

Los productos de la nutrición de muchos esquizomicetos parecen ejercer una influencia desfavorable sobre su crecimiento y su reproducción. Esto es evidente, sobre todo, para ciertas fermentaciones. En la fermentación alcohólica, el alcohol formado suspende las funciones del *saccharomyces*, cuando existe en la mezcla en la proporción del 14 por 100. La fermentación amoniacal cesa cuando el carbonato amónico formado corresponde al 13 por 100. Los ácidos láctico y butírico que se producen en ciertas fermentaciones deben neutralizarse por el carbonato de cal ó el óxido de zinc, si se quiere que el proceso continúe. Bastan ya 0,8 por 100 de ácido láctico para hacer que cese la fermentación. Ciertos productos de la nutrición, además de los productos de la fermentación, ejercen quizás una acción análoga, pero esto no se ha demostrado todavía de una manera segura. Puede explicarse la muerte relativamente rápida de las bacterias en los substratos nutritivos que contienen cantidades abundantes de materias nutritivas, por la acción de los productos de la nutrición acumulados en la mezcla.

Se han emitido gran número de hipótesis respecto á la naturaleza de las sustancias que producen esta acción especial; de preferencia ha sido atribuido este papel á los productos aromáticos (fenol, paracresol, etc.), teniendo en cuenta que estos cuerpos obran ya en proporción muy débil para impedir el desarrollo de las bacterias. Pero las apreciaciones sobre este punto deben ser reservadas, en atención á que la presencia de sustancias aromáticas entre los productos de ciertas fermentaciones no puede permitir por sí sola se deduzca que los demás hongos no hayan de producirlas. Tal vez se distinguen también las diversas especies por una aptitud específica diferente. Büchner pretende haber observado recientemente en los espirilos del cólera una influencia opuesta de los productos de la nutrición. Según este autor, los microbios del cólera se desarrollan muy bien, y mejor que otras bacterias, en una solución nutritiva que contenga los productos de nutrición de los bacilos específicos de esta enfermedad (1).

Otro efecto de los productos de nutrición de las bacterias es el que ejercen sobre el desarrollo de otros esquizomicetos distintos de los que los dieron origen. El hecho de que ciertos esquizomicetos, sobre todo los patógenos, sean destruidos por el desarrollo simultáneo de saprofitos, y con mucha más rapidez que lo permite la destrucción de las sustancias nutritivas, no puede explicarse en absoluto sino por las hipótesis de que las producciones de los saprofitos ejercen una acción tóxica sobre los demás esquizomicetos. También aquí hay que esperar ulteriores investigaciones, antes de poder decir si los productos aromá-

(1) *Munch. ärzt. Intell. Bl.* 1855, núm. 50.

ticos de un mismo grupo, comunes á muchos hongos, son los que ejercen esta influencia nociva, ó bien si para algunos de ellos representan este papel, ora tales sustancias, ora tales otras.

##### 5. Las ptomainas.

Estudiando mezclas putrefactas se descubrió que bajo el influjo de las bacterias se formaban bases que contenían nitrógeno, y bajo muchos aspectos se parecían á los alcaloides vegetales. Estos cuerpos, ora no tienen influencia alguna sobre los organismos superiores, ora, por el contrario, poseen una acción tóxica semejante á la de los alcaloides. Estas bases hanse encontrado después en cadáveres humanos putrefactos, y al grupo entero de estas sustancias lo ha designado Selmi con el nombre de ptomainas (*πτώμα*, cadáver). Puede conservarse esta denominación aún cuando se haya demostrado que las ptomainas se producen, no sólo durante la putrefacción, sino que también resultan de la nutrición de ciertas bacterias patógenas. Las bases producidas por estas últimas gozan de propiedades específicas.

Sería en extremo largo hacer aquí la historia de los trabajos consagrados en estos últimos años al estudio de las ptomainas (1). A Panum es á quien corresponde el honor de haber sido el primero que llamó la atención acerca de estos productos tóxicos de la putrefacción. Bergmann, Schiemedeborg, Zuelzer, Sonnenschein, Hager, Otto, Selmi, han aislado de los substratos en putrefacción productos tóxicos análogos casi siempre á la conicina, pero algunas veces también á la atropina, al curare, á la delfina.

