MECANISMOS NUTRITIVOS DE LA INMUNIDAD

DISCURSO DE RECEPCIÓN
EN LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE BARCELONA
LEÍDO POR EL ACADÉMICO ELECTO

PEDRO GONZÁLEZ

EL DIA 10 DE DICIEMBRE DE 1922

DISCURSO CONTESTACIÓN
DE

RAMÓN TURRÓ

Imprenta Grau
Conde Asalto, 89

MECANISMOS NUTRITIVOS DE LA INMUNIDAD

SEÑORES:

Ya que no vengo obligado a enaltecer la memoria de un predecesor mio por no cubrir vacante alguna sinó una plaza creada, a nada debo anteponer la manifestación de mi gratitud por haberme honrado con vuestros sufragios. Joven aún y con escasos o nulos merecimientos científicos, me habéis considerado digno de ingresar en vuestra Corporación, tan encumbrada y prestigiosa y, esto, si por una parte me enorgullece, por otra me hace sentir muy vivamente mi pequeñez. Bien quisiera presentarme ante vosotros en esta solemnidad académica con un trabajo que mereciera fijar vuestra atención; pero mucho me temo no salir airoso de mi empeño ni aún contando con la benevolencia que de vosotros impetro. Nunca me he preocupado de verter ideas científicas en el lenguaje sobrio que les es tan propio, de enlazarlas unas a otras con aquella ilación lógica que es prenda segura de su claridad y fácil comprensión por parte del oyente, ni de corregir mi estilo de modo que la palabra ajuste al pensamiento que expresa, y en este momento precisamente es cuando echo de ver la mucha falta que el olvido de su aprendizaje me hace. Siento tumultuosamente en mi cerebro lo que me propongo deciros y no sé si acertaré a desarrollarlo metódicamente, ordenando debidamente las cuestiones de que sucesivamente he de tratar, ni sé tampoco si mi palabra, siempre difícil, alcanzará a daros su trasunto exacto. El recelo de mi fracaso me mueve con nuevas y mas vivas instancias a recomendarme a vuestra benevolencia.

El problema científico que mas intensamente he vivido es el problema de la inmunidad. Recien salido de la adolescencia tuve la suerte de ingresar en el Laboratorio Municipal bajo el amparo y dirección de mi maestro el Dr. Turró. Año tras año, con esfuerzo incesante y muy lenta y trabajosamente, adquirí el dominio de los

procedimientos técnicos que revelan los secretos de la vida de los seres infinitamente pequeños, y como quiera que durante el transcurso de estos años haya presenciado los trabajos llevados a cabo por Turró respecto los medios con que cuenta el organismo para defenderse de sus agresiones, despertaron en mi de buenas a primeras la curiosidad, que pronto se trocó en una vocación decidida por esta clase de investigaciones y en un afán insaciable de enterarme de cuanto acerca de tan interesante asunto se publica. Yo bien quisiera resumir compendiadamente los trabajos mas salientes que en poco más de la última década han aparecido y que más viva luz proyectan sobre el fondo oscuro del gran problema; pero estos trabajos, obra del esfuerzo individual de los sabios que los llevaron a cabo desde sus respectivos puntos de vista personales, no han madurado todavía lo suficiente para que puedan ser conexionados unos de otros formando un mecanismo. Quizá sea de mi parte un atrevimiento sólo el intentarlo; pero como otros me han precedido ya en esta labor, mostrándome el camino que hay que recorrer para que los hechos confusamente hacinados o dispersos, puedan encadenarse, aún a riesgo de fracasar, lo intentaré en parte, contando siempre con vuestra indulgencia.

Ha dicho Turró que *las defensas de la materia viva, dependen de la vida misma, y la vida es la nutrición;* ¿pero que es la nutrición? Reducida a su expresión mas simple cabe decir de ella que es el resultado de un intercambio entre la materia ambiente y la materia viva que ya de antiguo se nos pone de manifiesto bajo la doble fase de un desgaste y de una reparación, de una asimilación y de una desasimilación, de una anabolia y de una catabolia.

El intercambio con la materia viva no se lleva a cabo sin la cooperación de catalizadores o fermentos. Las substancias orgánicas alimenticias, procedan del reino animal o vegetal, no son incorporables a los plasmas celulares mientras no hayan sido simplificadas hasta llegar a las especies químicas que puedan pasar a formar parte de ellos sin alterar su composición fundamental. Ese desmoronamiento progresivo de la molécula alimenticia es obra de fermentos que en esta primera parte digestiva son casi todos de naturaleza hidrolítica. En los organismos complejos, esas primeras digestiones tienen lugar en al tubo gastro intestinal. Las proteinas son convertidas en albúminas, peptonas, y finalmente en ácidas aminas; los hidratos de carbono acaban por resolverse en glucosa; las grasas son saponificadas. A los fermentos que llevan a cabo

esas primeras demoliciones los llamamos pepsina, amilasa, inverta sa, maltasa, lipasa, etc. Casos hay, sin embargo, en que hay substancias proteicas o grasosas que franquean la barrera intestinal y penetran en el medio interno; pero hay que advertir que en estos casos, que no son comunes ni generales, estas substancias sufren en ese medio las mismas simplificaciones que en el tubo gastro intestinal siendo el fenómeno idéntico aunque cambian sus condiciones. A mas de estas simplificaciones de naturaleza hidrolítica, sufre en el medio interno la materia alimenticia, transformaciones que afectan su estereoquímica molecular, oxidaciones, reducciones, etc., etc., operaciones múltiples y complejas mediante las que o es liberado su coeficiente energético o es puesta en condiciones de que las células puedan anabolizarla como substancia propia.

