos liberan tóxicos o

substancias que los inactivan de una u otra manera, la materia viva, impotente ya para renovarse por no disponer del medio que prepara la materia renovable, ha perdido su potencial energético y se ha convertido en materia inerte. Entonces los papeles se truecan: la bacteria, que no es atacada por los fermentos de la materia viva; ataca a su vez con los suyos a la materia inerte de la que extrae sus elementos nutrimenticios y en la que deja sus productos excrementicios, y así es cómo se implanta y vegeta. La *conditio sine qua non* de esa vida parásita o de esa nueva vida es la misma, absolutamente la misma, que la de la vida celular. También esas bacterias han de conservar la uniformidad de composición del medio que se han creado y del cual se nutren y de ahí la necesidad de transformar por medio de sus fermentos la materia heteróloga del ambiente exterior; lo que para ellas es un trabajo de renovación y descomposición nutritiva, resulta ser un trabajo de descomposición para la materia que atacan y he aquí lo que constituye el verdadero fondo de lo que llamamos infección, y he aquí también por qué llamamos *patógenas* a las bacterias que acusan este daño.

Véase, pues, como lo que determina la infección no es la implantación y la vegetación del parásito, sino la condición que le hace posible, esto es: la indefensión de la materia viva. La infección presupone siempre, a más del parásito, la supresión de una condición vital por ser el producto de uno y otro factor. No basta la presencia del germen, aunque sea en grandes cantidades, para que exista: es indispensable su implantación y vegetación consecutiva.

Cuando los fermentos bacteriolíticos no son inactivados por los tóxicos bacterianos sino por otras causas, un traumatismo, por ejemplo, basta que se implanten las especies no patógenas sobre la región traumatizada o reducida a la inferior condición de materia inerte, para que la infección sobrevenga. Y la razón es clara. La proliferación de esas bacterias sobre la materia ambiente presupone la descomposición de esa materia al suministrarles elementos de nutrición y eso precisamente es lo que constituye la esencia de la infección; no serán ellas las que hayan inactivado las defensas, tal como ocurre con las especies patógenas, pero, presupuesta esa inactivación, se comportan con esa materia como se comportan aquéllas; bajo este aspecto no hay vida parásita que por el hecho de serlo no sea infectiva.

Cuantos se atienen a su experiencia personal al juzgar de los hechos, haciendo caso omiso de las teorías que a la sazón imperen, llevan como entallada en la mente la preñoción de que la infección presupone la supresión de una condición vital, de una indefensión.

El sano juicio clínico siempre ha visto con horror, ahora con los microbios y antes sin ellos, en el organismo, lo que está muerto y procura, como pueda, abrirle una salida o quitarlo; esa eliminación se le impone como una necesidad perentoria aun cuando no se entienda de una manera clara y definida que lo que está muerto, por no nutrirse no crea fermentos que puedan transformarlo y por ende curarlo.

A la vista del foco inflamatorio que de improviso aparece en un sitio dado de una superficie cruenta, al cirujano no se le ocurre creer que en ese sitio quedó el germen y que por ese motivo germina aquí y no en otros por haberlos barrido de ellos una asepsia rigurosa. Como si le iluminase la preintuición de que esta implantación es debida al germen y a *otra cosa*, se afana en buscar en qué pueda consistir esta otra cosa y cree hallarla, por ejemplo, en el punto de sutura que mortifica al tejido; esa cantidad de materia localmente muerta se infecta por su indefensión. Supuesto que la mortificación no depende de una causa mecánica sino de la virulencia del germen, siempre queda en pie la tesis de que la infección no depende de su vegetación aisladamente sino de la condición que la hace posible.

Contra las exageraciones de los teóricos empeñados en no ver en la infección más que el efecto de uno de sus dos factores con exclusión del otro, ha protestado y seguirá protestando siempre el buen sentido. Entre dos cirujanos, uno de corte seguro, otro con corte que magulla el tejido, la desigualdad de infecciones que en los operados sobrevienen ni pueden ni deben ser explicadas *a priori* por ser la asepsia del primero más escrupulosa que la del segundo, sino por la impericia técnica de éste.

Nada más cierto que son los microbios que consigo trae la espina los que infectan la herida cuando se clava; pero obramos muy cuerdamente cuando más nos preocupamos de quitar la espina que de matar los microbios, ya que sin la espina la nutrición que cicatriza la herida los matará y con la espina difícilmente los matarán los baños o fomentos antisépticos.

Los que atribuyen al germen el papel preponderante en la patogenesis de la infección creen haber descubierto su origen en la solución de continuidad que le abrió la puerta de entrada y no advierten que no es la abertura sino la lesión que la bordea lo que constituye la verdadera puerta de entrada; sin ella, el germen al penetrar se habría disipado bajo la acción de materia viva.

Cuanto puede influir sobre la condición vital que preserva a la materia viva de la implantación del germen es naturalmente aceptado como causa predisponente de la infección por ajeno que sea a la infección misma. Así: nadie nos quita de la cabeza que a la clienta *a* no la habrían sobrevenido las anginas que padece de no habersele muerto una hija; que de no haberse indigestado el cliente *b* con el último atracón no habría contraído el tifus; que la pulmonía no habría atacado a *d* de no haber tomado un sorbete helado después de una gran fatiga. Todos convenimos en que ni las anginas, ni el tifus,

ni la pneumonía pueden presentarse independientemente de su condición etiológica externa; pero todos convenimos también, cuando nos atenemos a la realidad de los hechos, que de no haber sido anulada una cierta condición interna que dificulta la implantación del germen, aquella causa no surtiría efecto. Cómo una pena, la indigestión o la fatiga modifica la receptividad para estas infecciones, no es cosa fácil de averiguar; pero ello es que existe un enlace o algo que vincula estos hechos al parecer inconexos.

Así, y por el mismo estilo; podríamos seguir extrayendo de la observación empírica nuevos datos demostrativos de que la infección presupone siempre la anulación o la supresión de una condición vital, como podríamos aducirlos de la observación experimental que fija las condiciones en que aquella supresión se obtiene; mas yo, señores, creo que no hay necesidad de insistir para poner en claro que la materia viva que suministra a otros elementos vivos materiales de renovación se hace objeto de una descomposición que la rebaja al grado de materia inerte; el enunciado resulta evidente por sí mismo. De ahí que, como os indicaba anteriormente, la verdadera condición genética de la infección no consiste en la vegetación del germen, sino en lo que la hizo posible. El que se atiene al hecho de esta vegetación y con ella se lo explica todo sin pasar de ahí, no ve más que un lado de la cuestión; penetran más en su entraña el clínico o el experimentador que se preocupan del factor interno que la facilitó.

Las defensas de la materia viva dependen de la vida misma y la vida es la nutrición. A la vista de la substancia o del cuerpo extraño introducido eventualmente en el medio homogéneo que los propios elementos celulares se crearon, comprendemos que la homogeneidad de ese medio sería destruída si se cambiasen directamente unas moléculas con otras y se estableciese a la vez comercio químico entre estas substancias y las propias de la célula. Así pasa en el mundo físico; mas los elementos vivos, como os decía anteriormente al desarrollar la tesis de Abderhalden, se crean un mundo aparte, un mundo especial inaccesible a esas causas que serían mortales de necesidad si bajo la acción de los fermentos no se restableciese la uniformidad del medio. La defensa del medio es la defensa de la vida celular; si ella subsiste con la misma identidad de composición a través de la vida individual y a través de las generaciones, es porque siempre le son suministrados los productos de reparación bajo una misma forma. Los orígenes de esos productos varían al infinito; tanta es la variedad de sus formas moleculares como la de sus procedencias; mas la forma en que pueden ser incorporadas siempre es la misma y así es como se concibe que un edificio cuyos materiales de construcción se renuevan constantemente subsiste siempre de la misma manera. Las proteasas, las amilasas, las lipasas, desempeñan respecto las materias proteicas, amiláceas o grasas el mismo papel que desempeñan las bacteriolisinas sobre la materia bacteriana. El organismo no posee contra los gérmenes un sistema de defensa especial o montado *ad hoc*; con ellos procede de la misma manera que procede con lo que le es extraño, trátase de substancias solubles, trátase de cuerpos sólidos; no es que de ellos se defiende destruyéndolos o eliminándolos; es que al adaptarlos a su modo de ser los utiliza como nutrimento y la defensa resulta de esa adaptación, puesto que sin esa adaptación la materia viva deja de serlo por ser incapaz ya de elevar a un cierto potencial la materia inerte. Lo que visto de lejos nos parece una lucha entre un elemento vivo y otro elemento vivo, visto de más cerca no es más que el suministro perenne de materia inerte a la materia viva. A las energías reductoras de la materia bacteriana a nutrimento las llamamos bacteriolisinas naturales; a lo que resulta de su acción lo llamamos *inmunidad natural*.

En otro tiempo se creyó que el organismo era preservado de la invasión microbiana por estar físicamente cerrado a su acceso. Se daba entonces una importancia extraordinaria a la *puerta de entrada*. Esta concepción, profesada como artículo de fe durante la época listeriana (y quizá no haya error que más útil y provechoso haya sido para la humanidad como lo fué éste), se cuarteó cuando se vino en conocimiento de que el organismo más se parece a una criba que a una fortaleza inaccesible. El epitelio que tapiza las cavidades interiores no está tan ajustado que impida el paso de la vegetación bacteriana a más profundos territorios si nada más que esto se opusiese a su propagación. Está demostrado, por otra parte, que el intestino es un filtro muy imperfecto. Tal como hoy vemos las cosas no se concibe cómo puede invocarse la impermeabilidad del epitelio como un medio de defensa sin que uno se pregunte, y no sin asombro, qué es lo que defiende al epitelio mismo, toda vez que ese muro está más necesitado de defensa contra las masas bacterianas que con él conviven que los territorios celulares que abriga. El simple buen sentido nos evidencia que ese muro epitelial no se pudre por contar con medios de defensa más eficaces que los físicos.

Las defensas físicas pueden invocarse más razonablemente en el tegumento externo, sobre todo en la cubierta exterior; mas por debajo de la capa epidérmica ya no se explica cómo se evita la putrefacción si la materia viva no se defiende por sí misma.

Los gérmenes tienen fácil acceso al interior del organismo, en unas partes más que en otras. En las regiones que más inaccesibles parecen a su penetración es posible demostrar su existencia y en verdad que es difícil comprender cómo pueden llegar hasta allí. Béchamp, en los primeros tiempos

de la panspermia, sostenía con calor la tesis de que los gérmenes no procedían del exterior sino de los gránulos protoplasmáticos que denominaba *microzymas*. La tesis cayó en el olvido después de un debate solemne habido en la Academia de Medicina de París; pero de ese olvido pueden salvarse algunos de los experimentos con que pretendía demostrarla. Véanse dos muestras. Decapitaba un perro de modo que la cabeza cayese directamente sobre una fuerte solución de bicromato o sublimado corrosivo, y cuando al cabo de unos días la abría comprobaba que las partes profundas de la masa encefálica, no alcanzadas por la momificación, estaban podridas. Asimismo: asido el riñón del perro por la propia arteria lo sumergía en una de las dichas soluciones y al cabo de unos días comprobaba al abrirlo que la masa profunda no endurecida estaba también podrida.