Nencki es el primero que ha logrado obtener un alcaloide de la putrefacción en estado puro y que ha conseguido determinar su composición elemental (2). En la gelatina putrefacta aisló un cuerpo cristalizado, cuya fórmula bruta era  $C^8H^{11}N$ , y su fórmula de estructura puede ser  $C^6H^4 < \begin{matrix} CH^5 \\ CH^2 - NH \end{matrix}$ . Esta base es isómera de la colidina, pero difiere de ella por la manera de conducirse cuando se la calienta, etc. Más tarde, Gautier y Etard han aislado en la carne putrefacta de pescado dos sustancias, una de las cuales parece idéntica á la descrita por Nencki, y la otra tiene por fórmula  $C^9H^{13}N$ . Guareschi y

(1) Compárese con Husemann's. *Berichte in Arch. f. Pharm.*, 3, R., t. XVI-XXII. — Otto. *Anleitung z Ausmittlung d. Gifte. 6 Edit.* Braunschweig, 1885. — Brieger. *Über Ptomaine et Weiter. Unters. über Ptom.* Berlin, 1885. Se encontrará la bibliografía completa en estos últimos trabajos y en el *Jahresber. f. Thierchemie de Maly.*

(2) Nencki. *Ueber die Zersetzung d. Gelatine u. d. Eiweisses.* Bern., 1879.

Mosso han extraído de la fibrina un aceite cuyos efectos son análogos á los del *curare* y responden á la fórmula  $C^{10}H^{15}N$ . — H. y E. Sal-kowski, analizando carne y fibrina putrefactas, han obtenido una base cristalizada, cuyo análisis elemental daba las fórmulas siguientes:  $C^5H^{14}NO^2$  y  $C^7H^{15}NO^2$ ; verosimilmente no era pura en absoluto.

En estos últimos años, Brieger ha emprendido el estudio de las ptomainas con un éxito extraordinario. Hasta ahora, estas investigaciones han dado resultados de la mayor importancia. Ha extraído gran número de bases nitrogenadas, ora de la fibrina, de la carne, del pescado, del queso, de la cola y de la levadura putrefactos; ora de partes de cadáver en putrefacción; ora, en fin, de los cultivos puros de microbios patógenos. Algunas eran inofensivas; otras, por el contrario, francamente tóxicas.

Entre las bases no tóxicas, ó sólo en dosis muy fuertes, es preciso citar:

1. La *neuridina*, que está muy difundida; hase aislado en la carne, el queso, la cola en putrefacción (en gran cantidad en esta última, sobre todo). Se encuentra desde el tercer día en los cadáveres humanos en putrefacción. — Fórmula:  $C^3H^{14}N^2$ . — Es una diamina, que se transforma en dimetilamina y en trimetilamina. Se caracteriza por formar con el ácido picrico una combinación difícilmente soluble.

2. La *gadinina*, extraída del bacalao podrido. — Fórm.:  $C^7H^{17}NO^2$ . Constitución desconocida.

3. La *cadaverina*, extraída de los cadáveres en putrefacción. Desde el cuarto día aparecen huellas de ella; es más abundante al décimo y duodécimo días. — Fórmula:  $C^5H^{16}N^2$ . — Olor desagradable, que recuerda el de la conicina.

4. La *putrescina*, que se encuentra al mismo tiempo que la anterior. — Fórmula:  $C^4H^{12}N^2$ .

5. La *saprina*; es también un alcaloide del cadáver humano. Su composición centesimal como la de la cadaverina, difiriendo de ésta por los compuestos que forma con el ácido clorhídrico y con las sales áuricas.

6. Además ha encontrado Brieger, durante los primeros días de la putrefacción: *colina*; *trimetilamina*, después de desaparecer la *colina*; y también *dimetilamina* y *trietilamina*. La colina tiene por fórmula, como sabemos:  $C^3H^{15}NO^2$ ; y debe considerarse como *oxhidrato de trimetiloxetilamonio*:  $(CH^3)^3N, OH, C^2H^4, OH$ . — Combinada con el ácido fosfodistearilglicérico está muy difundida en el organismo, y se forma al principio de la putrefacción, probablemente por destrucción de la *lecitina*. A fuerte dosis, la *colina* es tóxica.

Entre las bases tóxicas es menester señalar:

1. La *peptotoxina*, que es el elemento tóxico de ciertas peptonas. Se

forma, sobre todo, en la digestión de la fibrina por el jugo gástrico artificial. Puede extraerse de la peptona por el alcohol etílico y por el alcohol amílico. Su composición se desconoce todavía. Inyectando esta sustancia bajo la piel de las ranas y de los conejos, mueren después de presentar síntomas de parálisis y de insensibilidad. Este producto tóxico de la descomposición de la albúmina puede obtenerse también, según toda verosimilitud, por la acción peptonizante de las bacterias. Sin embargo, este hecho no se halla probado aún en absoluto.

