son muchos los factores necesarios para darle orígen; pero sí quiero fijar la atención en las coincidencias apuntadas, para que personas de competencia, averigüen, si en efecto hay en esos hechos, un factor de importancia en la génesis del vómito, ó solo existe una coincidencia sin relación de causa á efecto.

Si se comprobasen estos hechos en otros lugares en donde desgraciadamente se observe el vómito endémicamente, sería ventajoso para la higiene pública, prohibir las remociones de médanos ó de tierra, al ménos en la época del rigor del verano, pues hay que agregar entónces el poderoso elemento de la elevación de temperatura, que produce mayor receptividad individual, por el efecto depresor que tiene el calor excesivo sobre el organismo.

Termino, protestando con toda lealtad, que no he tenido pretensiones de ningún género al presentar estos apuntes á la consideración de la docta asociación que nos honra con su presencia aquí; y que la fidelidad de los hechos apuntados y mi buen deseo de que se remedie un mal local, que tantos perjuicios nos ha proporcionado, me sirvan de disculpa por la imperfección de mi trabajo.

# LVII.

## INOCULACIÓN PROTECTORA EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Por el Dr. GEORGE M. STERNBERG,

Sub-Cirujano General del Ejército de los Estados Unidos, Presidente del Comité de la Asociación Americana de Salud Pública.

Ningún asunto relacionado con la prevención de enfermedades infecciosas tiene mas importancia, desde el punto de vista práctico, que el que se encomendó á este Comité en la reunión celebrada en Memphis (1887), por la Asociación Americana de Salubridad Pública; y la tardanza en presentar una memoria, no ha sido debida á falta de conocimiento por parte del Comité de la importancia del trabajo que le fué señalado; sino, en parte, á la urgencia de otros compromisos y á la magnitud del asunto, y parte á que se ha estado acumulando evidencia experimental relativa al asunto durante los últimos cinco años y que la pregunta fundamental relativa á la explicación de la inmunidad adquirida no ha sido contestada de una manera satisfactoria hasta muy recientemente.

Ántes de principiar á hacer una relación de los resultados de la inoculación protectora en las diferentes enfermedades infecciosas en que han sido practicadas, debemos considerar extensamente el modo de ser de la inmunidad adquirida.

Se sabe hace mucho tiempo, que, en un gran número de enfermedades infecciosas, un solo ataque, por leve que sea, protege al individuo; que en otras es mas ó ménos temporal, según se ve por la ocurrencia de un ataque subsiguiente.

La protección conferida por un solo ataque, no solo varía en diferentes enfermedades, sino que en la misma enfermedad varía mucho en diferentes individuos.

Por ejemplo, se sabe que ciertos individuos han sufrido varios ataques de viruelas ó escarlatina, aunque, en general, un solo ataque confiere protección. La susceptibilidad ó insusceptibilidad excepcional, puede ser característica, no solo del individuo, sino de una familia, ó puede pertenecer á una raza particular. Un ejemplo notable de inmunidad de raza, es la que gozan los carneros de Argelia contra el antrax, enfermedad que es muy fatal á los demás carneros. La susceptibilidad individual, depende también en gran parte del individuo. Los animales jóvenes son mas susceptibles á la inoculación que los mas viejos. Una ilustración de esto, son las llamadas "enfermedades de niños" en el hombre y su ménos susceptibilidad á la tísis tuberculosa después de la edad de 40

años. También está probado, por experimentos hechos en los animales inferiores, siendo los jóvenes susceptibles á infección con "cultivos atenuados" de bacterios patogénicos, que los animales mas viejos de la misma especie pueden resistir. En aquellas enfermedades en que no es poco común un segundo ataque, como, por ejemplo, en la pulmonía, influenza, ó cólera asiático, es difícil juzgar por experiencia clínica, si el primer ataque ejerce alguna influencia. Pero los experimentos hechos en animales nos hacen creer que un ataque de pulmonía ó de cólera y probablemente de toda enfermedad infecciosa debida á un bacterio, confiere cierto grado de inmunidad que puede durar mas ó ménos tiempo. En las fiebres malarias, causadas por un parásito de diferente clase, un ataque no protege, sino que, por el contrario, predispone á otro.