Con estos experimentos viene a demostrarse que la asepsis intraorgánica dista mucho de ser tan absoluta como se ha creído.

El organismo no sólo es fácilmente accesible a los gérmenes del medio sino que se conleva perfectamente con cierta vida parasitaria en sus órganos más recónditos, vida que puede ser inofensiva o patógena. En este último caso, como las defensas químicas conserven su tono, nada pasa; pero si esas defensas, menguan pueden reaparecer infecciones antiguas sin necesidad de un nuevo contagio. Recuérdanse al efecto los memorables trabajos de Grawitz, los instructivos experimentos de Roux respecto del carbunco sintomático, y sin apelar a una mayor erudición, de escaso lucimiento por lo fácil, evocad, cuantos me escucháis, vuestra experiencia personal, y convendréis conmigo en que ni el organismo es una fortaleza cerrada al acceso de los gérmenes, ni con sus poderosas defensas químicas logre extinguir en su seno una cierta vida parásita con la que convive sin quebranto.

La fácil penetración de los gérmenes en los ambientes celulares y el comensalismo que soportan sin que se altere la normalidad, nos demuestra que lo que realmente preserva al organismo de la vegetación parasitaria son las fuerzas digestivas que desarrolla sobre esos elementos extraños. Esas fuerzas no son iguales en unos y otros individuos de una misma especie, sino muy variables. Al parecer cada individuo posee un coeficiente de resistencias para ciertas y determinadas infecciones que le es propio o personal, y ese coeficiente parece ser independiente del coeficiente nutritivo. Atinadamente observa M. Salazar en un trabajo, que no tiene desperdicio, que no son los individuos más fuertes y vigorosos los menos predispuestos al contagio ni los que mejor triunfan de la infección. Sujetos cuyo metabolismo es sumamente activo y cuyos órganos desempeñan sus respectivas funciones con regularidad perfecta, pueden ser víctimas de la infección con mayor facilidad que otros cuyo estado fisiológico no puede buenamente ser comparado con el de aquéllos.

El vulgo de las gentes distingue la buena de la mala carnadura y no la vincula ni de la edad, ni del sexo, ni del tono nutritivo, sino de que unos la tienen y otros no, conforme la experiencia le enseña que en unos las heridas cicatrizan con facilidad pasmosa y en otros se eternizan, o que unos se reponen del daño traumático maravillosamente y otros no. En unos y otros la implantación y vegetación de los gérmenes viene respectivamente regulado por su coeficiente de inmunidad personal, por sus mayores o menores resistencias. Claro está que hay discrasias y estados patológicos (la diabetes en primer término) que tienden a borrar estas diferencias; claro está que la miseria fisiológica los uniforma a todos; pero esto no invalida el hecho.

En las grandes epidemias se comprueba la existencia del mismo fenómeno. Cuantos me escucháis recordáis la epidemia tífica ocurrida en Barcelona en el último trimestre de 1914. Su origen hídrico fué descubierto desde los primeros momentos por el Laboratorio Municipal de mi dirección. El caudal infecto era el de Moncada situado al N. E. de la población; la epidemia se difundió únicamente en los distritos de la urbe que consumían estas aguas, ocasionando en ellos unas 10,000 invasiones; los demás quedaron indemnes. Todos pudisteis observar lo que se observa siempre en esta clase de epidemias. En unas mismas familias, expuestas igualmente al contagio por consumir las mismas aguas, unos individuos se infectan desde los primeros días, otros más tarde, como si las agresiones debieran repetirse en ellos para vencer las resistencias que se oponen al contagio, y otros permanecen refractarios. En los propios individuos atacados comprobasteis, como se comprueba siempre, que en unos la infección prendió con facilidad, presentándose al diagnóstico de una manera franca; en otros se desarrolló más borrosamente, como si contaran con un caudal de energías mayor para oponerse al mismo; y en otros, por último, fué tan benigno que casi pasó inadvertido. La hemocultura primero y la reacción aglutinante después demostraron en mi laboratorio que hubo tifódicos cuya temperatura no rebasó de 37'5, que los hubo que curaron en 9 días, otros en 7 y 6, y hubo el caso de una niña, positivamente infectada, cuyo malestar no excedió de los 3 días. De faltar la comprobación experimental, nadie diría de ellos que pasaron el tifus. En vista de estos datos, no es aventurado creer que fueron muchos los contagiados que no llegaron a saberlo, y, descendiendo un grado más en la escala, fueron también muchos los que llevaron el germen maligno en el intestino con vida puramente saprofítica.

Del tifus decimos lo que es igualmente aplicable a toda clase de epidemias *agudas*. La infección hídrica al difundir el cólera en una población procede como la infección tifógena, bien que de una

manera más rápida y egecutiva. Unos se infectan desde los primeros momentos, otros más tarde, otros no se infectan; en unos el cuadro sombrío de la intoxicación colérica se desarrolla rápida y pavorosamente, en otros en forma de colerinas más o menos graves, en otros en forma de despeños sin mayor trascendencia y los hay que no acusan novedad ostensible, llevando la virgula en su intestino como un comensal que no importuna.

Cabe decir de la viruela, escarlatina, sarampión, tifus icterodes, peste, etc., lo que hemos dicho del tifus o del cólera, con sus naturales variantes según fueren ellas.

Esas mayores o menores resistencias a la infección o ese mayor o menor grado de inmunidad natural de que gozan los individuos, no puede buenamente ser explicado por los azares del contagio que hace presa en unos y no en otros por pura causalidad; por ser el hecho tan general y repetirse con la misma forma, debè ser atribuído a un factor o condición individual que confiere a unos organismos mayores defensas que a otros y así es como viene interpretándose universalmente. Sabemos en qué consisten estas defensas, y pues observamos que en unos son mayores que en otros, es natural suponer que son ellas las que preservan más o menos. Al ingerir agua contaminada por el bacilo eberthiano, el germen no empieza por implantarse en las placas intestinales sino que pasa a la sangre determinando inicialmente una verdadera septicemia, localizándose después en esas placas de Peyer, en el bazo, etc. Es pues, natural, creer que los individuos que oponen una menor resistencia a la vegetación de esos bacilos que del intestino han emigrado a la sangre no poseen unos fermentos defensivos dotados de la misma potencia que los individuos que o impiden la repululación mostrándose refractarios o la dificultan en un grado mayor. Lo propio cabe decir de la peste. Concebimos que la pulga que con su aguijón introduce parenteralmente el germen maligno determina la implantación del mismo y su propágación ulterior por las vías linfáticas; pero concebimos que el foco sea yugulado *in situ* por una defensa que confiere al sujeto un grado mayor de inmunidad natural. En unos y otros los medios de importación del elemento infectante son los mismos y, sin embargo, el germen prende en unos y en otros no, o prende desigualmente en ambos. ¿De qué puede depender lo que determina esa diferencia?

Yo, señores, no quisiera razonar sobre estas verdades, que por ser empíricas parecen irreductibles a una explicación teórica. No desconozco que el oficio de razonador en tales cuestiones está expuesto a graves quebras; repugna, sin embargo, admitir que sólo por los azares de la suerte unos individuos cuenten con mayores energías defensivas que otros. El hecho responde indudablemente a condiciones; lo que hay es que no sabemos en qué consisten. Para ponernos en camino de descubrirlas, yo os invito a seguirme en la hipótesis que voy a formular, admitiendo provisionalmente el supuesto. Imaginemos que la población de los distritos de Barcelona alimentados con las aguas del caudal de Moncada, tres meses antes de haberse contaminado el manantial, hubiese sido vacunada contra el tifus en la siguiente forma: un tercio con una primera vacuna, otro tercio con dos y el último con tres. Si al epidemiarse esta población hubiésemos comprobado que en el primer tercio los casos menudearon más que en el segundo y en el tercero fueron rarísimos, y si además hubiésemos comprobado que la benignidad de la infección guardaba una estrecha relación con el grado de vacunación, sin vacilar un momento atribuiríamos tan lisongeros resultados al reforzamiento conseguido por medio de la vacunación. Recordemos ahora que ese reforzamiento es una consecuencia, nada más que una consecuencia de la incorporación en los plasmas de una substancia específica que confiere a los humores una mayor aptitud digestiva del antígeno eberthiano, razón por la cual los bacilos que del intestino emigran a la sangre y en ella proliferan para implantarse luego en ciertos órganos, se encuentran ahora con que son más fácilmente digeridos. Así nos explicamos los hechos, apoyándonos en el precedente de haber sido nosotros mismos los que hemos vacunado a los individuos todos de esa población; mas si fuésemos nuevos en el lugar y nadie nos enterase del proceso vacinal que en ella se ha provocado, en vista de que unos individuos resisten más que otros y un tercio de ellos se comporta como si fuesen refractarios, creeríamos que esos distintos grados de inmunidad vienen preestablecidos por la naturaleza misma, por desconocer la condición que en realidad la ha establecido. No es disparatado suponer que nos hallamos en una situación parecida cuando justipreciamos los distintos grados de inmunidad natural de que están dotados los individuos ante una infección dada. Damos por supuesto que sus células desconocen la substancia inmunizante por ignorar la forma, en que puede haber ingresado reforzando sus fermentos defensivos y en eso nos fundamos para creer que sus mayores o menores resistencias es un don que nativamente les concedió naturaleza; mas como pudiéramos sospechar con fundamento que esa substancia específica no es desconocida de los plasmas, aun cuando concretamente ignoramos en cada caso particular como les fué suministrada desde el mundo exterior, entonces consideramos *la inmunidad natural como una inmunidad adquirida que no sabemos cómo se adquiere.*

La idea de que el organismo se defiende de las agresiones químicas del mundo exterior cuando conoce la materia agresora por haberla integrado en los plasmas, parece existir en la mente bajo la forma de una preñoción. Un novelista inglés, de imaginación fecunda, Wells, cuenta que los habitantes del planeta Marte descendieron sobre la tierra y la sojuzgaron con los recursos de su poderosa inteli-

gencia; mas si contra los guerreros marcianos nada pudieron los hombres, pudo con ellos nuestra flora microbiana, que los devoró por no estar *adaptados* a la misma, como lo estamos nosotros. Fijando el sentido de las palabras, ya comprenderéis, señores, que *adaptar* quiere decir *conocer la substancia agresora*, llevarla dentro como el potencial creador del fermento que ha de oponerse a su acción.

La observación empírica ha enseñado a sabios y profanos que el que emigra a un país donde reine una epidemia corre mayor peligro que sus naturales mientras *no se haya aclimatado*. Aclimatarse no significa adaptarse al clima, sino conocer una substancia que le fué desconocida mientras vivió en su tierra. Si los naturales de ese país resisten más a la epidemia que el emigrante es por llevar en sus plasmás, en una u otra forma, la substancia del germen que es desconocida en los plasmás de aquél, y si entre esos mismos naturales hay quienes resistan más que otros y quienes se muestran refractarios al contagio, es por hallarse con un cierto grado de inmunidad, más o menos eficaz, que adquirieron sin saber cómo.