Las bacterias también son materia alimenticia; ellas son coloides organizados con representantes de grupos químicos que se encuentran en los alimentos comunes. Si fuesen inertes pasarían por las mismas fases digestivas por que pasan los alimentos ordinarios y no habría necesidad de estudiarlas en sección aparte; pero ellas elaboran diastasas capaces de atacar la materia viva del organismo en que se implantan; ellas contienen toxinas; ellas, sobre todo, pueden reproducirse viviendo a expensas del medio que infectaron y decir que en ese medio puede reproducirse es lo mismo que decir que sus diastasas han de atacar la materia ambiente con que se nutren hasta hacerla asimilable, ya que, los organismos unicelulares, como los mas complejos, no pueden tampoco nutrirse sinó a condición de transformar en apropiable la materia extraña. Por la naturaleza misma de las cosas, la vida de las bacterias resulta incompatible con la de los elementos en que vegetan y si a esa acción añadimos la de los tóxicos que liberan, comprenderemos que la infección sería mortal de necesidad si el organismo en que hízo presa no contara con medios de defensa poderosos par luchar contra ella.

¿En qué consisten esos medios de defensa? ¿Cuáles son las fuerzas de que dispone el organismo para impedir la implantación de los gérmenes infectantes? ¿En qué consisten las reacciones mediante las que es yugulada la infección cuando no pudo ser evitada por los medios de defensa naturales y las reacciones que neutralizan su acción tóxica? Con estas preguntas queda planteado el doble

problema de cuanto es pertinente a la inmunidad natural y de cuanto es pertinente a la inmunidad adquirida.

Digamos algo del primero ya que es como el prólogo del segundo.

Todos sabeis que Metschnikoff tuvo la genial inspiración de hacer extensiva a los polinucleares hemtáicos con respecto a las bacterias que apresan las propiedades digestivas que había observado en ciertas amebas con respecto a las particulas alimenticias que absorvían. Quizá no haya un fenómeno biológico que haya sido descrito con mas lujo de detalles ni demostrado con mas admirables procedimientos técnicos como el del fagocitismo. El hecho queda al abrigo de todo ataque; no cabe decir lo mismo de la doctrina que sobre el mismo se fundó. Con el descubrimiento de las propiedades bactericidas del suero recibió esta doctrina un golpe rudísimo ya que no eran solo los leucócitos los que atacaban las bacterias por existir en el humor sanguineo una substancia que también las disolvia llamada por Buchner *Alexina* y mas tarde por Eherlich *complemento*. Levantóse contra la teoria celular la teoría humoral y tras una discusion que ocupa el espacio de largos años, ni llegaron a un acuerdo ni a refundirse a pesar de los hechos nuevos que una esperimentación fecunda iba poniendo de manifiesto. En el curso de esta discusión pasional, a veces enconada, apareció Turró con una nueva tesis que dificilmente se abrió camino entre unos y otros litigantes hasta estos ultimos años apesar de datar de principios del presente siglo. Esa tesis es más amplia que la del fagocitismo; mas amplia también que la de la teoría humoral. No son solo los leucocitos los que elaboran fermentos que atacan las bacterias; los elaboran también todos los tejidos en mayor o menor cantidad según sean ellos. Basta triturarlos y macerarlos luego en agua salina para comprobar que las substancias solubles de las celulas que en el agua quedaron gozan de una propiedad bacteriolitica notable. El fenómeno que *in vitro* se evidencia de una manera brillantísima, se comprueba también *in vivo* por medio de la inyección de dosis masivas de agua salina en los conejos, trabajo llevado a cabo por Turró y Pi y Suñer y que, a mí juicio, es el más bello y demostrativo de cuantos han salido de nuestro Laboratorio. Los fermentos elaborados por los elementos celulares son acarreados al medio interno en mayor cantidad que en condiciones normales conforme lo demuestra la crioscopia, de una parte, de otra el acrecentamiento de las propiedades bacteriolíticas del suero, y

en último término el estado refractario en que queda el conejo a la inoculación del carbunco a pesar de ser este animal tan receptivo normalmente a esta infección. No he de ponderar el valor teórico de esta serie de esperimentos. Con ellos se demuestra plenamente que las propiedades bactericidas de los humores no son nativas en ellos sino que les son acarreados por la catabolia de los elementos celulares, quedando asi desvirtuada la tesis fundamental de la teoría humoral y la tesis de Metschnikoff que atribuye a la fagolisis de los leucócitos el origen del fermento que ataca a las bacterias en el suero y al que llama *citasa*.