2. La *neurina* se ha extraído de la carne putrefacta, al cabo de cinco ó seis días. Confundiéndose antes con la colina, de la cual se distingue por contener una molécula menos de agua. La neurina es tóxica, aun en pequeñas dosis, para las ranas y para los mamíferos. La dosis mortal para los gatos corresponde á 5 miligramos por kilogramo. Como síntomas del envenenamiento se observan: salivación, dispea, aceleración del pulso y más tarde lentitud del mismo; además, se aumentan los movimientos peristálticos del intestino y hay diarrea. Más tarde aparecen las convulsiones y el animal cae en el colapso. Estos fenómenos se parecen á los producidos por la muscarina. La atropina es el antídoto más activo de esta sustancia. La neurina se forma probablemente á expensas de la colina y de la lecitina, por sustracción de agua. Esta sustracción de agua parece producirse precisamente por influjo de ciertas bacterias. Es posible que produzcan el mismo resultado otras influencias, sobre todo ciertos agentes químicos.

3. Una base isómera y análoga á la *etilendiamina*, cuya fórmula es  $C^2H^4(NH^2)^2$ . Después hase visto que eran diferentes. Se extrae del pescado putrefacto.

4. La *muscarina*, conocida desde hace largo tiempo como el veneno del hongo *amanita muscaria*, es un producto de oxidación de la colina:  $C^5H^{15}NO^2$ . Hallada por Brieger en el pescado putrefacto.

5. En las partes de cadáver humano en putrefacción ha podido Brieger extraer, después del séptimo día, los primeros vestigios de bases tóxicas, que se volvían algo más abundantes á las dos ó tres semanas. Pudieron reconocerse dos ptomainas, pero no se pudo practicar su análisis exacto, por ser en extremo mínimas las cantidades obtenidas. Una de ellas, inyectada en el conejo, producía intensas diarreas; la otra, llamada *midaleina*, producía en primer término dilatación de la pupila y después inyección en los vasos de la oreja, aumento de la temperatura, ptialismo, evacuación de las heces fecales y la muerte por dispea con descenso de temperatura.

Brieger también ha aislado en los cultivos puros de bacterias patógenas las bases siguientes:

Los bacilos del tífus cultivados en carne picada no dieron signo alguno de putrefacción, ni  $H^2S$ , ni indol, ni fenol; pero en varias oca-

siones se pudo aislar una ptomaina nueva, cuyas combinaciones dobles con el oro se obtenían fácilmente en estado puro. No se ha hecho el análisis completo de esta sustancia.

Dándola á las cobayas provoca ptialismo, aceleramiento de la respiración, dilatación pupilar y deyecciones diarreicas; en la autopsia se encuentra en sistole el corazón.

Los cultivos del *staphylococcus pyogenes aureus* en caldo de carne mantenidos unas cuatro semanas á la temperatura de 30 á 35°, dan origen á la formación de una base no tóxica. Esta no se combina con el cloruro áurico, pero sí con el cloruro de platino, con el cual forma una combinación cristalina que puede analizarse. Sin embargo, no se han descrito aún los caracteres de esta sustancia.

También se ha observado la acción tóxica de los cultivos puros de diferentes bacterias, sin que haya podido aislarse hasta ahora la sustancia tóxica. Tales son los espirilos del cólera asiático y ciertos bacilos cuyos productos obran más que nada en el intestino: *bacillus crassus sputigenus*, *bacillus oxytocus perniciosus*, etc. (véase más arriba). Otras bacterias patógenas han dado hasta hoy resultados negativos. Nencki ha examinado en vano desde este punto de vista cultivos puros del carbunco en substratos nitrogenados. Marmé obtuvo idénticos resultados negativos, operando con cultivos en masa del mismo microbio hechos en el Instituto del autor.

Los datos relativos á las ptomainas conocidas hasta el presente tienen grandísima importancia.

Son importantes en primer lugar desde el punto de vista de la Medicina legal. En los casos de envenamiento habrá que proceder con prudencia en una dirección nueva por completo. Pero la Higiene tiene también gran interés en estudiar con más exactitud los productos particulares de la nutrición de las bacterias. Obsérvanse con frecuencia múltiples intoxicaciones debidas á la ingestión de sustancias alimenticias que se hallan en el primer estadio de la putrefacción, intoxicaciones parecidas á veces á graves epidemias. La causa de estos envenamientos es menester buscarla en el queso, en la carne, los embutidos, el pescado, etc.

