

El desarrollo de éstos en un medio mineral, artificial, dice, es la invasión de un país virgen por colonos que encuentran á su disposición todos los recursos disponibles.

La resistencia que hay que vencer es la procedente de la mayor ó menor fertilidad del suelo.

Por el contrario, la penetración de microbios patogénicos en el cuerpo de los animales equivale á la llegada de nuevos inmigrantes á un terreno habitado por una densa y autóctona población, en el cual todo se halla dispuesto para asegurar la vida de los habitantes, cuya resistencia se añade á las propias de la naturaleza, más ó menos favorable, del terreno.

Para este distinguido microbiologista toda la lucha se reduce á la de las necesidades nutritivas, y depende su éxito de circunstancias variadas, múltiples, en las que la vitalidad de los tejidos invadidos, su manera de reaccionar y la naturaleza de los productos que pueden constituir llevan la mejor parte.

LECCIÓN SEGUNDA

DE LA ACCIÓN MEDICAMENTOSA (CONTINUACIÓN)

Resistencia del organismo á la invasión de los gérmenes patogénicos.

—El medicamento se dirige á los elementos anatómicos del organismo; los medicamentos *específicos* se dirigen también, más ó menos directamente, á los gérmenes patogénicos, causa de la enfermedad.

SEÑORES:

Hemos comparado la enfermedad micróbica á una lucha emprendida, entre elementos vivientes, sobre el terreno de las necesidades nutritivas. Evidentemente, esto no pasa de ser una de las facetas de esta compleja cuestión. Entre otras cosas, dejamos á un lado las alteraciones químicas que pueden resultar de esta misma lucha, como consecuencia de la producción de sustancias tóxicas por los microbios ó los elementos de los tejidos. Bajo el punto de vista en que nos hemos colocado, que es el de la acción medicinal, se necesita esta simplificación. Más adelante hallaremos ocasión de volver sobre las intoxicaciones de origen micróbico, que no constituyen, por lo demás, sino fenómenos secundarios de la evolución morbosa.

Los microbios y los elementos de los tejidos se disputan los materiales nutritivos comunes, ó por lo menos sacados de unos mismos recursos, que son los del organismo.

Resistencia
del
organismo
á la invasión
de los gérmenes.

De esto se puede ya inferir que en los sujetos vigorosos, de nutrición activa, en los que es intensa la vida celular, resulta considerable la resistencia del organismo; por lo menos, al principio de las enfermedades microbicas.

El Sr. Duclaux cita á este respecto un experimento de Delafond y Bourguignón, que, aun refiriéndose á la historia de las enfermedades parasitarias no microbicas, tiene un alcance general interesantísimo. Está sacado de la sarna de los carneros, cuya enfermedad no arraiga sino en animales debilitados, colocados en malas condiciones higiénicas.

Cuando los animales están bien nutridos, convenientemente cuidados, la enfermedad desaparece. La resistencia del organismo aumenta con las condiciones que favorecen la nutrición de los tejidos. En este caso, la piel, dotada de gran vigor, se defiende contra los parásitos que tratan de establecer en ella sus reales.

El estado activo de la nutrición general es igualmente uno de los factores importantes de la resistencia del organismo en las enfermedades específicas.

Sabéis que el pneumococo, que parece ser el agente de la pulmonía, puede permanecer en las vías aéreas sin manifestar su presencia, y que es capaz de recorrer todas sus fases evolutivas, multiplicándose allí y pereciendo, sin que aparezca el menor trastorno morboso.

Unos cuantos minutos de exposición al frío pueden ser suficientes para modificar las condiciones normales y originar el mal.

Es probable que el enfriamiento de la piel, obrando por vía refleja sobre la circulación pulmonar, permite á los pneumococos la invasión del parénquima.

Algo de parecido observamos en la tuberculosis pulmonar. En los grandes centros de población, como París, estamos casi todos expuestos en igual grado á los ataques del bacilo. La enfermedad, sin embargo, sólo se desarrolla en cierto número de individuos predispuestos, es decir, que ofrecen terreno favorable al desarrollo de los gérmenes. A menudo, sobre todo cuando el padecimiento es adquirido, basta con aumentar la resistencia del organismo á favor de la alimentación y de ciertos cuidados higiénicos, para detener los progresos del mal y facilitar el trabajo local de encapsulamiento de los gérmenes, debido á la actividad nutricia de los elementos pulmonares.