Permitidme insistir un momento mas sobre este punto, que bien lo merece por su indudable trascendencia. Los fermentos elaborados por los elementos celulares, incluyendo entre ellos los leucocitarios, al difundirse en el medio interno no atacan únicamente las bacterias sino toda substancia alimenticia introducida por la via parenteral. Las bacterias, como dijo sabiamente Eherlich, no son más que materia alimenticia. Como el resto de la materia orgánica son compuestos de hidratos de carbono, materia grasa y protéica y estos compuestos son atacados como lo son los procedentes de aquella. Recordad lo que os decía anteriormente: ciertas materias alimenticias pueden franquear la barrera intestinal sin haber sufrido la acción de los fermentos digestivos; mas estas substancias en el medio interno son simplificadas y demolidas de suerte que quedan reducidas a especies químicas sencillas aptas ya para ser incorporadas a la materia celular sin alterar en lo mas mínimo su composición fundamental. Esa digestión intraorgánica se comprueba experimentalmente por medio del análisis de los productos finales como son las peptonas, la tirosina, la leucina, el triptofano, etc. Pues bien: la materia bacteriana pasa por la misma serie de desintegraciones que sufre la de otra procedencia y asi es como llega al estado de materia asimilable, con lo cual se ve que está sometida a los mismos mecanismos bioquímicos o fisiológicos a que está sometida todo género de materia alimenticia. Para que el organismo pueda defenderse del acceso de las bacterias no necesitamos que el leucócito elabore un fermento especial que las ataque ya en la masa amiboide, ya en los humores donde lo vertiera en forma de *citasa*; ni necesitamos tampoco que ese fermento exista en el humor sanguíneo con la mira de defenderlo de la infección. Lo que si necesitamos es que el medio interno disponga de una cierta suma de fermentos aptos para atacar la materia

extraña, potencialmente alimenticia, que en él haya ingresado; is esa materia extraña ingresa en forma de almidón o grasa son amilasas o lipasas los fermentos que sobre estas substancias actuan; más si ese almidón ingresa formando parte del bacilo amylobacter o la grasa formando parte de esa substancia cérea de que está impregnado el bacilo tuberculoso, las reacciones zymóticas con que son atacadas son también de naturaleza amilásica o lipásica.

Ved, pues, como la teoría de Turró respecto las defensas organicas es más comprensiva de lo que lo son la humoral y la fagocitaria; ved como ella nos sitúa en el punto de vista mismo en que nos han situado los progresos de la química biológica; ved hasta que punto es cierta la frase que antes he copiado de uno de sus libros: «las defensas de la vida dependen de la vida misma y la vida es la nutrición». Para que la nutrición sea posible, es preciso que la molécula alimenticia, tal como procede del mundo exterior, sea reducida por la digestión a sus especies químicas más sencillas, sufriendo una demolición previa. Si estas moléculas son de procedencia bacteriana, no ya su demolición sino la simple reducción a materia soluble de los seres vivos que integran nos defiende de su posible implantación y de la infección consiguiente y nos defiende de su toxicidad con solo preparar debidamente la materia con que hemos de nutrirnos. Y ahí están las fuerzas de que resulta la inmunidad natural. Las poderosas energías que impiden que nuestro organismo se convierta en un matraz de cultivo son las mismas energías con que preparamos la materia exterior con que hemos de nutrirnos y perpetuar la vida.

No todo acaba, sin embargo, aquí. La infección no siempre se evita poniendo en juego esos medios de defensa; algunas veces los gérmenes arraigan y proliferan en el organismo y, cuando no sucumbe, las más de las veces queda vacunado y quien dice vacunado dice más resistente a una reinfección o totalmente indemne a la misma. ¿Bajo que forma se nos muestran esas mayores resistencias? ¿Qué reacciones cabe observar en los indivíduos vacunados que no presentan los que no lo están?

Eherlich tuvo el acierto de atribuir las reacciones propias de la inmunidad adquirida a los fenómenos más íntimos de la nutrición y así consideró que la fijación de la materia vacunificante en los receptores era condición precisa para la aparición de esas reacciones especiales que se nos presentan en forma de opsoninas, aglutininas, precipitinas, antitoxinas, lisinas, etc., englobadas bajo la

denominación común de anticuerpos. Por solo el hecho de haberse fijado en los plasmas celulares la substancia vacinal, parece que tiene la virtud de engendrar su antídoto y sino su antídoto, un medio de defensa capaz de anular las agresiones de dicha substancia llamada antígeno.