Cuando una epidemia nueva invade a una población causa más estragos que cuando se repite, y no precisamente por existir mayor número de vacunados; es la masa misma de la población la que está en condiciones de mayor inmunidad, como si de la primera a la segunda hubiere quedado algo en el medio ambiente de que los organismos se hubieren aprovechado y les confiriere mayores resistencias. Con este hecho está emparentado este otro; si una epidemia se hace endémica en una población o se prolonga excesivamente, no resulta tan peligrosa como el principio ni aun en el caso de recrudecer por aumentar la virulencia del germen.

Como estos hechos no tienen más que un valor empírico, no demuestran la verdad de la tesis con la clarividencia de la ciencia experimental. En la inmunidad adquirida prefijamos con exactitud las condiciones que la determinan, y como pasamos del antecedente al consecuente según nos vienen impuestos uno y otro objetivamente, no nos inquieta la incertidumbre de si procedemos mal, pues nuestro juicio es seguro; mas en la inmunidad natural inferimos del consecuente al antecedente, remon-tándonos del hecho a la condición casual que lo determina, y como ese paso ascendente es subjetivo, nos queda el resquemor de si acertamos o nos equivocamos.

El ánimo se inclina en favor de la hipótesis, al considerar que el organismo se connaturaliza con las especies más peligrosas, como si se fortaleciese contra ellas, cosa que no sucedería si estas especies no existiesen en el medio en que vivimos, lo que indica claramente que sus respectivas substancias, específicas han pasado a formar parte de nuestro propio cuerpo; de no ser así, nos hallaríamos ante ella, en la misma situación del que emigra a un país endemiado. Sin embargo; el ánimo vacila, como el fiel de una balanza entre dos pesos, cuando recordamos que se acusan grados distintos de inmunidad natural respecto de infecciones cuyos agentes desaparecieron desde larguísimas fechas. ¿De dónde puede sacar el organismo en estos casos las substancias inmunizantes si no existen ya en el medio los antígenos respectivos? Concebimos que al prolongarse una epidemia tífica, de una u otra manera la masa de la población adquiera respecto de ella una mayor inmunidad, pero es difícil comprender que cuando el germen ha desaparecido ya al extinguirse la epidemia y reaparece al cabo de tres ó cuatro generaciones, todavía existan individuos más refractarios que otros. Concebimos que gérmenes tan exóticos, como el vibrión cólico o el bacilo pestífero lleguen a reforzar las resistencias individualmente al introducirse en el organismo por vías y por mecanismos muy oscuros sólo por el hecho de existir en el medio; mas cuando la epidemia se ha extinguido y no queda ya vestigio de sus gérmenes productores, buenamente no se comprende cómo los organismos pueden conocer esas substancias específicas.

En este punto quizás seamos víctimas de un prejuicio. Nosotros damos por supuesto que cuando se extingue una epidemia con ella desaparece milagrosamente su germen productor, cortándose bruscamente el comercio que pudiera existir entre su substancia y el organismo. Este modo de razonar es algo aventurado. Se sabe de un gran número de especies bacterianas que perduran en la naturaleza en estado saprofito; de algunas de ellas ni remotamente se sospechaba el saprofitismo y sin embargo ha sido plenamente demostrado. De no haber observado en los cultivos la degeneración progresiva del bacilo fímico, nunca hubiéramos sospechado que aquella bacteria rígida, impermeable a la tinción ordinaria y de tan lenta generación, conocida como un tipo clásico, fuese la misma bacteria viva que germina densamente en veinticuatro horas, tan fácilmente impregnable por los colorantes básicos, bacteria que se cultiva en ciertos medios naturales conservando sus propiedades ácidosresistentes y una cierta virulencia. Del colibacilo, que fué considerado como un comensal del intestino, se sabe hoy que está tan difundido en la naturaleza que cabe dudar si reside en el intestino habitualmente por preexistir con tal abundancia en el medio ambiente o si existe en ese medio por preexistir en el intestino. Sabemos del vibrión cólico, especie francamente exótica, que vive algunos años en el país donde fué importado, reproduciéndose la epidemia al llegar la estación oportuna; mas también puede existir sin que la epidemia recidive. En 1911, por indicación de la Dirección General de Sanidad, me trasladé a Ripoll, centro de una comarca invadida por el cólera el año anterior, y pude comprobar de la manera más clara y terminante en las preparaciones que mostró el doctor García Ibáñez, dele-

gado sanitario del Gobierno, la presencia de vibriones en los excrementos de algunos portabacilos. Bien persuadido de que cuando la epidemia se ha extinguido los vibriones desaparecen y reaparecen mientras éstos existan, daba por seguro que rebrotaría con la entrada de la primavera y así lo comunicó a la superioridad. Y en efecto: llegó el verano y nada ocurrió. ¿Quién nos asegura, de no prejuzgar *a priori* una cuestión de hecho, que esa especie no siga todavía formando parte de la flora microbiana de la comarca?

Ignoramos qué es del germen de la peste una vez ha pasado ya la epidemia. Lo más que imaginamos es que su vida se prolonga bajo formas latentes en las ratas, de las que acaba también por desaparecer, dando con ello por supuesto que su vida saprofítica no puede perpetuarse en los medios naturales bajo formas y funciones muy lejanas de los tipos primitivos.

Por ser puramente de origen humano no concebimos el saprofitismo del germen eberthiano, y así creemos con la mayor buena fe que cuando desaparece de las aguas que contaminaban la población es cuando la epidemia se extingue; más al imaginar así las cosas no adaptamos nuestro pensamiento a la continuidad de estas cosas mismas, pues no es de suponer que estas bacterias pasen del ser al no ser repentinamente.

Para nosotros el vibrión colérico, los gérmenes tifógenos o pestosos, son arquetipos lógicos y no cuerpos vivos que al degenerar se alejan de esas formas conceptuales y por este motivo tiramos una línea de separación entre las especies saprofíticas y las patógenas cuyo valor es más subjetivo que objetivo. De poder seguir el tránsito de un estado al otro, tal como lo hacemos con los cultivos del bacilo tuberculoso, observando paso tras paso la degradación funcional y morfológica de esos cuerpos vivos, es muy posible que en la flora microbiana del medio en que vivimos hallásemos parientes lejanos, quizá seculares, de especies que en otros tiempos devastaron las tierras pobladas. Así pasa con las especies vegetales superiores cuando son transportadas a un medio adverso. Difícilmente mueren: se adaptan, modificándose sus caracteres y siguen perpetuándose indefinidamente. Es naturalísimo creer que lo propio sucede con las especies bacterianas.

La degeneración de las bacterias patógenas y su cultivo indefinido en la naturaleza es un hecho demostrado respecto de algunas especies, respecto de otras una hipótesis probable que espera la comprobación experimental. Lo que sí parece demostrado es que lo primero que pierde una especie patógena con su degradación funcional es la virulencia y lo último sus propiedades vacinales, que pueden debilitarse extremadamente sin que lleguen a extinguirse. Por la presión o por el calor el *B. anthracis* se atenúa sin que cualitativamente su substancia específica se pierda o cambie en otra por mucho que se prolongue la acción atenuante, como en otro tiempo sostuvo Buchner; los cultivos de peste abandonados se atenúan de tal manera con el tiempo, que resulta muy difícil regenerarlos sin que en ese estado de degradación química hayan perdido del todo sus propiedades vacinales.

Estos y otros hechos parecidos, que nos sería fácil acumular, nos demuestran que la vida saprofítica de las bacterias no lleva consigo aparejada la transmutación de unas especies en otras. La acción del medio puede modificar profundamente el quimismo funcional de estas células y su morfología, no tanto, sin embargo, que las cambia en otras con facilidad, ya que, según hemos visto, la materia viva se mantiene viva en tanto que adapta el medio a sus necesidades y no en tanto que se adapta a su acción pasivamente.

Reconozcamos lealmente, a pesar de todo, que la vida saprofítica de las especies bacterianas ha sido hasta hoy una vida casi inexplorada: sabemos muy poco acerca de este asunto. No tratamos, pues, de averiguar bajo qué formas existen en el medio ambiente antígenos que el organismo demuestra ostensiblemente conocer con sus reacciones digestivas; pues ese coto, en el estado actual de nuestros conocimientos, está poco menos que cerrado. Sólo sabemos que de no existir en el medio esa pluralidad de materias antigénicas no provocarían en la materia viva las reacciones que determinan y pues el organismo se comporta ante ellas como un reactivo fisiológico que las acusa, damos por supuesto que, bajo una u otra forma, preexisten integrados en sus plasmas y admitamos por ende su existencia exterior.

Admitido el supuesto, queda con él planteado el problema de cómo esta pluralidad de especies bacterianas pasa al seno del organismo y es conocida de los plasmas. Las vías naturalmente abiertas al acceso de los gérmenes del mundo exterior son dos; el aparato respiratorio y el aparato digestivo. Constituye el primero una vía de absorción poderosa. Los microbios que levanta el aire del suelo y mantiene en suspensión, una vez aspirados son retenidos en las ramificaciones bronquiales, pues sabido es que no se expele ninguno como no sea con los exudados que se expectoran. El volumen del aire que pasa a través de ese vastísimo filtro en las veinticuatro horas es enorme, y si tenemos en cuenta que esa función empieza al nacer y es incesante durante toda la vida, nos formaremos una idea del número de especies y el número de gérmenes que por esa vía ingresan en el seno del organismo. Esas bacterias, ni vegetan ni se acumulan pasivamente en el filtro; bajo la acción de los fermentos bacteriolíticos son digeridas con igual o mayor energía que los cultivos saprofíticos que inyectamos bajo la piel, y de

ahí una fuente abundante y perenne de substancias específicas procedentes de las especies bacterianas con las que el organismo se está vacunando continuamente.

La diferencia que parece existir entre esos procedimientos de vacunación naturales y los medios técnicos por la ciencia empleados es más aparente que real. Nosotros tomamos una especie aislada, cuya toxicidad moderamos prudencialmente y la inyectamos, y cuando nos parece que el organismo se ha fortalecido ya ante sus posibles agresiones, volvemos a repetir la operación con el mismo germen más virulento o bien aumentando su número por segunda y hasta por tercera vez. Como queremos elevar a un mayor grado esa vacunación hasta alcanzar los límites de la hiperinmunización, repetimos la operación forzando espaciadamente las dosis durante un lapso de tiempo relativamente largo. Si se ofrece que deseamos obtener un suero polivalente, ya contra varias razas de una misma especie, ya contra una variedad de especies cuyo papel etiológico en la infección que deseamos combatir parece ser múltiple o no estar bien definido, no tenemos inconveniente en asociar estas razas o sumar estas especies, bien persuadidos de que el organismo procederá simultáneamente con ellas como procedió con una sola, reforzándose sus defensas conjuntamente. Pues bien: la naturaleza no procede de esta manera simplificada. En *bloc* recibe los microbios del ambiente exterior, bajo la acción de la presión atmosférica, y los fermentos defensivos que exudan los epitelios de la mucosa que tapiza las vías de recepción o los humores intercelulares actúan sobre ellos. La naturaleza no prefiere ni las especies que han de ingresar por esa vía ni el número de gérmenes tal como técnicamente prefijamos nosotros el ingreso parenteral de estos factores y por ser así comprendemos que las defensas sean reforzadas para un gran número de especies que ni sabemos cuáles son ni sabemos tampoco para cuáles lo son más que para otras; sólo sabemos que para ciertas especies hay variantes según sean los individuos, bien que desconozcamos las condiciones que las han creado. De esto resulta que en todos los individuos comprobamos la existencia de bacteriolisinas defensivas contra las especies del ambiente exterior y en algunos una defensa mayor respecto alguna o algunas de estas especies.