Observad con cuidado lo que ocurre en las enfermedades infecciosas epidémicas: la fiebre tifoidea, la viruela, la difteria, etc.

Os chocará la mortalidad enorme de los sujetos debilitados y escuálidos. En la primera de estas enfermedades, tan común en nuestros hospitales, las formas graves, burladoras de nuestros mayores esfuerzos, apenas se presentan sino en las personas alcoholizadas, estropeadas, las miserables y mal alimentadas, las nodrizas extenuadas por el parto y la lactancia.

En los individuos sanos, fuertes, cuya nutrición es satisfactoria, la enfermedad es por lo común menos severa; pudiendo, no obstante, tomar una forma grave á resultas de la intensidad de la infección, pero en tal caso el término es favorable las más veces. Por eso he insistido en mis lecciones anteriores sobre la importancia de la medicación esténica en las enfermedades infecciosas.

Sabéis, por otra parte, que si en estos casos logramos mejores resultados que nuestros predecesores, es porque empleamos una dieta menos severa y con-

cedemos suma importancia á los preceptos higiénicos.

Estos son hechos que tienen gran trascendencia, pues muestran que en los recursos de una buena constitución y en la intervención de los modificadores habituales, llamados higiénicos, es donde puede hallar el organismo elementos de resistencia por todo extremo poderosos, y por tanto condiciones de triunfo.

Notaréis que en todos estos casos no se trata en manera alguna de una acción sobre las causas morbosas.

Solamente se pone en juego el organismo; las causas no son alcanzadas sino indirectamente por la actividad en que entran los medios naturales de que la economía dispone.

Inmunidad.

Con independencia de estos primeros hechos, relativos al buen funcionar y excitamiento de los actos nutritivos, aparece otro, apto con particularidad para demostrar que las modificaciones más imperceptibles pueden ejercer enorme influencia sobre la colonización del medio de cultivo viviente. Aludo al notable fenómeno de la inmunidad, propia ó adquirida.

Sabéis que, en tiempo de epidemias, tan sólo parte de los individuos expuestos á la causa morbosa son atacados de sus efectos. En la época en que se inoculaba la viruela, es decir, cuando se practicaba la variolización, había personas enteramente refractarias á los efectos del virus que la lanceta hacía penetrar en la economía.

Esta resistencia á las causas, aun procediendo por la vía de la inoculación, constituye la inmunidad innata. Tal estado no pasa de ser una anomalía; pero

no es tan raro como podría creerse, y hasta hoy no se ha podido definir.

Luego se ha hecho el gran descubrimiento de las vacunaciones, ó sea de las inoculaciones virulentas que confieren la inmunidad absoluta ó relativa.

Esta hermosa y extensa cuestión es compleja, pero sobre todo bajo el punto de vista de los procedimientos capaces de conferir la inmunidad.

El resultado general obtenido á favor de los diferentes medios utilizados hasta el presente es siempre visiblemente igual. Está constituido por una modificación tal del organismo, que la enfermedad microbica deja ya de encontrar en él su terreno propio para hacer su libre evolución.

Al producirse el mal en este terreno modificado, resulta notablemente atenuado, benigno; de modo que muchas veces no merece ya el nombre de enfermedad.

Y sin embargo, el organismo de un vacunado en nada difiere de otro cualquiera; por lo menos, las modificaciones que forzosamente ha de haber sufrido para adquirir tan notables propiedades nuevas escapan á nuestros medios de investigación, no pudiendo afirmarse la existencia de ellas sino por la resistencia que la economía opone á una cierta causa morbosa con la que se pone en contacto.