Como la fijación del antígeno determina en la materia viva la aparición de esas nuevas reacciones defensivas es un secreto de la nutrición, un misterio de la vida. Eherlich no trata de esplicarlo; se limita a representárselo por medios de símbolos; más por oscura que sea su producción sus efectos son tan claros que no dejan lugar a la duda. Hay nada más claro que la neutralización de una dosis fija de toxina por una cierta dosis de suero antitóxico, la acción aglutinante del suero del animal vacunado por determinado antígeno o su acción precipitante? Pues estas propiedades que el organismo adquiere a consecuencia de la fijación del antígeno en los receptores de las cadenas laterales son substancias nuevas creadas durante el oscuro proceso de la nutrición que producen efectos contrarios a los que determinan los cuerpos antigénicos de donde les viene el nombre, algo bárbaro, pero muy expresivo, de *anticuerpos*.

El gran problema que Bhering y Kitasato habían dejado planteado con el descubrimiento del suero antitetánico era el de la antitoxia. Con la teoría de los anticuerpos ese problema recibe una solución simplicísima. Con haberse fijado en los receptores celulares la toxina, las celulas elaboran una antitoxina que la neutraliza substancialmente como la base al ácido. Vino poco después un éxito más resonante todavía con el descubrimiento del suero antidiftérico. El principio de que cada antígeno ha de engendrar su contrario obsesiona la investigación con la esperanza de que en todas las infecciones se obtendrán triunfos iguales a los obtenidos con la difteria y el tétanos. Ocurrió con los sueros lo que había ocurrido antes con las vacunas Pasteur. Tal como en esta primera época se creyó con el mayor entusiasmo y buena fé que con la vacunación se podían prevenir los efectos de toda clase de contagios, así se creyó en esta segunda época que con los sueros se podría curar toda clase de infecciones. Más con la multiplicación de los ensayos vinieron los fracasos y con los fracasos las rectificaciones y con ellas el recelo de si era o no era verdad que cada cuerpo inmunizante determinaba su anticuerpo salvador o de defensa. Infecciones que como la tífica dejan clínicamente una inmunidad de las

más sólidas no se curan positivamente con los muchos sueros que contra ellas se han intentado; antígenos como el pneumococico, el tuberculoso, el muermoso, etc., no dan lugar a la formación de anticuerpos defensivos cuyos efectos sean comparables a los que determinan el antígeno pestoso, el de la meningitis, disentería bacilar, mal rojo, etc. En vista de estos y otros hechos análogos, que no hay necesidad de reseñar, debemos convenir en que los hechos no pasan con la rigidez que suponía Eherlich. Hay casos afortunados en que las agresiones tóxicas son anuladas, en que los gérmenes infectantes son acoplados en masa por las aglutininas, en que esos gérmenes son facilmente bacteriolizados bajo la acción de los fermentos y su repolulación resulta imposible; pero los hay también en que la intoxicación no es neutralizada, en que las aglutininas son de escasa potencia, en que los fermentos no disuelven los gérmenes y el organismo no queda a salvo de su proliferación. Todo depende de como se hayan formado los anticuerpos y hasta de si realmente se han formado; todo depende de *un según y como* que Eherlich no tuvo en cuenta; más vinieron las experiencias clínicas de un lado y las experiencias del laboratorio de otro, defraudando las esperanzas que su teoría había hecho concebir, al domostrarnos que hay sueros buenos, de eficacia prodigiosa, y los hay también que no tienen otro valor que el que de elios saca el industrial que los fabrica.

Así quedamos atascados durante largos años, persistiendo siempre en elaborar nuevos sueros antituberculosos, nuevos sueros antitíficos, antipneumocóicos, etc., so pretexto de que cada antígeno debía determinar sus anticuerpos, con una tenacidad a prueba de fracasos, hasta que del atasco empezamos a salir con el auxilio de la química biológica que señaló a la investigación nuevos derroteros. Desde mucho tiempo venía demostrando la nueva ciencia, con un rigorismo técnico extraordinario y una gran amplitud de miras, que la inyección parenteral de una especie química heterologa determina en el organismo que la recibe la aparición del fermento que ha de atacarla. Inyectamos sacarosa y aparece una invertasa, almidón y aparece una amilasa, grasas y aparecen lipasas, albuminas y aparecen los fermentos que han de proteolizarlas, y asi en todo. Fischer, cuyos trabajos sobre los hidratos de carbono forman época en la historia de la química, había dicho de los fermentos que se adaptan con tal perfección a las diferenciaciones que caracterizan las especies químicas como se adapta la llave a la ce-

fradura. Abderhalden extrema más ese concepto de la especificidad del fermento al sentar que ni ingresa ni se produce en el seno del organismo una substancia nueva que no se apareje con la del fermento que ha de atacarla. Esta tesis, formulada en términos absolutos, ha sido después debidamente acotada; pero universalmente se reconoce que contiene un fondo de verdad innegable.