En un lote de niños igualmente expuestos al contagio difterógeno observamos que en unos la infección resulta fácil revistiendo formas graves, en otros resulta más difícil y reviste formas más benignas y otros se comportan como si fueran refractarios. Si no tratamos de explicarnos estos hechos, aceptándoles tales como la observación los presenta, nos limitaremos a constatar que la inmunidad natural protege más a unos individuos que a otros; mas si, pasando la valla que limita en este punto el conocimiento humano, tratamos de explicarnos cómo es que las resistencias a la infección son mayores en unos individuos que en otros, no nos parecerá gratuita ni infundada la suposición de que puedan haberse reforzado de la misma manera que se refuerzan en un caballo según sean las cantidades que haya recibido de materia vacinal. Desde luego nos parecerá natural que la bacteria difterógena, que puede suministrar al organismo substancias específicas desde las vías respiratorias cuando las infecta, puede también suministrarlas cuando no se implanta ni vegeta por no ser atacada y digerida por los fermentos defensivos; es posible que estas substancias puedan ser suministradas también por el bacilo pseudo-diférico, ya que no hay una línea de separación entre la especie tipo y esas primeras degradaciones sino un tránsito que objetivamente nos es muy difícil apreciar; es posible también que formas de degradación más lejanas todavía de las propias del pseudo-bacilo puedan suministrar substancias específicas cuya forma química, bien que muy distante de la forma primitiva de la toxina diférica, conserve aún propiedades vacinales. ¿Por qué hemos de dar dogmáticamente por supuesto que el ingreso de esos productos al seno del organismo por las vías respiratorias no puede aumentar las propiedades antitóxicas de los humores? ¿Hemos de rehusar a esos procedimientos de vacunación, preestablecidos por la naturaleza misma, toda eficacia sólo porque técnicamente difieren de los procedimientos que el hombre ha inventado para conseguirla?

La retención de la bacteria tifógena en las ramificaciones bronquiales es muy posible que pueda infectar directamente, esto es, independientemente de la emigración bacilar por la vía intestinal; mas si una y otra pueden infectar, evidentemente una y otra pueden vacunar más o menos medianamente si los fermentos defensivos al digerir las bacterias retenidas en los bronquios o emigradas desde los intestinos al medio interno suministran a la nutrición celular substancias específicas. Buenamente no se descubre qué diferencia existe entre esas bacterias así importadas al organismo y las que nosotros ingresamos por la vía parental al apretar el émbolo de la jeringuilla de Pravaz; uno de ellos es un procedimiento preestablecido por la naturaleza misma, cuyos efectos justipreciamos a *posteriori* bajo la forma de una mayor o menor inmunidad natural; por el otro apelamos a un procedimiento ideado por nosotros mismos, cuyos buenos efectos prejuzgamos a *priori* según la práctica nos lo ha enseñado; mas uno y otro método tienen un fondo común: el ingreso de una misma substancia al ambiente celular.

Si, admitido ese punto de vista, consideramos luego que entre la especie tipo y las formas pseudo-tíficas media una degradación, el más y el menos de una misma cosa, y consideramos que esa degradación puede continuarse en los medios naturales en que se desarrolla la vida saprofítica, ¿por qué

no hemos de atribuir a esa flora una eficacia vacinal que baste a explicarnos la diversidad de resistencias individuales que se acusan en la inmunidad natural?

En estos y en la mayoría de los casos concebimos sin esfuerzo que el acarreo aspiratorio de gérmenes virulentos al seno del organismo puede determinar un cierto estado de vacunación ínfimo, mediano o mayor según sean las condiciones en que es dado; concebimos también que ese reforzamiento puede tener lugar por esos mismos gérmenes atenuados por los agentes naturales y mantenidos en formas saprofiticas ya muy distantes de las especies tipos. Teóricamente convenimos todos que el organismo se adapta a la naturaleza de su medio ambiente, y abundando en esta idea nos parece natural que a medida que ese medio nos amaga con peligros mayores se acrecienten en aquél las resistencias; o lo que es igual: al preguntarnos cómo se adapta el organismo a su medio es cuando advertimos que precisamente por suministrar ese medio más cantidad de substancias específicas aquel organismo se fortalece contra sus agresiones por vacunarse con ellas de una manera natural. Por donde se ve que no es indispensable padecer la infección para triunfar de nuevos contagios; basta que el organismo haya podido incorporar la substancia específica que le ha sido suministrada desde el medio de una manera más o menos fortuita para que sus resistencias hayan también aumentado.

Con respecto a las especies inofensivas incurrimos en un error gravísimo cuando damos desdeñosamente por supuesto que no debemos preocuparnos de ellas por el hecho de serlo. No hay bacteria que sea inofensiva por sí misma; lo es por las defensas que la funden y la transforman en nutrimento. Como estas defensas no existirían, al cultivarse en los humores los descompondrían y al cultivarse en las células las matarían; dado que un elemento vivo no puede nutrirse de otro elemento vivo sin que éste le suministre elementos nutrimenticios y por ende lo descomponga reduciéndole a la condición de materia inerte. Sólo cuando dejamos de precisar la significación de las palabras «infección» o «putrefacción» podemos decir, seducidos por las apariencias, que hay bacterias dañinas y otras que no lo son; toda bacteria es dañina si logra implantarse y vegetar; su vida es incompatible con la vida del excipiente sobre que vegeta, como la de este lo es con la de aquélla. Las bacterias patógenas se diferencian, según hemos visto, de las inofensivas, por poseer la capacidad de inactivar los fermentos de la materia viva; mas tampoco esa acción es valorable por sí, si no en relación con el grado de la defensa pues con sólo aumentarla lo patógeno pasa a ser inofensivo: Así: la segunda vacuna carbuncosa no es ya patógena cuando con la primera vacuna se han reforzado los fermentos bacteriolíticos que digieren los elementos bacilares nuevamente ingresados; así inmuniza temporalmente una inyección preventiva de suero antidiftérico precisamente porque evita mediante su lisis la implantación del germen sobre la mucosa; así también la inyección masiva de agua salina, con sólo reforzar transitoriamente la bacteriolisis humoral, evita temporalmente la infección. Sea cual fuere el procedimiento empleado para reforzar la defensa orgánica, siempre resulta que se evita el daño que irremisiblemente causa la implantación y vegetación del germen, sea patógeno, sea inofensivo.

Véase, pues, cómo por las vías respiratorias afluyen al organismo cuántas especies existen en el ambiente exterior, sean patógenas, sean pseudo-patógenas, sean próximas o lejanas de su estado de pureza típico. Como conserven en una u otra forma propiedades vacinales, bajo la acción de los fermentos digestivos que las trasforman en nutrimento, suministran substancias específicas a los plasmas que pueden reforzar en uno u otro sentido las defensas naturales según que abunden más o menos que otras en el medio. Así se explica que el organismo se connaturalice con los peligros que le asedian, aumentando sus defensas a medida que la infección se hace más inminente; así se explica que se adapte a su medio. En realidad es el medio mismo el que le suministra con las materias vacinales los recursos con que ha de reforzar sus resistencias. Esas formas de vacunación naturales son tan distintas de las formas técnicas actualmente en uso, que parecen puramente imaginativas; mas si reflexionamos que entre las bacterias que ingresamos por la vía parenteral (cuya digestión y asimilación inmuniza) y las que incrusta sobre los epitelios y espacios intercelulares de las vías aéreas la presión atmosférica (también reducidas como aquellas a materia asimilable) no existe otra diferencia que la del *modus operandi*, convendremos en que es arbitrario suponer que las primeras refuerzan las defensas y las segundas no, y por tanto nada tiene de fantástica esa forma natural de vacunación.

Tal como concebimos que el organismo en su totalidad se adapta a los peligros del medio ambiente, debemos entender que el aparato respiratorio se adapta localmente al flujo incesante de los gérmenes que recibe y retiene. El buen sentido nos indica que si tan gran número de gérmenes fuesen recibidos en el espacio cerrado de una serosa o en un parenquima visceral, se infectarían sin ningún género de duda; no sucede así en el aparato respiratorio, por cuanto ante el estímulo de la materia heteróloga, que solicita la actividad de los epitelios, su materia viva crea fermentos que lenta y progresivamente se adaptan a la naturaleza de esta materia, transformándola de modo que puedan nutrirse con ella. La mucosa que tapiza las vías aéreas empieza por inmunizarse localmente contra la flora microbiana que la inunda; filogenéticamente esa materia viva ya viene predispuesta para la creación de ciertas ymasas propias de la constitución de la misma, tal como sucede con todo protoplasma diferenciado

y en presencia del estímulo externo esas *zymasas* se refuerzan a medida que los materiales de reparación se renuevan con los que el medio suministra y así es como esa materia viva se adapta localmente al medio especial en que su vida se desarrolla. Esa defensa química local se regula precisamente por la cantidad y cualidad de la materia heteróloga que en realidad la crea y a la que responde; en su auxilio viene otra defensa de naturaleza física: la que resulta del movimiento incesante del epitelio vibrátil que dificulta en gran manera la implantación de los gérmenes. A pesar de una y otra defensa, las vías aéreas no se libran de un cierto comensalismo que se mantiene en los exudados.

El aparato digestivo es la segunda vía por la que el mundo exterior provee al organismo de sustancias específicas que pueden reforzar su inmunidad natural. Toda la flora microbiana del medio en que vivimos pasa por ella; un buen número de sus especies se hacen sus huéspedes habituales; otras, proliferando o no en ese medio extraorgánico, no se perpetúan en el mismo.

En la boca se han diferenciado un gran número de especies comensales, algunas de ellas patógenas y aun en estado intenso de virulencia. Su cultivo, sin ser adherente al epitelio, se encostra en la mucosa de las encías y en la superficie superior de la lengua, en unos individuos más que en otros. Impunemente soporta la mucosa bucal la vecindad de esas grandes masas bacterianas sin que se infecte, cuando bastaría una dilución de las mismas en otros territorios celulares para determinar su implantación. Esa defensa no es física, sino química. Hasta en el caso de abrir una solución de continuidad en el tejido vivo facilitando el acceso de los gérmenes, observamos que la herida difícilmente se infecta, lo cual demuestra que la zymogenia defensiva es activísima. Cuando esa zymogenia se atenúa por una causa intercurrente (ptialismo mercurial, yodismo, infección tífica, etc.), el cultivo se densifica extraordinariamente; si esa causa anula localmente la defensa epitelial (aftas, placas diftéricas, etc.), adquiere entonces el cultivo un relieve como no se obtiene en los medios nutritivos usuales.