Según los trabajos de los Sres. Chauveau y Arloing acerca de los virus carbuncosos, del Sr. Charin sobre la enfermedad producida por el bacilo piocianógeno y de los Sres. Roux y Chamberland sobre la septicemia, parece ser debida la inmunidad á la impregnación de la economía por una sustancia soluble procedente del cultivo de los microbios. Ciertas materias químicas tendrán, pues, la singular pro-

piedad de modificar profundamente el organismo de los animales y hacerle refractario á la invasión de los microbios patogénicos. Este hecho es tanto más chocante, cuanto que no se trata de perturbaciones pasajeras. Los efectos de la vacunación se hacen sentir efectivamente durante un período bastante largo de la vida. He aquí uno de los más curiosos puntos de las enfermedades micróbicas. Por lo que los experimentos nos enseñan, en punto á las vacunaciones, es probable que el microbio, al pulular en el organismo, torne impropio él mismo este medio particular para su desarrollo indefinido. Y si fuere cierto que este resultado fuese consecutivo á ciertas acciones químicas, podríamos mantener la esperanza de hallar medicamentos eminentemente activos; es decir, capaces, á pequeñísimas dosis, de volver el cuerpo humano refractario á la multiplicación de los gérmenes. Se conoce cierto número de experimentos que permiten asegurar la existencia de agentes químicos de este género.

Microbicidas.

Uno de los más curiosos estudios experimentales, en este concepto, es el practicado sobre el *Aspergillus niger* por el Sr. Raulin. De él hallaréis una excelente apreciación en la obra del Sr. Duclaux.

El *Aspergillus niger* no se contenta con menos de doce sustancias químicas, incluso el oxígeno, para alcanzar su pleno desarrollo. Además, se necesita que el cultivo se mantenga á temperatura conveniente.

La supresión de algunas de estas sustancias, aun cuando entren en proporción muy mínima en el medio de cultivo, hace descender la cosecha de manera en extremo notable. Basta con apartar algunos miligramos de zinc, para que el rendimiento sea 700 veces menor. Pero lo que más nos admira, bajo el

punto de vista terapéutico, es la extraordinaria sensibilidad del aspergilo á cierto número de agentes.

La menor dosis de plata introducida en un medio dispuesto de manera que produzca la cosecha máxima hace abortar el cultivo. Basta para ello $\frac{1}{1600000}$ de plata. El sublimado da resultado igual á la débil dosis de $\frac{1}{500000}$.

El señor Duclaux hace notar que si el *Aspergillus niger* fuese un microbio patogénico, bastarían 60 miligramos de plata para detener el desarrollo del parásito en una persona de 60 kilogramos de peso, suponiendo esparcidos aquéllos por todas partes.

Los microbios tienen, pues, terribles enemigos, lo cual hace pensar que la introducción de ciertas sustancias en el cuerpo, aunque sea corto tiempo, puede trocar en tóxico para los microbios el medio viviente.

¿Pero es realmente así como actúan los harto poco numerosos específicos que se conocen hasta hoy? El mercurio y el iodo, en la sífilis, y la quina, en la fiebre intermitente, ¿representan frente á frente de los gérmenes de estas enfermedades lo que la plata respecto al aspergilo? ¿Por qué no?

La fisiología experimental nos enseña que todo medicamento debe penetrar en la sangre. Llegado á la circulación, debe ser mirado como sustancia extraña al organismo y destinado á ser lanzado fuera, con mayor ó menor rapidez. No hace, por decirlo así, más que atravesar la sangre, sin poderse acumular en ella en proporciones perceptibles sino en ciertos sabidos casos de lesiones renales. Pero trasladado por la sangre á todo el organismo, entra en contacto con los elementos de los tejidos y puede, por algún tiempo, fijarse en el protoplasma celular bajo una forma más

Los verdaderos específicos parecen ser microbicidas ó parasiticidas.

ó menos compleja, para ser nuevamente cogido y echado fuera como una sustancia de desasimilación. En este girar por el interior de la economía, es dado á los medicamentos entrar en conflicto con los gérmenes morbosos, bien sea directamente, en cierto modo, al encontrarse con ellos en la sangre misma, bien de manera más zurda, por decirlo así, cuando después de combinarse con el protoplasma de los elementos anatómicos, ejercen una acción nociva sobre los gérmenes patógenos que han penetrado en los tejidos ó en los elementos anatómicos.

Quinina.