Es verosímil que por influjo de las bacterias se hayan formado en éstos bases análogas á las descritas más arriba, ó quizás otras que aún no se conocen.

Es favorable á este punto de vista el hecho de que las bases se encuentran precisamente al principio de la putrefacción antes de que aparezcan los olores desagradables. Sólo en el caso de putrefacción lenta de los cadáveres humanos ha podido Brieger observar desde el principio la existencia de ptomainas. Por otra parte, cuando adelanta la putrefacción se destruyen las ptomainas; Brieger ha podido comprobar

que las bases observadas al principio habían desaparecido ya al octavo día (1).

Las ptomainas representan un papel importante en ciertas enfermedades infecciosas. Desde hace ya mucho tiempo los cirujanos están convencidos de que la intoxicación pútrida se presenta cuando se desarrollan ciertos gérmenes saprofitos en la superficie de las heridas y producen allí ciertas ptomainas que se reabsorben y determinan entonces la aparición de fenómenos generales. Es probable que se produzcan los mismos fenómenos cuando se desarrollan ciertos saprofitos en la superficie ulcerada de la matriz. Una intoxicación de la misma naturaleza puede tener su punto de partida en el intestino. En efecto, con frecuencia se produce en éste una putrefacción de su contenido, de donde resulta la formación de bases tóxicas; pero como la reabsorción es más lenta y se verifica en más pequeña dosis, no es tan de temer la intoxicación. Para el génesis de estos envenamientos importa que la formación de las bases tóxicas pueda comenzar antes de la putrefacción propiamente dicha, en un estadio precoz de la descomposición de las albúminas por las bacterias.

El descubrimiento de las ptomainas en los cultivos puros de los hongos patógenos nos permite comprender cómo obran ciertas bacterias. Podemos admitir que los síntomas esenciales del tífus, del cólera y de otras muchas enfermedades infecciosas resultan de la producción por los gérmenes específicos de venenos también específicos. También estamos autorizados para esperar que podremos sacar del conocimiento de las ptomainas indicaciones importantes para fundar una terapéutica racional.

En este terreno hállanse aún gran número de cuestiones importantes que aguardan solución. Así, es muy importante saber si los alcaloides de la putrefacción se producen en la misma cantidad y con iguales propiedades tóxicas en las mismas sustancias cuando cambian las bacterias; y, por otra parte, si las mismas bacterias pueden producirlos cuando cambian los materiales y las condiciones exteriores. Desde este punto de vista, por ejemplo, una mayor riqueza en lecitina y en colina podría favorecer la producción de la neurina tóxica. En lo que concierne á las diferentes especies de putrefacción, ensayos no terminados todavía, hechos por Henrijean en el Instituto de Göttinga,

(1) Cuando el envenamiento de varias personas por almejas, observado en Willemshafen, Brieger reconoció que la intoxicación se debía á ptomainas, entre las cuales se hallaba una base analizada ya y denominada *mitilotoxina* ( $C^6H^{15}NO^2$ ). Las almejas no estaban putrefactas en manera alguna. Aquí, pues, debió de haber habido producción de ptomainas por las mismas almejas, ó bien absorción de productos tóxicos formados por las bacterias en las aguas circunvecinas. (*Deutsche med. Woch.*, 1885, núm. 53.)

han probado que ciertos anaerobios producen, cuando falta el oxígeno, sustancias tóxicas en cantidad más considerable y de una manera mucho más rápida que los otros microbios de la putrefacción. Parece que en las diferentes especies bacterianas, lo mismo que en las plantas superiores, existen importantes diferencias cuantitativas y cualitativas, de suerte que debemos aspirar á conocer las propiedades vitales de cada particular especie.

6. *Los fermentos aislables, con el nombre de fermento ó «zymasa».*

Estos fermentos representan un papel capital en ciertos fenómenos fisiológicos, sobre todo en la nutrición. De un modo general, tienen el poder de transformar las sustancias que no pueden penetrar en el organismo como tales ni utilizarse en él, en sustancias solubles, difusibles y utilizables como materias nutritivas. La albúmina insoluble se transforma en *peptonas*, la fécula y la celulosa en *dextrosa* soluble; la grasa se disocia; el azúcar de caña, que no puede utilizarse en el protoplasma, se transforma en *glucosa* fácilmente soluble. Los animales superiores necesitan estos fermentos lo mismo que los seres inferiores. Los primeros los preparan en órganos glandulares especiales; pero en los hongos inferiores, donde no distinguimos órganos, los fermentos son, sin embargo, productos de la nutrición en extremo difundidos y necesarios para esta última.