Así como en la boca observamos en condiciones normales o sin que intervenga, el arte una mayor o menor limpieza microbiana que sólo podemos atribuir a sus nativas defensas, así también cabe conjeturar que la flora del tubo gastro-intestinal viene en cantidad y calidad autorregulada hasta cierto punto por las defensas del mismo. Los autores que han estudiado esta flora desde un punto de vista taxonómico o clínico parten del supuesto de que el medio de cultivo es en ese tubo tan inerte como puedan serlo los preparados en el laboratorio, y es muy posible que esta idea no sea exacta. Por de contado que cuando se cambia el régimen alimenticio se cambia también la flora microbiana y que cuando se modifica es ésta también modificada; pero, a pesar de ser así, es de creer que en igualdad de composición del medio y de siembras, las especies microbianas no se desarrollan en unos individuos de la misma manera que en otros por preexistir condiciones internas que autorregulan hasta cierto punto el desarrollo de unas u otras. La demostración experimental del enunciado es difícil si no imposible; mas teniendo en cuenta que los epitelios que tapizan el tubo exudan zumos que atacan la masa alimenticia y con ella los cuerpos y productos bacterianos que forman parte de la mezcla, zumos que reactivan algunos fermentos digestivos, nos parecerá ya más comprensible que en esa masa las especies no germinan tal como germinarían si fuese totalmente inerte.

Se sabe que los fermentos digestivos no atacan los cuerpos bacterianos, bien que ataquen sus productos dado que su composición no difiere de la de los alimentos. El hecho no impide, sin embargo, que a los productos solubles procedentes del cultivo se sume la substancia de la bacteria que se resuelva por autólisis y la de las bacterias que son atacadas por los fermentos de otras especies antagonistas. Del vibrión colérico se sabe que se disuelve bajo la acción de la bilis, acción que parece ser debida a su alcalinidad. Yo he demostrado, en efecto, que esta bacteria, como el bacilo del muermo y el eberthiano, se funde instantáneamente en las soluciones de sosa a 0'50 % y más lentamente a 0'25.

Debemos admitir además que el epitelio intestinal estimulado por esos productos exuda zumos bacteriolíticos como todos los elementos celulares, zumos que no se diluyen en el medio interno sino en la masa alimenticia a que están abiertos como a su ambiente natural. La dilución de estos fermentos en la masa alimenticia es un factor que debe tenerse muy en cuenta para la clara comprensión de que esa masa no se comporta respecto al desarrollo de la flora microbiana como un caldo de cultivo.

Se sabe que el número de especies existentes en el tubo digestivo es relativamente escaso durante el régimen lácteo, que ese número es más limitado todavía en los primeros días que en los meses sucesivos; se sabe también que ese número crece durante el régimen mixto y acaba por ser extraordinario en el régimen común. El epitelio intestinal regula sus defensas según las agresiones microbianas de una manera tan perfectamente adaptada, que a pesar de convivir con tan gran número de especies ni consiente su implantación, infectándose, ni las múltiples agresiones químicas de que es objeto perturban su funcionamiento normal. Esta adaptación no es innata sino adquirida; se preestablece con el curso del tiempo a medida que los plasmata epiteliales conocen las substancias agresoras. La escasa flora a que se adapta el aparato digestivo del niño de una manera gradual y progresiva no puede ser alterada con la ingerencia de especies nuevas, aunque sean banales, sin ocasionar graves trastornos. Tal como se adaptan los fermentos digestivos a la naturaleza química de los alimentos, se adaptan

también los fermentos defensivos elaborados y exudados por el epitelio intestinal a las substancias heterólogas procedentes de las distintas especies bacterianas. Diríase que así como los primeros *no saben* digerir un alimento dado sin un previo aprendizaje, así los segundos no saben defenderse de la agresión de una especie mientras el plasma que los crea no conozca, por haberla incorporado, la substancia agresora. En realidad un epitelio inadaptado es un epitelio casi indefenso, y decimos casi y no totalmente indefenso porque en él ya preexisten filogenéticamente tendencias zymóticas que los estímulos de la materia exterior orientarán y reforzarán ulteriormente. La ingestión fortuita de bacterias nuevas determina trastornos análogos a los que determina la ingestión de una leche nueva; en uno y otro caso la materia viva de los plasmas glandulares o de los plasmas moldeados en los epitelios *no saben cómo deben comportarse o reaccionar, porque su acción no es prevista*. En este último caso el trastorno se evita o se atenúa pasando insensiblemente y no de una manera súbita de la primera leche a la segunda; en el primero se evita impidiendo el acceso de los gérmenes por medio de la esterilización de la leche y aparatos de succión. En uno y otro caso, bien a las claras demuestra la suavidad del tránsito la necesidad de una adaptación previa.

En general los pediatras al investigar la etiología de las diarreas infantiles se han preocupado del germen productor sin tener para nada en cuenta la adaptación del tubo intestinal; no conciben que las bacterias banales, sólo por el hecho de ser nuevas, pueden causarlas. En su sentir, el calentamiento de la leche resulta provechoso, no por eliminar las bacterias extrañas o desconocidas del conducto, sino por eliminar únicamente las que son patógenas, dando con ello por supuesto que las demás son indiferentes. Ese criterio es recusable por lo exclusivista desde el momento que debemos tener en cuenta el estado de inmunización del conducto gastro-intestinal. Sin dudar que haya especies dotadas de tan acentuada agresividad química que deben considerarse como francamente patógenas, como el bacilo de la diarrea verde, el *bacillus perfringens*, el vibrión colérico, el bacilo disentérico, etc., es racional a la vez admitir que de ingerirse en el estómago del recién nacido las mismas especies bacterianas que cabe aislar a los diez meses de lactancia, con las que convive perfectamente en esta época, se determinaría en el sujeto un grave trastorno por hallarse inadaptado. El adulto soporta impunemente en su intestino la presencia de bacterias que el intestino del niño no soportaría ni por su número ni por su calidad; en éste no determinan el efecto que en aquél determinarían, no porque las bacterias dejen de ser las mismas sino porque las defensas del intestino han sido reforzadas en grado altísimo al pasar de un período de la vida o otro período. De nuevo recordaremos en este punto cuán erróneo es el concepto de la virulencia de un microbio cuando la consideramos como una propiedad independiente de la materia viva en que ha de manifestar sus efectos. La virulencia de un microbio no es mensurable en el microbio mismo; lo es por los efectos que determina y estos efectos son mayores o menores según sean las defensas. Virulentos son los bacilos tíficos y paratíficos, y se comportan como inofensivos en el intestino de los individuos sólidamente vacunados por la naturaleza misma; esos mismos microbios trasladados a un intestino más indefenso resultan peligrosísimos. Asimismo: no hay bacteria que pueda considerarse como inofensiva mientras pueda vegetar sobre la materia viva, pues sólo por el hecho de implantarse en ella y extraerle elementos de nutrición ya la mata, es decir, la infecta o descompone, que en el fondo es lo mismo.

Ciertas y determinadas diarreas, diferenciables como tipos nosológicos, serán debidas etiológicamente a bacterias especiales, como ocurre con la infección disentérica bacilar o la infección colérica, por ejemplo; mas si basta la infección de la mucosa gastrointestinal para determinar ese síntoma global, es indudable que ese síntoma puede responder a infecciones múltiples determinadas por especies que estimamos actualmente como inofensivas sólo por no tener en cuenta su potencialidad patógena ante la indefensión de la mucosa sobre la que germinan; basta que sus fermentos defensivos sean reforzados mediante una adaptación inmunizante previa, para que esas mismas especies subsistan en el conducto como inofensivas, desaparezca el peligro de la infección y con ella el síntoma culminante que la ponía de manifiesto. La cuestión cambia de aspecto según que la resolvamos tomando como punto de partida de la investigación al germen que determina el síndrome morbooso o al grado de inmunidad que haya alcanzado la mucosa gastro-intestinal que recibe su acción.

Si el epitelio gastrointestinal resiste a las agresiones químicas de las substancias heterólogas procedentes de las especies bacterianas es porque los fermentos defensivos que exudan al digerirlas modifican su configuración y estructura molecular de modo que resultan inofensivas. En realidad no son atacados por los gérmenes sino por sus productos y al ser bañados por ellos resultarían agresivos si modificasen su estado físico, bien fluidificándolos, bien coagulándolos, o sin modificarse su composición combinándose con sus elementos o con alguno de ellos, en cuyo caso dejarían de conservarse como son y descenderían del rango de materia viva a materia inerte. Estas modificaciones físicas o químicas, que constituyen lo que designamos con el nombre de *agresión*, no pueden tener lugar porque el fermento idóneo, siempre adaptado a la naturaleza del estímulo que la célula recibe, modifica el estado de la materia agresora de modo que no lo sea. Estos fermentos, sin embargo, tan adecuados a la

naturaleza de la materia exterior, no son un producto espontáneo, y como tal misterioso, de los plasmas epiteliales; ellos presuponen la incorporación de estas substancias elevándolas al potencial energético de materia viva siempre parcialmente liberable bajo el estímulo de la materia externa, reproduciéndose así en cada caso particular el mismo hecho que tuvo lugar cuando esa materia extraña fué incorporada como propia. El proceso de esa incorporación es el mismo proceso fisiológico que descrito queda al tratar de la inmunidad adquirida. El acceso de la materia vacinal al medio interno por la vía parenteral o por la infección del organismo o de alguna de sus partes, lo inunda de materia extraña ante la cual reacciona la materia viva creando los fermentos que han de transformarla en propia o asimilable. Así también: la absorción acarrea al medio interno los productos microbianos, como los demás productos alimenticios, y a los remansos nutrimenticios de las células epiteliales del conducto digestivo llegan esos productos, como llegan a todas partes, con ellos se nutren, reparando el desgaste que experimentan, repitiéndose aquí el mismo fenómeno que hemos descrito respecto del fermento péptico al adaptarse cualitativa y cuantitativamente a la digestión de la leche. Por el mero hecho, decíamos allí, de ingresar en el medio interno un producto de una procedencia especial, las glandulillas pepsígenas se rehacen de sus pérdidas con substancias oriundas de ese producto y de ahí que el fermento que elaboran sea el propio de la leche y no de otro alimento. Lo propio sucede aquí. Los epitelios intestinales, abiertos a un ambiente exterior, reciben estímulos especiales y a ellos se adaptan exudando fermentos idóneos que atacan la materia agresora, y como esas pérdidas son específicas, las avidedes del plasma tienden a reincorporar del medio fisiológico las que pueden compensarlas y así es como se inmunizan localmente contra su acción. Mientras así se defienden de los productos solubles microbianos y de los demás que impregnan sus superficies externas, derraman sobre el contenido intestinal sus propios fermentos, y como los fermentos que atacan los productos microbianos son los mismos que atacan los cuerpos bactericos, de ahí resulta que la masa alimenticia, a más de la acción de los fermentos digestivos, sufre la de los fermentos defensivos epiteliales que poseen la propiedad de actuar sobre aquélla y reactivar a los primeros y a más la de actuar sobre cuerpos bacterianos que habían escapado a su acción.