Veamos ahora las consecuencias que han traido a las teorías de la inmunidad las nuevas doctrinas. Las bactérias son complejos integrados por especies químicas como lo son sus productos solubles y esas especies son nuevas en el organismo, es decir, extrañas al mismo, y como extrañas se acompañan de fermentos que las atacan, como se acompañan de ellos las especies químicas similares procedentes de la materia alimenticia. Eherlich había dicho que la materia bacteriana una vez reducida al estado soluble se fija en los receptores celulares dando lugar a la formación de los anticuerpos; había dicho además que la antitoxina neutralizaba quimicamente la toxina. De colocarnos en el punto de vista en que nos han situado los progresos de la química biológica, la tesis de Eherlich resulta insostenible. No puede admitirse que la materia bacteriana sea asimilable al pasar al estado soluble sin haber sido previamente desmoronada bajo la acción de los fermentos que atacan toda clase de materia alimenticia, como os decía poco antes al glosar la teoría de Turró. Si el bacilo diftérico o sus productos solubles pueden considerarse como el antígeno del anticuerpo que llamamos antitoxina es a condición de haber pasado por una demolición que la haya reducido a moléculas sencillas que son las que verdaderamente son integrables a la materia viva sin alterar la unidad de su composición; si esa condición no se cumple, no cabe considerarlo como generador del anticuerpo, que esto es lo que significa la palabra *antígeno*. Nada nos obliga a creer que todos los antígenos, tan distintos unos de otros por su naturaleza química, sean igualmente atacados por los fermentos humorales. Las grasas del bacilo tuberculoso son apenas degradadas bajo su acción. Es muy posible que las especies químicas que integran al bacilo tífico no sean uniformemente atacadas y queden de ellas fragmentos insolubles o totalmente indigestos. Lo propio cabe decir de otros antígenos bactéricos. ¿Como, pues, suponer, ante una digestibilidad tan variable, que todos ellos han de ser anabolizados de la misma manera dando lugar a la formación uniforme de unos mismos anticuerpos? ¿No es natural creer que cuando las condicio-

nes de su formación varían, varíen también los resultados? Esa condición fundamental no podía ser tenida en cuenta por Eherlich. Hasta la primera década del presente siglo no se puso en tela de juicio si era o no era verdad que los productos de la absorción intestinal, que por la pequeña circulación son vertidos al medio interno, suministraban directamente a las células elementos de reparación o bien si era indispensable que para llegar al estado de nutrimento debían sufrir nuevas y más complejas hidrólisis. Eherlich creía, como lo creían los fisiólogos, que un enema de peptona, por ejemplo, era materia nutrimenticia. La labor inmensa de Abderhalden sobre las desintegraciones de los polipéptidos no habían tomado estado definitivo todavía en los dominios de la ciencia. No es, pues, de admirar que Eherlich considerase los antígenos bactéricos como materia asimilable una vez reducidos a materia soluble bajo la acción del *complemento*, y como en este estado es puesto el bacilo pestoso y el muermoso, el meningocóco y el pneumocóco, no tenía razón alguna para distinguir entre los efectos ulteriores que unos y otros antígenos podían determinar por considerarlos de igual naturaleza. Solo después, con las nuevas luces proyectadas sobre esta cuestión por la química biológica, nos es posible comprender que estos efectos pueden ser muy diferentes según hayan podido anabolizarse mediante su digestión intraorgánica previa o anabolizarse parcialmente por haber sido atacados imperfectamente por los fermentos o no haberlo sido de ninguna manera; todo lo cual os demostrará que no puede procederse *a priori* sino ensayando uno por uno los antígenos y observar luego lo que sucede.

Como en la ciencia se encadenan unas con otras las verdades, también se encadenan los errores. Precisamente por entender Eher lich que la materia vacinal era fijada directamente en los receptores creyó que esta substancia daba lugar en la materia viva a la formación de otra que neutralizaba la primera.

La idea de la antitoxina parece ser la expresión de un hecho innegable y no es así. Lo que hay en este punto de indiscutible es que una cierta dosis de suero del animal inmunizado anula la acción de una cierta dosis de toxina. ¿La anula por neutralizarse una substancia con otra o bien se anula mediante una acción que impida los efectos de la toxina? El hecho es susceptible de interpretaciones distintas. El hígado recibe de la absorción intestinal venenos en tal cantidad que de ingresar directamente al medio interno matan al animal en el espacio de cortas horas, por cuyo motivo los

fisiólogos atribuyen a esta víscera una función antitóxica cuya naturaleza no prejuzgan. Ellos no tienen necesidad de suponer que en el hígado existan tantas antitoxinas cuantas sean las toxinas que le son aportadas desde el tubo intestinal; se limitan a consignar que en él son destruidas. Los venenos catabólicos o fraguados por el organismo son en parte eliminados y en buena parte destruídos al pasar por el parenquima renal, como ha demostrado Pi y Suñer en un trabajo, laureado por esta Academia, sin que al autor se le haya ocurrido apuntar la idea de que en los riñones existan tantas antitoxinas cuantos sean los tóxicos neutralizados. Ved, pues, hasta qué punto es cierto que el hecho de la antitoxia serica no demuestra la existencia de esa antitoxina específica en la que se ha creído como en un artículo de fe.