La evidencia experimental relativa á la inoculación preventiva en enfermedades infecciosas, data del descubrimiento de Jenner (1768) de la protección que confiere la vacunación con linfa tomada de las vesículas del pus contra la viruela.

Omitiremos en la presente memoria referirnos otra vez á la vacunación, esperando que algún otro miembro del Comité dé el relato detallado de esta aplicación particular de la inoculación protectora que exige la importancia práctica del asunto.

Á Pasteur se debe conceder el crédito de haber sido el primero en demostrar por métodos experimentales que es posible hacer los animales inmunes contra otras afecciones infecciosas además de la mencionada, por medio de la inoculación del "virus atenuado."

Comenzando sus experimentos en el cólera de las gallinas, en 1880, seguiremos brevemente el desarrollo de los conocimientos hasta la fecha presente.

Habiendo demostrado que la enfermedad de las gallinas, llamada cólera, es debida á un microorganismo específico que él era capaz de cultivar en un medio artificial, descubrió Pasteur que sus cultivos se "atenuaban" en su facultad patogénica después de estar algún tiempo en el laboratorio y que las gallinas que se inoculaban con estos cultivos atenuados sufrían un ataque comparativamente leve y adquirían inmunidad contra la acción patogénica de los cultivos mas virulentos y no contraían la enfermedad por contacto con otras que la padecían.

Pasteur comprendió desde luego la importancia de este descubrimiento, é infirió que lo que sucedía con una enfermedad producida por un gérmen infeccioso, probablemente sucedería con otras de la misma naturaleza. Investigaciones subsiguientes practicadas por este sabio y otros bacteriólogos han confirmado lo que él anticipaba: y se ha hecho la demostración experimental en gran número de enfermedades semejantes. Pasteur obtuvo primeramente un virus atenuado para sus inoculaciones contra el cólera de las gallinas, teniendo sus cultivos expuesto al aire libre por un tiempo considerable y atribuyó la atenuación á la acción del oxígeno de la atmósfera.



Halló que cuando se hacían los cultivos con sangre de gallinas que morían de la forma crónica de la enfermedad, poseían una virulencia excepcional, que no se perdía cuando se renovaban los cultivos á intervalos cortos; pero que guardando estos cultivos dos meses se disminuía mucho su virulencia y las gallinas inoculadas con ellos generalmente sanaban. Cuando se guardaban por mas largo tiempo, perdían todo el poder patogénico. En experimentos subsiguientes, con el bacilo del antrax Pasteur halló, que las esporas de este bacilo retienen su virulencia por años, y que era necesario excluirlas de los cultivos que habían de usarse para las inoculaciones protectoras. Cuando se cultiva este bacilo á una temperatura de 42° á 43° C., no forma esporas, y Pasteur descubrió que los cultivos mantenidos á esta temperatura por ocho dias no mataban á los animales susceptibles y podían usarse para sus inoculaciones protectoras. De entónces acá, se han descubierto otros métodos de atenuar la virulencia los bacterios patogénicos. Por ejemplo, Toussaint ha demostrado que la exposición por corto tiempo á una temperatura un poco mas baja que la que destruye la vitalidad de los microorganismos patogénicos modifica la virulencia del cultivo de modo que pueda servir para inoculaciones protectoras. En el caso del bacilo del antrax, Chauveau ha demostrado que una temperatura de 50° C., mantenida por espacio de dieciocho minutos llena el objeto.

También puede conseguirse la atenuación de la virulencia, por exposición á la influencia de ciertos agentes antisépticos. Esto fué descubierto primero por el que esto escribe, en experimentos hechos en 1880, con objeto de determinar el valor comparativo de varios agentes desinfectantes. Se observó incidentalmente que los agentes que no destruyen completamente la vitalidad de los microorganismos patogénicos, pueden causar la atenuación de su virulencia patogénica. En los experimentos á que se hace referencia, se sometió á la acción de varios agentes químicos la sangre de un conejo muerto recientemente á consecuencia de una forma de septicemia inducida por la inyección subcutánea de mi propia saliva y debida á la presencia de un micrococo (micrococcus pneumoniæ crouposæ) y se inyecto á un conejo para probar la destrucción de su virulencia. En la relacion que se publicó de estos experimentos, se hace la siguiente aserción:

> La causa mas importante de error, sin embargo, y que se debe tener presente en los experimentos futuros, es el hecho de que se ha demostrado que resulta una influencia protectora de la inyección del virus cuya virulencia ha sido modificada, sin haber sido enteramente destruida por el agente usado como desinfectante.
>
> El hipofosfito de sodio y alcohol fueron los reactivos químicos que produjeron los resultados notados en estos experimentos; pero parece probable que otras varias substancias antisépticas serían tan eficaces, si se usasen en proporción apropiada. Experimentos subsiguientes han demostrado que ninguno de estos agentes es capaz de destruir la vitalidad del micrococo séptico con la cantidad usada (1 por ciento de hipofosfito de sodio, ó una parte de 95 por ciento de alcohol á tres partes de virus) y que ámbas tienen una influencia restrictiva sobre el desarrollo de este organismo en los líquidos de cultivo.

Semejantes resultados han sido obtenidos posteriormente por bacteriólogos europeos. Por ejemplo, Chamberlain y Roux (1883) encontraron que el bacilo del antrax podía atenuarse añadiendo á los cultivos ciertos agentes antisépticos—ácido carbólico, 1 en 800; bicromato de potasa, 1 en 100.

Otro método de atenuar el virus de un microorganismo patogénico, es el descubierto por Brieger, Kilasato, y Wassermann. Este consiste en cultivar los bacterios patogénicos en caldo hecho con la glándula *thymus* de un ternero. Se encontró que el bacilo del tétano cultivado en este caldo, no formaba esporas y tenía poca virulencia comparativamente. Los ratones y conejos inoculados con él en pequeñas dosis—0.001 á 0.2 centímetro cúbico en un ratón—demostró conceder inmunidad subsiguiente. Y la serosidad de la sangre de un conejo inmune inyectada en la cavidad peritoneal de un ratón—0.1 á 0.5 centímetro cúbico—resultó conceder inmunidad de la acción patogénica de un cultivo virulento del bacilo tétano.

Semejantes resultados se han obtenido con otros varios bacterios patogénicos, cultivados en este caldo—el espirilo del cólera, el bacilo de la difteria, el bacilo de la tifóidea.

También se ha demostrado por los investigadores japoneses, Ogata y Fashura, que el bacilo del antrax, cuando se cultiva en la sangre de un animal inmune (rata, perro, ó rana), se atenúa en su poder patogénico, y que semejantes cultivos inyectados en un animal inmune, ocasionan un ataque leve al cual sigue la inmunidad. Mas aún, que la inyección de una pequeña cantidad—una gota—de sangre de una rana ó de un perro en un ratón, hecha ántes ó después de inoculado con un cultivo virulento del bacilo antrax, protegía al animal contra un ataque mortal y después de recobrarse del ataque leve resultante de la inyección, quedaba inmune. La influencia protectiva se ejercía cuando se inyectaba la sangre hasta setenta y dos horas ántes de la inoculación ó cinco después y no se perdía cuando se tenía la sangre en lugar frio, por semanas. Pero sujetándola á una temperatura de 45° C. por espacio de una hora, destruía completamente su poder de proteger á los ratones inoculadas contra un ataque mortal de antrax.

También puede efectuarse la atenuación de la virulencia cultivando el bacilo del antrax en el cuerpo de un animal no susceptible, como la rana (Lubarsch, Petruschky), ó en la sangre de la rata (Behring), exponiéndola á la luz solar (Arloing) y por medio del aire comprimido (Chauveau).

Es asunto de experiencia común de laboratorio, el que muchos bacterios patogénicos se atenúan mas ó ménos cuando se cultivan por tiempo considerable en medios artificiales, aún cuando se renueven los cultivos á intervalos cortos. Esto sucede con el micrococo de la pulmonía, con el streptococo piogénico, con el bacilo de la difteria, el espirilo del cólera, y, hasta cierto grado, con el bacilo tuberculoso. Verdaderamente, como



regla general, los bacterios piogénicos demuestran mas virulencia cuando se cultivan en medios favorables y cuando se obtienen del cuerpo de un animal susceptible. Y, por otra parte, la virulencia patogénica se disminuye cultivándolos en condiciones desfavorables. Es probable que semejantes circunstancias produzcan esa diferencia en el tipo de las enfermedades epidémicas en cuanto á su malignidad ó lenidad comparativa que con frecuencia se ha observado, causando las condiciones externas desfavorables al desarrollo del agente específico infeccioso una atenuación ó viceversa.