En cuantas especies han sido ensayados el fermento péptico y los fermentos pancreáticos, se ha comprobado que no las digieren; es de creer, sin embargo, que los zumos epiteliales vertidos sobre la masa alimenticia se comportan con ellas de una manera análoga como se comportan todas las células respecto al medio en que vierten sus bacteriolisinas. La demostración experimental del hecho resulta tan difícil en este punto como en los demás territorios celulares por no poder captar los zumos aisladamente y ensayarlos *in vitro*, tal como lo hacemos respecto del jugo gástrico o del pancreático; mas todo el mundo admite que los productos de la zymogenia epitelial se vierten sobre el contenido gastrointestinal, reactivando ciertos fermentos digestivos y completando la digestión de la masa alimenticia; es de suponer, pues, que con esa zymogenia se adquiera también la capacidad de autorregular hasta cierto punto el desarrollo de la flora microbiana al impregnar la masa de zumos bacteriolíticos, y acción que puede ser más intensa respecto de una u otra clase de bacterias según fuera el estado de inmunización del epitelio respecto de las mismas. La observación de las cosas, serenamente consultadas, nos inclina a creer que los fenómenos de fermentación y putrefacción que tienen lugar en el estómago e intestinos, con la formación de productos como el alcohol, ácido butírico, acético, amoníaco, fenol, etc., algunos de ellos muy nocivos, no dependen de la ingestión de los agentes que las determinan únicamente, sino que están regulados por una condición interna, por una defensa fisiológica que conserva la normalidad de la vida.

Si la masa alimenticia se comportase realmente como un medio de cultivo inerte con respecto a la germinación de la suma enorme de especies en ella sembradas, se hace difícilmente comprensible la regularidad con que esa germinación se desarrolla según los tramos del conducto por los que pasa, pues aun cuando pueda invocarse para la explicación del hecho la uniformidad de composición del medio, no puede invocarse así mismo la uniformidad de las especies sembradas dado que el mundo exterior las suministra en condiciones variadísimas. Aquí debería pasar algo semejante a lo que pasa con un lote de matraces de caldo abandonados que se infectan con especies variadísimas a pesar de la identidad del medio nutritivo. Normalmente en el conducto digestivo no se desarrolla, por ejemplo, unas veces más el bacilo amilobacter y otras el bacilo acético bien que la cantidad en que son sembrados uno y otro de una manera fortuita debe variar al infinito; normalmente las bacterias de la putrefacción serán ingeridas en una comida en un mayor número que en otra según sea cruda o cocida, por ejemplo, y sin embargo el olor del secremento que acusa sus efectos no varía al compás de esas variaciones fortuitas sino que subsiste sensiblemente igual. Claro está que si exageramos la nota o cambiamos la composición del medio modificando el régimen, la flora microbiana del conducto digestivo cambiará radicalmente; pero pensando bien, debemos convenir en que sin necesidad de extremar las cosas hasta ese punto, esas variaciones deberían sobrevenir cada día y sin embargo nos sobrevienen, como si fuera puesto algo por parte del sujeto que hasta cierto punto lo impide.

Por otra parte: si imaginamos una paresia en la contractilidad del tubo digestivo, una acción morbosa que inhiba o atenúe la zymogenia epitelial, una causa perturbadora, en suma, de esa condición interna reguladora de la flora intestinal, inmediatamente comprobamos el predominio de la vegetación de unas especies sobre otras presentándose fermentaciones anómalas, signos de putrefacción, con meteorismo, constipación, diarrea, etc., como si realmente fuera verdad que la germinación de las especies en el contenido alimenticio se desarrollasen de una manera arbitraria una vez anulada la condición fisiológica que hasta cierto punto la regulaba.

La hipótesis de que los fermentos defensivos del epitelio gastro-intestinal se vierten y mezclan sobre el contenido alimenticio y ejercen una acción bacteriolítica sobre las especies microbianas que regula su desarrollo, nos parece muy aceptable. De esa acción digestiva ha de resultar un impedimento para la vegetación libre y una atenuación de los gérmenes en la misma masa.

Sin la secreción de estos fermentos no se concibe la defensa de las paredes del tubo digestivo. Poco antes os indicaba que en las encías y en la superficie superior de la lengua se cultivan los microbios, de una manera más o menos densa según sean los individuos, sin infectarlas por no implantarse en la materia viva, defensa que no se explica sin la intervención de los fermentos defensivos que impiden la adherencia. A lo largo del tubo gastrointestinal los microbios no se cultivan sobre el epitelio como en la boca: se cultivan en la masa alimenticia. Una defensa física contribuye poderosamente a que así no suceda: los movimientos propios del conducto, movimientos que ni en el estómago ni en los intestinos gruesos son tan eficaces como en los intestinos delgados. Estos últimos están animados, de movimientos múltiples tan sabiamente combinados que todos las partes de la masa son puestas en inmediato contacto con las paredes y claro está que esa movilidad ha de dificultar de un lado la vegetación de los gérmenes en la masa y de otra la formación del cultivo adjunto al epitelio; en el estómago y en los intestinos gruesos esa defensa física es menor y queda anulada en los tramos intestinales inferiores donde la materia excrementicia se acumula y solidifica en espera de la contracción vermiforme que ha de expulsarla. Mas ni en unas ni otras regiones los microbios se cultivan como en la boca en condiciones normales y no se concibe como durante los períodos de reposo del saco estomacal o del conducto intestinal esa vegetación no tenga efecto si con la exudación de los zumos defensivos no se protege el epitelio.

La actividad zymogénica epitelial de estas regiones en vez de ser periódica como lo es la secretoria, es constante, y en vez de estar condicionada como ésta del reflejismo nervioso, obedece al estímulo directo del antígeno exterior. De ahí resulta que cuando con la ingestión las paredes del estómago gotean su jugo, arrastran los productos zymóticos acumulados en el epitelio y en los espacios intercelulares, arrastre que viene favorecido luego por los movimientos del saco que revuelven el contenido. Lo propio cabe decir de la segunda digestión. De esta manera los fermentos defensivos son acarreados al seno de la masa alimenticia en el momento en que más falta hacen, ya para complementar la digestión de los productos de la materia amorfa sobre que actúan, ya para iniciar la digestión de los cuerpos bactericos que escapan a los fermentos secretorios, ya para fijar en la misma masa las condiciones en que ha de vegetar la flora bacteriana.

La absorción intestinal acarrea luego al seno del organismo sustancias específicas procedentes de las más variadas especies que todo el mundo consideraría vacinales si ingresasen por la vía parentérica. Sea cual fuere su vía de ingreso, ellas se incorporan en los plasmas y cuando observamos que en presencia de la materia heteróloga de que proceden esos plasmas se comportan como si la conociesen, creando bacteriolisinas que las atacan y digieren (a unas con mayor energía que a otras), es lógico pensar que esas variantes individuales no brotan del azar sino de un reforzamiento cuyas condiciones nos escapan. Como no se concibe que el tubo digestivo pueda resistir las agresiones químicas de que es objeto por parte de las bacterias que en su contenido se cultivan si no se inmuniza localmente contra ellas, tampoco se concibe que el organismo pueda resistir la autointoxicación que determinaría la absorción de los productos celulares de la flora gastro-intestinal si contra ella no estuviera debidamente vacunado. Esta idea, ya emitida en 1898 en el Congreso de Medicina de Wiesbaden de una manera luminosa y clara por Friedrich Muller, no ha sido integrada como doctrina científica por la forma artificiosa como viene estudiándose la inmunidad. El cultivo de un buen número de especies, huéspedes habituales del tubo digestivo, en el seno del organismo, determinaría a no dudar infecciones peligrosísimas y las determinaría por sus productos solubles; esos mismos productos absorbidos en bloc pasan al seno de ese organismo diariamente y no le autointoxican. La razón de esa indemnidad hay que buscarla indudablemente en los mismos mecanismos que predeterminan la inocuidad de las más fuertes toxinas a medida que en los plasmas crece la aptitud transformadora por medio de los fermentos defensivos; la prueba de ello está en que cuando ese estado de vacunación falta, como ocurre en el niño, la ingerencia de especies estrañas en el intestino resulta peligrosa para éste y tóxica para el organismo; la prueba de ello está también en que cuando el desarrollo de la flora microbiana deja de estar autorregulado por causas externas o causas internas y unas especies predominan sobre otras en una

forma a la que no está adaptado el organismo, la absorción insólita de productos heterólogos para cuya digestión no se cuenta con fermentos debidamente reforzados determina una intoxicación por productos microbianos.

En el problema de las autointoxicaciones de origen intestinal a nosotros no nos interesa, por ser ajeno a nuestro objeto, la determinación del coeficiente tóxico del contenido excrementicio ni tampoco la determinación química de los productos de que se compone; lo que a nosotros nos interesa hacer constar es que en ese contenido existen productos solubles imicrobianos, tóxicos muchos de ellos, que normalmente ingresan en el organismo sin agredirlo como si estuviera contra ello sólidamente vacunado, y que cuando esos productos aumentan extemporáneamente por modificarse el desarrollo de la flora microbiana fuera de lo común y regular bajo la acción de causas externas o internas, el organismo acusa sus agresiones como si no estuviese ahora vacunado en la misma forma que lo estaba antes por haber cambiado la cantidad o la cualidad, o las dos cosas a la vez, de los productos ingresados. El hecho acusa por parte del organismo una adaptación a una cierta flora bacteriana en el primer caso y una manifiesta inadaptación en el segundo. Esa adaptación y también esa inadaptación demuestra palmariamente, si bien lo reflexionamos, el ingreso global de sustancias vacinales, su incorporación en los plasmas, el reforzamiento de los fermentos que han de neutralizar las agresiones de las sustancias heterólogas en la medida en que hayan sido reforzados y no más, en suma: la existencia de una vacunación preestablecida por la vía intestinal de una naturaleza en el fondo idéntica a la que experimentalmente preestablecemos por la vía parentérica. Con retrogradar a los primeros tiempos de la vida en que el tubo gastrointestinal se va adaptando laboriosamente unas tras otras a determinadas especies, comprenderemos que el organismo no está vacunado como lo está el adulto, razón por la cual se muestra incomparablemente más sensible que éste a las agresiones microbianas que le vienen de este lado.

El aparato digestivo y el aparato respiratorio son para el organismo dos fuentes continuas de sustancias vacinales de cuya incorporación resulta el reforzamiento de sus defensas contra las agresiones microbianas; mas para que como vacinales puedan considerarse es menester que concibamos la inmunidad natural de una manera muy diferente de como la venimos concibiendo.

En la actualidad se entiende que las bacterias son fundidas por ciertas células autónomas o por ciertas propiedades de los humores, sean o no de origen celular, que eso todavía se discute, con objeto de preservar al organismo de su implantación y cultivo, como si la naturaleza, previsora de sí, le hubiese dotado de estos recursos para salvaguardarle de su acceso. Una vez disueltas esas bacterias, las defensas naturales ya cumplieron la misión que las fué encomendada y no hay que inquirir qué es de estas sustancias específicas solubles que en el seno del organismo quedaron. Nadie se pregunta si son o no vacinales, si se incorporan o no en los plasmas, si refuerzan o no las defensas naturales contra los mismos gérmenes cuando el caso se repite. De ser inyectadas por la vía parenteral, no dudáramos en afirmar que inmunizan; pero por sólo el hecho de haber sido reducidas a materia soluble por la alexina o los plasmas amebiformes no se las concibe ya como vacinales por partir del supuesto conceptual de que una cosa es la inmunidad natural y otra cosa es la inmunidad adquirida. Si esa materia no puede estimarse como vacinal miradas las cosas desde este punto de vista, menos podrá considerarse como tales las sustancias procedentes de las vías respiratorias o las vías digestivas. Encastillados en ese prejuicio, tan ilegítimo como infundado, ni siquiera se nos ocurre pensar que por una y otra vía recibe el organismo un caudal de sustancias microbianas (cerrando los ojos a sus fuentes de origen y cerrándolos también a su destino ulterior) bien persuadidos de que con saber que los humores funden las bacterias y los leucocitos las exterminan, ya conocemos en qué consisten las defensas naturales de la vida.