La investigación tiende a expurgar la ciencia de esos aprioríSmos. Por natural que parezca la interpretación de un hecho, esa interpretación no tiene valor mientras no sea experimentalmente comprobada. En los primeros pasos las observaciones se acumulan de una manera inconexa; pero a medida que aumentan se va viendo que se aunan unas a otras y lo que empezó por ser contradictorio e incoherente, se ordena por sí mismo. Así pasa con los anticuerpos. Cuanto se ha anticipado acerca de ellos por el solo esfuerzo del razonamiento, va siendo poco a poco eliminado como inútil; cuanto en ellos se ha observado, va formando un cuerpo de doctrina cada día más estable. Recapitulemos, pues, en la medida de lo posible, estas observaciones y, sin ánimo de sintetizarlas ni de mentar teorías, atengámonos a lo que de ellas resulta.

Si como Hektoen y Rüediger, Neufeld y Rimpau se tratan leucocitos con suero antiestreptocócico y los lavamos después, la fagocitosis es tan débil ante el estreptococo como lo es en condiciones normales pues ya es sabido que ese germen es de quimiotaxia negativa, esto es, paraliza el amiboismo de estas células; mas si con ese suero específico tratamos los estreptococos mismos y los lavamos después, *vis* a *vis* de los leucocitos, ya estas células no se comportan como antes, pues los apresan en mayor número y los digieren con mas facilidad.

En 1916, Manwaring y Coe hacen extensiva a ciertos elementos endoteliales esa propiedad observada en los leucocitos. Bien lavado el hígado de todo elemento hemático por medio de una corriente de agua, le inyectan después una emulsión de pneumococos que salen por la vena tal como le fueron inyectados; mas si

previamente se les trata por su correspondiente inmunserum, es decir, si se los ha sensibilizado, se observa que se han fijado sobre el endotelio de los vasos. El experimento puede repetirse con resultados idénticos con otras especies bacterianas.

Lo que pasa con los antígenos bactéricos, pasa con los glóbulos rojos si han sido sensibilizados. Barikine en 1910 demostró que en estas condiciones muestran una tendencia clara a adherirse a los leucocitos, fenómeno que no se observa en condiciones normales. Delrez y Govaerts comprueban el mismo hecho respecto de las plaquetas.

¿Qué les pasa a esos pneumococos bajo la acción del inmunserum que así se pegan al endotelio vascular? ¿Qué les pasa a esos estreptococos que tan fácilmente se dejan apresar por los leucocitos siendo así que en condiciones normales se defienden de su acción? ¿Qué les pasa a esos glóbulos rojos y a esas plaquetas, antes libres, que así se adhieren a los leucocitos una vez sensibilizados?

No es fácil adivinarlo sin orientarnos con la exposición sumariada de otros hechos. Vacunamos a dosis refractas y debidamente espaciadas al conejo con albúmina de huevo y cuando *in vitro* ensayamos su suero sobre una disolución de esa misma albúmina observamos que, por débil que esta sea, precipita por haber sido coagulada. Con extractos microbianos vacunamos, y al ensayar también el suero específico sobre la especie con que el extracto se hizo, en la platina del microscopio comprobamos que se aglutinan formando conglomerados o grandes islotes en los campos que tenemos a la vista; si lo ensayamos sobre el extracto se forma un precipitado idéntico al de la albúmina con que vacunamos los conejos.

Si procedéis a la confección de sueros citolíticos con extractos de órganos, observaréis que ejercen una acción precipitante sobre esos extractos, una acción aglutinante sobre las células de que proceden. Un suero elaborado con leucocitos determina la inmovilidad de los leucocitos antigénicos y su acoplamiento; un suero elaborado con licor seminal, determina los mismos efectos sobre los espermatozoides; con un suero elaborado con glóbulos rojos pasa exactamente igual. A lo que determina el acoplamiento de los elementos morfológicos lo llamamos aglutinina y precipitina a lo que actúa sobre la substancia química; pero bien comprenderéis que esa distinción es mas subjetiva que objetiva, toda vez que la acción aglutinante que se ejerce sobre los vibriones coléricos o baci-

los tíficos que tenemos a la vista en la platina del microscopio, en realidad actúa sobre sus substancias componentes tal como actúa sobre la albúmina diluída el suero específico que la precipita. Las aglutininas y las precipitinas no son mas que una misma cosa vista bajo dos aspectos: las primeras parecen actuar sobre objetos aunque en realidad actúan sobre las moléculas que los integran, mientras que las segundas nos muestran directamente los efectos que determinan en esas moléculas en forma de precipitados.

Con estos antecedentes ya estamos en mejores condiciones para comprender qué les pasa a esos estreptococos que con ser sensibilizados son más facilmente fagocitados, a esos pneunococos que se adhieren al endotelio de los vasos hepáticos, a esos hematies y a esas plaquetas que se amontonan sobre los leucocitos. Si se comportan como cuerpos extraños o inertes en el medio orgánico en que vivían es porque bajo la acción del inmunserum su protoplasma ha sufrido un cierto grado de coagulación que ha modificado tan profundamente su actividad que están en trance de muerte y por esto se comportan como si fuesen cuerpos extraños.