Como la virulencia patogénica depende, en grande parte por lo menos, de la formación de substancias tóxicas durante el desarrollo activo de los microorganismos patogénicos, inferimos que se debe la disminuida virulencia á la disminución de la producción de estas substancias tóxicas.

Dimos un paso importante en el progreso de nuestros conocimientos en este campo de investigaciones, cuando se demostró que los animales podían hacerse inmunes contra ciertas enfermedades infecciosas inoculándolos con cultivos filtrados que contengan las substancias tóxicas á que acabamos de referirnos; pero no los bacterios vivos á que deben su orígen. La primera prueba experimental satisfactoria de este hecho importante, la obtuvieron Salmón y Smith, en 1886. Estos bacteriólogos consiguieron producir inmunidad en palomas contra los efectos patogénicos del bacilo del cólera de los cerdos, que es muy mortífero para estas aves, inoculándolas con cultivos esterilizados del bacilo mencionado. Semejantes resultados relata Roux, de la inyección en animales susceptibles de cultivos esterilizados de bacilo del antrax sintomático. Mas recientemente (1890), han demostrado Behring y Kilasato, que pueden hacerse los animales inmunes contra la acción patogénica del bacilo del tétano ó el de la difteria por medio de la inyección de cultivos filtrados (libres de gérmenes) de estos bacilos. G. y F. Klemperer han obtenido resultados semejantes (1891) experimentando sobre conejos con cultivos filtrados del micrococo de la pulmonía crupal. En la inoculación protectora contra la rabia, de Pasteur, es probable que la inmunidad que se desarrolla después de la infección causada por la mordida de un animal hidrófobo, es debida á la toxina (toxialbúmina) de esta enfermedad, que se halla presente en la emulsión de médula espinal que se usa en estas inoculaciones.

También existen pruebas para demostrar que se puede producir cierto grado de inmunidad contra la tuberculósis en los cochinillos de Guinea, por medio de inyecciones de la substancia tóxica que se desarrolla durante el crecimiento del bacilo tuberculoso—tuberculina de Koch.

Evidentemente los hechos expuestos tienen una influencia importante sobre el modo de efectuarse la inmunidad adquirida y parecen apoyar la explicación dada por mí en un artículo publicado en el *American Journal of the Medical Sciences*, en 1881, á saber, que la inmunidad

depende de una tolerancia adquirida de los productos tóxicos de los bacterios patogénicos. En el artículo referido, digo:

La idea que estoy tratando de aclarar es que, durante un ataque no mortal de una de las enfermedades específicas, los elementos celulares implicados que no sucumben á la influencia destructora del veneno adquieren una tolerancia de este veneno, que es trasmisible á su progenie y que es la causa de la excepción que goza el individuo de futuros ataques de la misma enfermedad.

En mi capítulo sobre "Bacterios en las Enfermedades Infecciosas" en *Bacterios*, publicado en la primavera de 1884, pero entregado á los editores en 1883, digo:

Puede ser que la verdadera explicación de la inmunidad de un ataque leve de una enfermedad de gérmenes infecciosos, puede encontrarse en una tolerancia adquirida de la acción de un veneno químico, producido por el microorganismo y habilidad consiguiente de hacer que las fuerzas materiales restringan la invasión del parásito.

En el mismo capítulo se hace referencia á los recursos que la naturaleza pone en acción para restringir la invasión del parásito, del modo siguiente:

Si añadimos una pequeña cantidad de un líquido de cultivo conteniendo los bacterios de putrefacción, á la sangre de un animal, sacada del torrente circulatorio en un receptáculo apropiado y mantenido en un horno de cultivo á la temperatura de la sangre, hallaremos que estos bacterios se multiplican abundante y que pronto se perciben pruebas de descomposición pútrida, pero los bacterios introducidos pronto desaparecen, y después de una ó dos horas á lo mas, un cuidadoso exámen microscópico no revela la presencia de un solo bacterio.