La observación nos pone a la vista hechos decisivamente demostrativos de que esas alexinas y esos fagocitos no bastan para impedir que el organismo se pudra. Los mismos leucocitos que defienden el epitelio intestinal defienden al peritoneo, la misma alexina baña a unos y a otros territorios celulares, siendo teóricamente iguales sus defensas, y a pesar de esta igualdad de defensas no nos admira que en un caso de perforación el peritoneo se infecte mortalmente bajo la acción de los mismos microbios que el tubo intestinal soporta impunemente. No denuncia el hecho por parte del intestino una defensa mayor que por parte del peritoneo? Lo propio cabe decir del aparato respiratorio. Las vías aéreas soportan impunemente la presencia de gérmenes que no soportaría el envoltente pleural, y de tal modo nos ciega la superstición mental de que sólo la alexina y el fagocito defienden a la pleura y al pulmón, que pasamos de largo ante el hecho que nos demuestra lo contrario.

Indudablemente la inmunidad natural no puede ser concebida como una función protectora de la materia viva; esa defensa no es adventicia; nace del hecho mismo de vivir, o lo que es igual: de nutrirse a expensas de otro elemento también vivo. La fusión de las bacterias en los humores o su apresamiento por los leucocitos no protege a los elementos celulares por dificultar su acceso hasta ellos. El comensalismo que en los territorios más recónditos se nos pone de manifiesto algunas veces

y la pertinaz agresión de que son objeto los territorios celulares abiertos al medio ambiente, pudría irremisiblemente la materia viva si no contase más que con esa protección exterior. Hay algo más que esto en el proceso de que resulta la inmunidad natural. De la misma manera que el germen que engloba el leucocito proliferaría en el seno del plasma en que anida si no crease fermentos que lo digieren y transforman en nutrimento, así la materia viva, moldeada en las texturas celulares o amorfa en los plasmas circulantes, sería la presa de los gérmenes si como el leucocito no crease fermentos que los resuelven en substancias alimenticias. El leucocito no se infecta con los gérmenes que apresa a condición de que se nutra con ellos; si por causa de *a* o *b* no puede digerirlos es a su vez digerido por aquéllos y una vida parásita se desarrolla en el seno de ese plasma inerte; su defensa no resulta del acto mecánico de englobar sino del hecho químico de vivir. Esa célula libre es la imagen plástica de la defensa natural. Sin zumos defensivos, cuantas bacterias contactan con los elementos celulares los penetrarían con la contigüidad progresiva de su vegetación, tal como sucede cuando esos zumos faltan o son inactivados; si esos zumos no se diluyesen en los humores circulantes, esos humores serían fácilmente convertidos en caldos succulentos de cultivo. Esas bacterias son substancias potencialmente asimilables y con ellas se comporta la materia viva tal como se comporta con todas las substancias del mundo exterior reductibles a nutrimento; al fin y al cabo esas bacterias son albúminas, son hidratos de carbono, son cuerpos grasos fundamentalmente idénticos a los del reino vegetal y como no concebimos una lucha entre el gluten y el fermento que lo desintegra, tampoco debemos concebirla entre el microbio y materia viva. No lo entendemos así cuando miramos la inmunidad natural desde un punto de vista antropomorfo, imaginando una defensa y una agresión, meros productos de nuestra fantasía; de observar los hechos tales como son en la realidad objetiva, ni hay tal agresión ni hay tal defensa: no hay más que una transformación de la materia que ha de saturar las avidedees químicas del elemento vivo. Ante el acto nutritivo, la materia microbiana no es más ni menos que una substancia incorporable como otra cualquiera; mas como quiera que de no haber sido debidamente digerida para su asimilación los elementos vivos que la contienen hubieran vegetado en el organismo, descomponiéndolo total o parcialmente, de ahí que, confundiendo el consecuente con el antecedente, concibamos que ese organismo que impide la vegetación se defiende de la misma, cuando es lo cierto que esa defensa que le atribuimos resulta del acto mismo de nutrirse. Mirar las cosas de otra manera es proceder como el físico antiguo cuando no comprendiendo que el agua ascendía por un tubo vacío por la presión atmosférica imaginaba que la naturaleza tenía horror al vacío y que ese horror la impulsaba.

Concebida la inmunidad natural como la resultante de una nutrición alimentada por substancias bacterianas, se nos hace fácilmente comprensible lo que hay de nativo en esa inmunidad y lo que hay de adquirido. El huevo al germinar en el claustro materno y el organismo naciente que intercambia con la materia exterior se nutren en condiciones muy distintas; mas de los plasmas que se organizan en el primer caso y de esos plasmas ya organizados al abrirse al comercio químico con el mundo exterior, no son desconocidas ciertas substancias específicas. La res preñada vacunada contra el carbunco, vacuna a su vez al feto suministrando a esa materia que se organiza substancia vacinal que confiere a sus plasmas la aptitud de crear fermentos idóneos para una determinada substancia heteróloga del mundo exterior que llamamos *B. anthracis*. Tal como ha sido incorporada esta substancia en los plasmas, confiriéndola una mayor aptitud digestiva de un determinado antígeno, debemos entender que lo han sido con cuantas substancias vacinales han pasado de la madre al feto, procedan de infecciones pasadas, procedan de las vías respiratorias, procedan de las vías digestivas; no sabemos ni cuáles son, ni en qué cantidad han sido incorporadas; pero sí es lógico pensar que la suma de substancias específicas que confieren a la madre una cierta aptitud digestiva de las bacterias de que procedían, a cuyo estado lo llamamos inmunidad, han sido trasladadas al hijo, que las conserva hereditariamente, confiriéndole a su vez la aptitud de crear fermentos defensivos contra ciertos productos exteriores. Y he aquí, señores, lo que hay de verdaderamente nativo en la inmunidad natural, lo que en el organismo que nace se nos da como preestablecido. Los orígenes de esas bacteriolisinas nativas son los mismos que la de cuantos fermentos crea la materia plasmática a medida que se organiza; todos presuponen la incorporación de una determinada cantidad de materia inerte elevada al potencial energético de materia viva, y como ese potencial es parcialmente liberable siempre que esa materia inerte reaparece de nuevo como materia incorporable, de ahí que entre el organismo y los materiales de que procede existan una suma de correspondencias exactas y precisas, tan exactas y precisas como las que se establecen entre las impresiones que reciben los sentidos y los objetos a que corresponden. Proponerse averiguar cómo el feto vacunado por su madre contra el carbunco reacciona de modo contra esa substancia específica que neutraliza su agresión y la transforma en inofensiva, es lo mismo que proponerse averiguar cómo esa materia inerte ha sido elevada al potencial energético de materia viva. Hoy por hoy ese propósito es un desvarío. Sólo sabemos que el hecho existe y lo enunciamos bajo formas figuradas al decir que los plasmas, al reaccionar contra una determinada substancia antigénica, proceden como si la conocieran. Las bacteriolisinas en el organismo naciente, como cuantos fermentos

en él existan, no son atributos espontáneos de la materia viva o hijas de una cosa oculta que así las impone ante la mirada del que las observa; ellas resultan de los mismos mecanismos que preestablecen la inmunidad adquirida; ellas presuponen como ésta la incorporación de una substancia específica, sólo que por ignorar cómo ha sido dada y cuándo lo fué se nos figura que es un don nativo de la materia viva, como si el hecho careciese realmente de precedentes determinantes sólo porque nosotros los desconocemos.

Los orígenes hereditarios que atribuimos a los fermentos bacteriolíticos de que resulta la inmunidad natural nos permite comprender que pueden ser más débiles o fuertes por condiciones preestablecidas por la herencia misma y nos permiten comprender a la vez cómo pueden ser reforzados cuando se establece un comercio activo entre el organismo y la materia ambiente. De cuanto hemos expuesto anteriormente se desprende claramente que los fermentos bacteriolíticos del organismo que se abre a la vida exterior se encuentran en la misma situación que hemos descrito respecto del jugo gástrico cuando es estimulado a reobrar sobre un alimento desconocido. Como a este último para digerir bien le es forzoso distinguir un alimento de otro y adaptar su cualidad y su cantidad a la cantidad y composición del alimento ingerido, así los primeros pueden reforzarse a condición de distinguir unas de otras las substancias bacterianas e incorporarlas y así es como los plasmas llegan a conocerlas creando, cada vez que determinados estímulos acusen su presencia, los fermentos reaccionales idóneos que las han de transformar en nutrimento. Si esos fermentos nativos no existen, la presencia de la materia heteróloga puede crearlos tal como la presencia del azúcar de caña crea la invertina, tal como la materia heteróloga suministrada *ex ovo* o por la placenta las creó en la materia viva en vías de organización. La inmunidad natural no es dada con tasa fija; ella aumenta con el desarrollo funcional; el organismo se fortalece contra las agresiones del medio a medida que se adapta a esas agresiones y ello depende de que se vacuna contra ellas como el medio las suministra la primera materia; si ésta le falta, resta inerte como aquellos marcianos de que nos habla Wells y de que os hice mención anteriormente.

Ved, pues señores, como entre la muchedumbre de substancias de que se compone el organismo deben contarse las que proceden de las especies bacterianas por ser alimenticias como las demás. La incorporación de unas y otras determinan unas mismas reacciones zymóticas respecto los cuerpos de que originariamente proceden comportándose en este punto la materia viva con perfecta unidad funcional; mas al comportarse con las bacterias tal como lo hace, con el aceite o una grasa animal, con una albúmina procedente de un vegetal o de una determinada especie animal, evita un daño ulterior (que no se produciría de no atacar ese aceite o esa albúmina, por impedir que esas bacterias arraiguen y vivan a sus expensas ocasionando su muerte. La materia inmunógena que nos defiende de esas infecciones se metaboliza como la que no nos defiende; ella se gasta más o menos según sea y por eso la inmunidad pasa si los mismos materiales de reparación no subvienen a ese desgaste. En los órganos en que ese metabolismo es más activo las resistencias a la infección parecen ser mayores, tal como ocurre en el sistema nervioso y el muscular, grado de inmunidad local que no debe ser vinculado globalmente del coeficiente nutritivo sino aisladamente de la materia inmunógena que al desgastarse libera mayor cantidad de fermentos defensivos.

Tales son, señores, las ideas, en buena parte nuevas, referentes a la inmunidad, así natural como adquirida, que deseaba exponeros. En el transcurso de esta exposición, que habéis seguido fase por fase con una constancia y una atención benévola que muy de veras os agradezco, he procurado filiar, en la medida de lo posible, las varias teorías que sucesivamente se han formulado sobre tema tan interesante, poniendo de manifiesto como con la aparición de los hechos nuevos, que de buenas a primeras parecían destrabados o inconexos, se arruinan unas tras otras las concepciones personales, siempre con la mira de demostrar que el razonamiento sobra cuando la experiencia falta. Así hemos visto como aquella primera idea de la adición emitida por Chauveau, tan amplia y sólidamente probada por la investigación francesa, quedó como un germen infecundo cuando la personalísima concepción fagocitaria orienta por vías falsas la resolución del problema de la inmunidad y como ese mismo germen se abrió con eflorescencia exuberante cuando la investigación, de nuevo reencauzada, se preguntó qué se hace de la substancia vacinal que el microbio deja en el organismo, enlazando el hecho solitario de otros hechos que lo soldaron de nuevos eslabones. Entonces el problema de la inmunidad fué relacionado con el problema de la nutrición y la concepción fagocitaria fué considerada como un episodio interesante de la inmunidad, nada más que como un episodio, ya que en la hipótesis de que el organismo careciese de fagocitos sería como ahora inmunizable.