Esa acción coagulante, que se desarrolla en los organismos vacunados, ejerce su acción únicamente sobre la materia antigénica que ha dado lugar a su formación en el seno de la materia viva en que fué incorporada, por cuyo motivo es considerada como absolutamente específica; mas esta acción no es una energía pura o *sine materia;* ella está vinculada a una substancia. Las hemolisinas, que aparecen en la sangre de los animales que vacunamos con sangre heteróloga o procedente de animales de diferente especie, son substancias reales diluídas en los humores. Pues bien: si vacunamos a un animal con sangre hemolítica también se defiende de su acción coagulando estas substancias específicas que acabarían por disolver la hemoglobina de sus hematies. Con la formación de ese anticuerpo obtenemos los sueros antihemolíticos, como de un modo análogo, obtenemos los sueros antiaglutinantes o antiprecipitantes. Añadid a un suero hemolítico una cierta cantidad de suero antihemolítico y aquella acción disolvente que a nuestra vista ejercía sobre los glóbulos rojos queda instantáneamente inactivada. ¿Porqué así? Porque coagula la substancia activa que la determinaba. Si repetís la misma operación con sueros antiaglutinantes o antiprecipitantes obtendréis los mismos resultados. Todo depende del antígeno que toméis como punto de partida. Si inyectáis al carnero o al conejo sangre heteróloga determinaréis en esos sujetos

un poder hemolítico tanto más intenso cuanto mayor sea el grado de inmunización a que les sometéis; pero si son las hemolisinas mismas las que tomáis como antígenos, por las mismas razones que crearon el anticuerpo hemolítico, determinaréis entonces el anticuerpo coagulante de estas substancias y con él su inactivación consecutiva.

Ya creada en el organismo vacunado esa propiedad coagulante del antígeno con que lo fué, bien comprenderéis que queda anulada su agresividad al ser reducida a materia insoluble, pues de antiguo sabemos que *corpora non agunt nisi soluta;* mas ese estado es transitorio; pronto es redisuelta la materia específica que bajo la acción del anticuerpo fué solidificada. ¿Cómo y en virtud de qué lo es?

Sabemos de ciertas substancias alimenticias que son mas fácilmente atacadas por los fermentos digestivos cuando han pasado del estado soluble al estado sólido. La caseína es atacada fuertemente por la pepsina cuando la leche se ha cuajado; la albúmina es más indigesta en estado líquido que en estado de coagulación. En 1910, Starkestein, publicó un trabajo que esclarece la cuestión que ahora debatimos. La amilasa del hígado no ataca al almidón mas que en medios salinos, quedando inactiva cuando por medio de la diálisis extraemos de esos medios la sal que contienen. Añadamos esa amilasa inactiva a una cierta cantidad de almidón soluble con mas polvos de arroz; separando luego los polvos por centrifugación del almidón soluble y adicionados con la misma cantidad de agua que este contiene, se advierte que ni uno ni otro son atacados por la diastasa; mas cuando a uno y a otro se añade sal se comprueba que mientras los polvos de arroz se transforman en glucosa, el almidón soluble no ha sufrido cambio alguno, lo que demuestra irrebatiblemente que el fermento se ha fijado sobre el almidón insoluble solamente.

Supuesta, pues, la mayor aptitud de los fermentos del medio interno a fijarse sobre los antígenos coagulados, esos fermentos no se limitan a redisolver la materia vacunificante; de ser esa su acción sería altamente perjudicial, pues serían de nuevo liberados los tóxicos, recuperando su potencia agresiva. Recordad lo que dijimos anteriormente respecto de la digestión intraorgánica de la materia alimenticia. Ella es desmoronada, ella es simplificada por hidrólisis sucesivas; ella, en fin, es reducida a moléculas sencillas adaptadas a las afinidades del recambio. Está probado que una

simple trasposición molecular, basta para anular la acción de la toxina diftérica, acción que cesa cuando es reactivada debidamente. Calculad, pues, lo que le ha de pasar a esa substancia cuando, más que por una modificación estereoquímica, pasa por una serie de desintegraciones que la descomponen totalmente.