Lo que más extraña en la actividad de estos fermentos es que una cantidad relativamente pequeña baste para transformar una gran cantidad del cuerpo descomponible. Toda la acción química parece efectuarse sin que se modifique el fermento mismo, lo cual ha hecho designar á estos cuerpos con el nombre de *fermentos* ó *zymasas* y colocar los fenómenos que provocan en una misma clase con los procesos de fermentación y de putrefacción. En efecto, muchos sabios consideran verosímil la hipótesis de que las fermentaciones deben atribuirse á semejantes fermentos químicos, y creen que sólo merced á ella será posible interpretar convenientemente los procesos de fermentación. Sin embargo, las investigaciones hechas hasta hoy nos obligan á admitir que las fermentaciones propiamente dichas y los efectos de los fermentos químicos aislables son tan diferentes unas de otros, que deben estudiarse por separado. En verdad, los fermentos químicos representan este papel en muchos procesos complicados de fermentación y de putrefacción y los preparan; además, representan un papel esencial en la nutrición de los agentes fermentativos, y por eso merecen estudiarse también aquí con algunos detalles.

Entre los fermentos aislables distinguimos:

1. Las *diastasas* que transforman la fécula en glucosa (maltosa, dextrosa, etc.), y esto cuando la reacción es neutra ó débilmente ácida, en manera alguna cuando es alcalina. Se encuentran con frecuencia en las plantas y en los animales. Entre los fermentos animales de este grupo es preciso colocar: la *ptialina salival*; el fermento del *jugo pancreático*, que transforma la fécula en glucosa cuando la reacción es alcalina; el fermento contenido en el *hígado*, que obra sobre el glucógeno, y dos fermentos contenidos en la *orina* (Selmi (1), Béchamp y Baltus (2), etc.).

En las plantas hallamos muy difundida la *diastasa*: se encuentra en cantidad abundante en la cebada germinada, la malta, y también en los más diversos órganos vegetales, como las semillas frescas, las hojas, etc. (Brasse) (3).

El fermento diastásico se ha encontrado muchas veces en estos últimos años como producto de la nutrición de las bacterias. Marcano (4) halló uno en bacterias que se encuentran con frecuencia en la cubierta exterior de los granos de maíz. Hueppe (5) atribuye una acción diastásica á los bacilos de la fermentación láctica. Miller (6) aisló en el intestino del hombre una especie bacteriana que tiene la propiedad de disolver la fécula. Wortmann (7) ha comprobado que una mezcla de bacterias procedentes de habas ó patatas en putrefacción, cultivada en medio constituido por sales nutritivas ó trigo, poseía una intensa acción diastásica. En estos casos no podrá afirmarse que la disolución de la fécula se deba realmente á un fermento, sino cuando se haya logrado separar éste de las bacterias. En realidad, los ensayos hechos por Marcano y Wortmann han conducido á una especie de extracción del fermento. En efecto, el primero de estos autores observa que el líquido de cultivo filtrado á través de porcelana, así como el que se ha tratado por el cloroformo, tienen aún fuerte acción diastásica. Tratando Wortmann por el alcohol una mezcla de bacterias, ha podido obtener un fermento aislado soluble en el agua, que transformaba con energía la fécula en glucosa, obraba mejor con las soluciones débilmente ácidas y conservaba sus propiedades diastásicas aun al resguardo del oxígeno.

Wortmann no observó esta producción de fermento más que cuando sólo había á disposición de las bacterias ó albúmina ó alimentos carbonados. En el primer caso, produjeron un fermento peptonizante; y en

(1) Selmi. *Atti dei Lincei*, t. V.

(2) Béchamp y Baltus. *Comp. rend.*, t. XCII.

(3) Brasse. T. XCIX.

(4) Marcano. *Ibid.*, t. XCV.

(5) Hueppe. *Mitth. a. d. K. Ges. A.*, t. II.

(6) Miller. *Deutsch. Med. Woch.*, 1885, 49.

(7) Wortmann. *Z. f. physiol. Chemie.*, t. VI.