Atribuimos esta diferencia á las propiedades vitales del líquido, como está contenido en los vasos de un animal vivo, y parece probable que las pequeñas masas de protoplasma, conocidos como corpúsculos blancos de sangre, con los elementos histológicos esenciales de la sangre, en cuanto concierne á las manifestaciones de vitalidad.

*El escritor ha indicado en otra parte* (1881) *que la desaparición de los bacterios de la circulación en el experimento referido, puede efectuarse por los corpúsculos blancos*, los que, es bien sabido, recogen, como las *amoebas*, las partículas orgánicas é inorgánicas que encuentran en su camino. Y no requiere gran elasticidad de credulidad el creer *que pueden, como una amasba, digerir y asimilar la protoplasma de los bacterios capturados, quitando así la posibilidad de que hagan daño.*

Tratándose de organismos patogénicos podemos imaginarnos que, cuando son aprisionados en esta forma, pueden correr la misma suerte si el apresador no se ve paralizado por algún veneno poderoso, desarrollado por él ó sobrepujado por su vigor superior ó rápida multiplicación. En el último caso la carrera activa de nuestro corpúsculo blanco conservador, termina prontamente y su protoplasma sirve de alimento al enemigo. Es evidente que una lucha de esta especie, el exceso de fuerza dependería de circunstancias relativas á los característicos vitales heredados por el parásito invasor y del leucocito invadido.

Hoy se habla generalmente de esta explicación como la "teoría de Metschnikoff," aunque de hecho, fué claramente dada por el escritor varios años (1881) ántes que el primer trabajo de Metschnikoff se publicara (1884). Este escritor, sin embargo, ha sido el principal defensor de esta explicación de la inmunidad adquirida y ha aducido muchas pruebas experimentales en su favor.



No podemos tratar en este momento de pasar revista á las pruebas que hay en pro y en contra de esta teoría, pero podemos decir brevemente que, en vista de las pruebas experimentales á que se ha de hacer referencia en breve, no estamos preparados á aceptarla como suficiente explicación de la inmunidad adquirida. Creemos, sin embargo, que "las fagocitas" constituyen uno de los factores de que depende la inmunidad, y desempeñan un papel importante en habilitar los animales inmunes para resistir la invasión de los bacterios patogénicos.

Pero indagaciones recientes indican que el factor principal en la producción de la inmunidad adquirida, es la presencia en la sangre de un animal inmune de una substancia capaz de neutralizar los productos tóxicos del microorganismo patogénico especial contra el cual existe la inmunidad, ó en ciertos casos, en la acción germicida de alguna substancia que existe en la sangre y en los jugos de los tejidos del animal inmune.

Á estos "proteidos defensores" que existen en los cuerpos de los animales inmunes, las llama Buchner *aexinas* y Hankin *filoxinas*.

En la nomenclatura propuesta por Hankin, el proteido defensor que se produce en el cuerpo de un animal que ha adquirido inmunidad de una enfermedad infecciosa dada, y que obra destruyendo los bacterios patogénicos á que se debe la enfermedad, se llama *micofilaxina*, y un proteido defensor formado en el cuerpo de un animal que tiene una inmunidad adquirida que obra neutralizando los productos tóxicos de los bacterios patogénicos á que es debida la enfermedad, se llama *toxofilaxina*.

Nuestros conocimientos sobre estos proteidos defensores han sido adquiridos durante los últimos dos ó tres años y datan del descubrimiento hecho por Nuttall (1888) de que la sangre de ciertos animales recientemente sacada posee propiedades decididamente germicidas.

Buchner ha demostrado que esta propiedad pertenece al suero de la sangre y no á sus elementos celulares. Este poder germicida varía mucho en diferentes especies de bacterios, siendo mas pronunciado en algunos bacterios patogénicos que en otros, y faltando en el caso de algunos de los saprofitos comunes en que se ha probado. La facultad germicida del suero fresco de la sangre, se distingue por una temperatura relativamente baja y guardando el suero por mucho tiempo, pero no se neutraliza congelándolo. Behring ha demostrado que la sangre de diferentes animales varía mucho en su poder germicida. Por ejemplo, la sangre de la rata y la de la rana es especialmente mortífera para el bacilo del antrax, y por este hecho se explica probablemente la inmunidad natural de estos animales contra el antrax. Parece que esta acción germicida se destruye ejerciendo esta misma acción destructiva, porque una cantidad limitada