La primera de estas condiciones parece realizarse en la fiebre intermitente. Los trabajos del Sr. Laverán tienden, con efecto, á probar que esta enfermedad es debida á parásitos vivientes de la sangre. No es, pues, ilógico admitir que al penetrar la quinina en la sangre, aun á pequeñas dosis y pasajera-mente, es capaz de dañar á la vitalidad y pululación de estos protozoarios. Por lo demás, el Sr. Laverán ha visto que los parásitos de la sangre de los febricitantes se hacen mucho más raros después de administrada la quinina. El tratamiento específico de la fiebre intermitente será, por tanto, ejemplo claro de acción parasiticida interna, ejercida en el seno mismo de la sangre.

Mercurio y iodo.

Como todavía desconocemos cuál sea el agente patogénico de la sífilis, nos es muy difícil decidimos sobre la manera de obrar el mercurio y el iodo. Mas al presente debemos mirar las fiebres palúdicas como una enfermedad enteramente específica, tanto bajo el concepto de residencia como de naturaleza de los gérmenes patógenos.

Es más probable que el germen de la sífilis sea de especie diferente de los protozoarios del paludismo, y

que pueda encontrarse en ciertos momentos en la sangre, produciendo sobre todo sus efectos al atacar á los elementos constitutivos de ciertos tejidos de la economía.

Con toda verosimilitud, la acción del mercurio y la del iodo deben diferir de la antipalúdica de la quinina; siendo probablemente consecuencia de la fijación, más ó menos durable, del mercurio ó del iodo en los elementos celulares á que ataca el agente sífilítico.

Sea como quiera, ya estos varios efectos específicos tengan lugar sobre la sangre misma ó en la trama orgánica, puede decirse que ofrecen analogía evidente con lo que sucede *in vitro*, cuando volvemos impropio para la pululación de los gérmenes un medio artificial de cultivo.

El ácido salicílico, por más que no tenga eficacia contra todas las manifestaciones del reumatismo, debe acercarse á los específicos, por razón de sus notables efectos contra las manifestaciones articulares.

En un estudio interesantísimo sobre este asunto, mi maestro Vulpián ha propuesto admitir una especie de electividad medicamentosa, recayendo exclusivamente sobre las serosas articulares. Impregnadas de ácido salicílico estas membranas, resistirán á los efectos del agente morbo, cuya naturaleza microbica es probable.

Veis, en último resultado, que los medicamentos específicos propiamente dichos obran en el organismo casi como lo podrían hacer en un medio artificial de cultivo. Evidentemente, y lo mismo que todos los demás medicamentos, impresionan el organismo; pero su acción terapéutica no deriva de la fisiológica, sino que resulta de la acción suspensora de la vitali-

dad y pululación de los gérmenes patógenos, que ejercen de modo más ó menos inmediato. No se dirigen al organismo, sino á los gérmenes morbosos; es decir, á las causas mismas de las enfermedades residentes en él.

Los específicos forman así una particular sección de medicamentos, muy distintos de los demás agentes.

Por desgracia, esta sección no contiene sino pequenísimo número de individuos.

Todos los demás medicamentos se dirigen exclusivamente al organismo, haciéndole sufrir modificaciones nutritivas y funcionales. ¿Son éstas capaces de volverle más resistente, ya que no refractario, á la invasión de los gérmenes morbosos?

En otros términos, ¿en los casos en que carecemos de específicos, podemos obrar, por una vía en cierto modo de rodeo, sobre las causas patogénicas?

La mayoría de autores contemporáneos han respondido afirmativamente á esta pregunta.

Bouley, que tuvo el mérito de ser uno de los primeros que llamaron la atención sobre las reformas terapéuticas que debían desprenderse del descubrimiento de los gérmenes patogénicos vivientes, formuló así las indicaciones generales que hay que llenar: «Se trata, decía él en la tribuna de la Academia de Medicina, de hallar la manera de modificar el medio interior de los organismos infectados, con objeto de que la vida del microbio, es decir, su cultivo y su pululación, se encuentre por lo menos atenuada, ya que no impedida».

En el libro del Sr. Duclaux, tan lleno de originalidad, se aborda esta cuestión de los antimicrobicos, y se la presenta como inspirada en el propósito de

Medicamentos
no
específicos.

volver el medio orgánico más resistente y menos favorable.