Así llegamos hasta Ehrlich quien concibe la inmunidad adquirida como un simple resultado de la nutrición por substancias inmunógenas; mas el proceso de esa nutrición es descrito en forma tan sobradamente imaginativa que en nada se parece a la nutrición general de que nos hablan los fisiólogos. Nunca habían éstos sospechado que el organismo tuviese necesidad de crear substancias específicamente antitóxicas para neutralizar ciertos tóxicos; siempre habían creído que su destrucción era

funcional. Tampoco habían sospechado que las acciones zymóticas se ejerciesen de una manera tan compleja como en esta teoría se supone. Si la bacteriolisina es un fermento, ellos entienden que obra sobre la bacteria en condiciones adecuadas a su acción como la pepsina sobre la albúmina o la amilasa sobre el engrudo de almidón; considerar la lisis de estas bacterias rojas como el resultado de la conjunción de la alexina con la substancia específica, es concebir la acción de los fermentos desde un punto de vista muy distinto de como ellos la conciben. En el cuerpo doctrinal de la ciencia fisiológica no han sido integrados como conquistas definitivas ni la concepción de los anticuerpos ni esa nueva concepción de los fermentos. Por otra parte: los fisiólogos se han mantenido en la mayor reserva respecto al modo como concibe Ehrlich la incorporación de la materia alimenticia en los receptores celulares. Ellos partían de antiguo del sano principio de que esa materia para llegar a ser realmente alimenticia o asimilable debía ser convenientemente preparada por los fermentos digestivos y de día en día se han ido penetrando más profundamente de que ni aun así llega a serlo al advertir que a través del epitelio intestinal, sistema linfático e hígado sufría nuevas modificaciones. Su acceso al medio interno venía muy dificultado. La naturaleza de ese medio es concebida como el producto complejísimo de una elaboración celular en la que se mezclan los productos de las secreciones internas, los productos reabsorbidos de las secreciones externas y los productos de la catabolia, todos ellos sabiamente autorregulados. Supuesta esa concepción tan cerrada y restructiva del medio interno en el que viven los elementos celulares y del que sacan los materiales de renovación, se hace difícilmente comprensible como la materia inmunógena, idéntica a la materia alimenticia, ingresada por la vía parentérica, podía ser directamente fijada en los receptores celulares sin preparación de ninguna clase. Ese modo de ver las cosas resulta muy simplista para quien abarca el problema en toda su enorme complejidad. Tal como ingresa esa materia no es alimenticia; esa materia es inasimilable. El descubrimiento de las secreciones internas indujo a los fisiólogos a ampliar el concepto de la digestión; ella no acaba en el tubo digestivo: se continúa bajo una u otra forma donde quiera, existen elementos vivos. Ante la materia ambiente la célula reacciona creando zumos que la modifican ya en su configuración molecular, ya en su composición. El metabolismo, la suma infinita de transformaciones por que pasa la materia viva, ya en la intimidad de las células, ya fuera de ellas, son explicadas por esas digestiones. Con esas nuevas orientaciones los fenómenos íntimos de la nutrición fueron investigados bajo la inspiración de un criterio muy distinto del que anteriormente se tenía. Abderhalden es quien mejor sistematiza las nuevas tendencias vinculándolas de principios metodológicos a modo de puntos de partida que prefijan la vía que hay que seguir.

Mientras así cambian los puntos de vista respecto al modo como hemos de plantearnos el problema de la nutrición y el modo como hemos de entenderla en sus líneas más salientes, la teoría de la nutrición especial obtenida por los cuerpos inmunógenos subsiste imperturbablemente como si no estuviese plenamente demostrado que el hecho en que se basa es falso, como falsas son las consecuencias que del hecho derivan. A mí me parece que su revisión se impone; a mí me parece que ya debería haberse hecho poniendo de manifiesto que la nutrición por los cuerpos inmunógenos, tal como la describe Ehrlich, en nada se parece a la nutrición que nos describen los fisiólogos. Los sabios, sin embargo, están tan ocupados en sus propios trabajos que no se distraen con la revisión crítica de los ajenos cuando no les perjudican y dejan que el tiempo depure la verdad.

Un interés muy personal me ha movido a emprender esa obra de revisión. Desde muchos años llevo publicados, en buena parte con la colaboración de Pi y Suñer, trabajos demostrativos de que los elementos celulares contienen *in vivo* y *post mortem* zumos bacteriolíticos, y estos trabajos, a pesar de haber sido comprobados por experimentadores que nos han reconocido la prioridad y por experimentadores que los han publicado como originales, no han sido integrados como doctrina científica, mientras que otros trabajos nuestros de menor fuste son citados en los libros de Bacteriología. Al inquirir la razón desemejante anomalía, tardíamente hemos venido a comprender que esas bacteriolisinas de que nosotros hablamos no encajan dentro las ideas reinantes, pues no hay modo de conciliar la naturaleza de estos fermentos con la concepción actual de la alexina, y como parecen una pieza suelta que no puede engranar con las demás dentro las teorías imperantes acerca de la inmunidad, se prescinde de ellas. De ahí la necesidad de revisar estas teorías hasta llegar a demostrar que no son nuestras bacteriolisinas las que sobran: lo que en realidad sobra es la concepción de esa alexina, que ni es lo que de ella afirma una teoría montada *a priori* ni sirve para la defensa del organismo como esa teoría supone.

Aparte de eso: en los muchos años transcurridos desde la publicación de estos trabajos, bien solo, bien con la colaboración de Pi y Suñer, he venido estudiando experimentalmente en el laboratorio algunas cuestiones pertinentes a la inmunidad adquirida, llegando a conclusiones que ni siquiera son comprensibles juzgadas con el criterio que actualmente impera. Véanse algunos ejemplos. Como se obtiene bacteriolisinas de la maceración o el prensado de los tejidos, se las obtiene también de los huevos de gallina frescos transportados asépticamente a vasos de cristal apropiados. Al cabo de unos

dos meses, con la mezcla espontánea del vitelus con la clara del huevo, se forma una substancia hialina, sumamente limpia y transparente, que contiene bacteriolisinas tan activas contra el *b. anthracis* que en el espacio de dos días lo digieren en grandes cantidades *in vitro*. Estas propiedades bacteriolíticas no se extinguen con el tiempo; guardo vasos viejos de algunos años que todavía las conservan. A esta substancia, por darle un nombre, la llamamos *oviserum*. Cuando el *oviserum* se inyecta por la vía subcutánea a los conejos a la dosis de 30 c. c. por kilogramo en tres veces, estos conejos quedan sólidamente vacunados contra el virus carbuncoso al cabo de los 10 días de la última inyección, estado refractario que perdurará durante larguísimo tiempo, que todavía no se ha fijado. Comprenderéis, señores, que el hecho que sucintamente acabo de describiros interpretado desde el punto de vista de las teorías reinantes, es extraño, es raro, inexplicable; pero más extraño, más raro y más inexplicable todavía es que ese mismo *oviserum* administrado por medio de una sonda por la vía gástrica a los conejos a la dosis de 60 a 70 c. c. por kilogramo en tres veces en días alternos, a los dos días de la última ingestión queden también refractarios a la inoculación de un virus carbuncoso mortal para los testigos en el espacio de 3 días. Ese estado refractario dura de 40 a 45 días.

El hecho absolutamente cierto (algunos de los que me oyen lo han presenciado repetidamente) no parece ser un hecho propio de la inmunidad y así es la verdad si la inmunidad es positivamente lo que se dice ser; mas si, abjurando de prejuicios, entendemos que la inmunidad resulta de que pre-existan o no en los plasmas fermentos que bacteriolicen los gérmenes impidiendo su implantación y vegetación consecutiva y si esos fermentos son por adición incorporados a esos plasmas con el *oviserum*, muy sólidamente cuando es administrado por la vía parentérica y de un modo más pasajero cuando lo es por la vía gastrointestinal, ya no nos parecerá raro, ni extraño; ni extravagante que esas bacteriolisinas liberadas desde las células a los humores ejerzan sobre el bacilo carbuncoso la misma acción que ejercieron sobre el bacilo *in vitro*. Sólo cuando juzgamos del hecho desde el punto de vista del amboceptor y de la alexina resulta inexplicable; pero si damos a la bacteriolisina la genuina acepción de un fermento defensivo y no la tomamos en el sentido arbitrario en que se la toma actualmente, nos parecerá naturalísimo que lo que confiere al organismo un medio de atacar al bacilo más poderoso del que había, lo preserva de la infección.

¿Comprenderéis, señores, con sólo este ligero apunte, por qué estoy personalmente interesado en someter a una revisión crítica implacable las teorías reinantes acerca de la inmunidad? Pues si los dos ejemplos anteriores no os hubieren convencido os apuntaré otro.

Con las ideas imperantes acerca de la inmunidad, el enunciado de que las substancias vacinales pueden inmunizar por la vía gástrica o las vías respiratorias parece una cosa ininteligible. Mas como no procedamos como aquellos escolásticos del Renacimiento que no quieren mirar los cielos con el telescopio, recién inventado por Galileo, para no presenciar los hechos que contradecían sus ridículas concepciones, reconoceréis conmigo que no hay teoría que valga contra un hecho claro. Digerid *in vitro* un gramo de cultivo de *b. anthracis* en 5 c. c. de *oviserum* y cuando al cabo de 3 ó 4 días no quedan ya bacilos en el tubo y si un moco soluble en el agua, ingerid por medio de la sonda en el estómago de un conejo el contenido del tubo previamente dilatado; al cabo de dos días repetid la misma operación y al quinto inoculad el virus con testigos. El testigo muere dentro el plazo natural; el vacunado por la vía gástrica vacunado queda como una prueba viva de que la substancia inmunógena, como llegue a incorporarse en los plasmas, inmuniza siempre; sea cual fuere la vía de acceso, sin necesidad de que se hayan formado previamente esos fantásticos anticuerpos en los cuales se cree actualmente con el mismo fervor con que se profesa un dogma de fe.

El aspecto de las cuestiones cambia radicalmente en la inmunidad según la consideremos como el producto de una nutrición especial, efectuada fuera de la órbita de la nutrición general, o según la consideremos regida por el mismo mecanismo fisiológico por que se rige la nutrición efectuada con toda clase de substancias alimenticias, sean o no inmunógenas.

He aquí, señores, porque antes de la publicación de los trabajos experimentales que hemos llevado a cabo con Pi y Suñer, que en breve daremos a la estampa, he creído necesario una revisión crítica de conceptos, dado que la inteligencia del hombre no ve nunca las cosas conforme son mientras piensa que son de otra manera.