«Casi no puede esperarse, dice, ir más allá y matar por cualquier medio á los microbios. Pero no es preciso que mueran para resultar inofensivos, pues que virulencia y vida no son sinónimos.»

Ciertamente que en toda evolución morbosa podemos volver más resistente al organismo, es decir, ayudarle á salir triunfante de todos los desórdenes ocasionados por una enfermedad específica; pero no está demostrado que el resultado útil así obtenido sea consecuencia de una modificación en la vitalidad de los gérmenes morbosos.

Al levantar las fuerzas de los enfermos, aminoramos los efectos de las intoxicaciones de origen microbico; mas importa no confundir estas diversas acciones terapéuticas con la acción específica, única que es capaz de contener de fijo la enfermedad y abreviar su duración, de yugarla, en una palabra. Volvamos ahora á la fiebre tifoidea.

Bouley explicaba los efectos del frío en esta enfermedad por una acción anticimótica. Citaba los curiosos experimentos de Pasteur sobre el carbunco de las gallináceas, para poner de manifiesto el importante papel que la temperatura desempeña en la receptividad del medio vivo respecto á ciertos microbios. Conocéis estos experimentos; recordáis que la temperatura de la sangre de las gallinas es harto elevada para permitir á la bacteria carbuncosa prosperar; con sólo enfriar á estos animales, se les hace aptos para cultivar en ellos el carbunco. Con razón infería de esto Bouley que los microbios patógenos son muy sensibles á la condición realizada por una cierta temperatura; pero añadía que los organismos

productores de la fiebre tifoidea exigen sin duda, para desarrollarse, una temperatura superior á la normal. Esta hipótesis no está, en verdad, justificada, porque la elevación de la temperatura es una de las consecuencias de la infección; y por otra parte, aun los baños fríos más numerosos no son capaces de abreviar el plazo del padecimiento.

Conclusión.

Los baños fríos son, pues, útiles en la fiebre tifoidea como agentes de la medicación esténica y anti-térmica, pero se hallan lejos de realizar un tratamiento específico.

Podemos ahora proponer una solución respecto al problema que hemos planteado sobre la acción de los específicos.

En tanto que los medicamentos ordinarios se dirigen únicamente al organismo, de modo que se produzcan en él reacciones particulares y modificaciones nutritivas capaces de moderar ciertos desórdenes de origen patológico, y volver, hablando en general, más resistente al individuo, los específicos propiamente dichos parecen ejercer, con independencia de sus efectos sobre la economía, una acción más ó menos directa sobre las causas patogénicas en sí mismas.

Esta acción resulta indudablemente de una modificación química del medio interior, ó más exactamente, de la sangre y del protoplasma celular. Es notable que esta alteración química sea de extremada utilidad, aun cuando el medicamento activo se emplee á dosis tan pequeñas que no se produzca fenómeno alguno fisiológico. Tal sucede, por ejemplo, en el tratamiento de la sífilis por el mercurio.

Los vitalistas dicen: el medicamento no actúa sino al contacto de la enfermedad; y hoy decimos: los

específicos no actúan sino al contacto de las causas morbosas.

La utilidad de las sustancias muy tóxicas, administradas á dosis tan débiles que se pueda evitar todo desorden, nos concede la esperanza de hallar nuevos específicos. El ácido salicílico puede ser mirado como un agente de este género, á lo menos en lo que concierne á las lesiones articulares del reumatismo, y sin embargo éste no es un desinfectante de los más poderosos. Por desgracia, los progresos de este género han de ser forzosamente muy lentos. Se ha tenido gran prisa por probar todos los desinfectantes conocidos, á dosis y bajo todas las formas menos dañosas posible, pero hasta el presente han resultado inútiles todos estos esfuerzos. Pese á los numerosos estudios ejecutados sobre estos nuevos medicamentos, no poseemos todavía un método preciso para llegar al descubrimiento de los específicos.

Trousseau hacía esta juiciosa observación: «A los específicos no se los busca, se los encuentra». Esto sigue siendo cierto, con la diferencia, sin embargo, de que conocemos ya la vía por donde se les puede buscar.