Teniendo ahora en cuenta los datos precedentes, ya estamos en condiciones de formarnos una idea de lo que realmente es la función antitóxica. Ella resulta de un mecanismo fisiológico y no el producto de la neutralización de una substancia por otra. Al inmunizar un caballo con la toxina diftérica o el bacilo que la elabora, conferimos al suero la propiedad precipitante de aquella o la propiedad aglutinante de este, que por su naturaleza química son propiedades idénticas. Y no es, señores, que así lo imaginemos; es que realmente es así. Recientemente ha demostrado Nicholle que se puede titular el suero antidiftérico y antitetánico con sólo precipitar sus antitoxinas, hecho ya anticipado anteriormente respecto del suero anticobráico por Calmette y Massol. Cuando el médico, pues, inyecta 10, 20, 30, c. c. de suero antidiftérico al niño a quien intoxica el cultivo densísimo del terrible bacilo que se estiende sobre sus fauces, fosas nasales, laringe, el efecto que determina ese suero sobre el protoplasma bacilar es el de un cambio físico que amortigua su vitalidad y el efecto que determina sobre la toxina exógena que difundía en el medio en que se implanta es el de reducirla a materia insoluble, por su acción precipitante. Deja el epitelio de ser mortificado, regenérase luego y al recobrar con la nutrición su forma y tono fisiológico, aquella falsa membrana, que le estaba poco antes tan adherida como la hiedra al tronco que la nutre, es separada de la mucosa y se desprende de ella por ser ya un cuerpo extraño o adventicio.

Si en vez de aducir el ejemplo de una infección localizada lo aducimos de una infección generalizada, observaremos lo mismo. Los estreptococos que invaden la sangre paralizan el movimiento fagocitario, hemolizan los glóbulos rojos, encienden la fiebre bajo la acción de las substancias tóxicas que difunden en el medio en que viven; pero si un suero eficaz coagula el protoplasma de sus artículos y precipita las substancias difundidas, ni aquellos conservan la aptitud de reproducirse, ni de elaborar nuevas substancias tóxicas, por no nutrirse ya como se nutrían, ni sus principios solubles, reducidos a cuerpos inertes, paralizan el amiboismo leucocitario ni hemolizan ni engendran la fiebre.

Ved, señores, como la obra lenta y progresiva del tiempo va resolviendo las mayores contradicciones, y los hechos se encadenan unos con otros de un modo lógico y natural. El descubrimiento de la sueroterapia había legado a la medicina interna remedios de una eficacia incontestable para combatir infecciones ante las cuales estuvo hasta entonces desarmada; pero ese descubrimiento inmortal (después del de la asepsia quirúrgica, el mayor de cuantos ha creado el desarrollo de la doctrina panspermista, había dejado planteados problemas muy oscuros y al parecer de imposible solución. Con él se vió claro que la infección no es mas que una intoxicación y que los efectos morbosos de esa intoxicación podían facilmente anularse creando en el organismo una función antitóxica específica. ¿Cómo se creaba? La experimentación nos había ya puesto de manifiesto que los humores de los organismos vacunados atacaban los gérmenes antígenos con mayor energía que los no vacunados; nos puso después de manifiesto que una cierta dosis de suero antitóxico neutralizaba *in vivo* e *in vitro* una cierta dosis de toxina; que esa acción digestiva y neutralizante a la par de las substancias microbianas era también manifiesta cuando se tomaba como antígeno vacunificante los mismos elementos celulares procedentes de un animal de diferente especie como la sangre, el tejido renal, etc.; que cuando se tomaban como puntos de partida de esa investigación cuerpos de composición mas simple (la abrina, la ricina, etc.) sucedía también lo mismo; había puesto a la vez de manifiesto que los antígenos, celulares o microbianos , eran aglutinados por los humores de los organismos vacunados y que si esos antígenos eran substancias, esas substancias eran precipitadas. Acumulando observaciones se vino en conocimiento de que tomando como antígeno para la vacunación del animal las substancias que hemolizan, las substancias que aglutinan o precipitan, en ese animal se crean sueros antihemolíticos, antiaglutinantes y antiprecipitantes. En vista de estos hechos y de otros que omitimos en gracia a la brevedad, era natural que se generalizase, formulándose la teoría de que a cada substancia ingresada el organismo responde con la creación de su anticuerpo defensivo. Y eso es lo que constituye esquemáticamente la teoría de Eherlich. Ella fué como la síntesis de trabajos propios acumulados a los extraños. Mas la síntesis fué prematura porque la experimentación vino a demostrar que no siempre el anticuerpo responde a la acción del antígeno; unas veces sucede así, otras no y otras responde a medias. El principio sobre que la nue-

va teoría se levanta es inestable; nunca sabemos qué sucederá con la inyección del antígeno y lo que necesitamos saber, es *cuando y cómo el anticuerpo defensivo aparece, cuando y cómo deja de aparecer* para explicarnos los éxitos y los fracasos. Ese nuevo problema no podía plantearse sin el auxilio de la química biológica. Eherlich, de acuerdo con su tiempo, creía que los productos de la absorción intestinal, suministraban a *los receptores* la materia asimilable; también creyó que los gérmenes ingresados por la vía parenteral atacados por la alexina y reducidos a materia soluble eran ya materia disponible para su fijación en estos receptores y dar lugar a la formación del anticuerpo en la intimidad de la materia viva. Ese concepto de la digestión de la materia alimenticia es el que vino a rectificar la química biológica al demostrarnos que sea materia no es incorporable mientras por hidrólisis sucesivas no esa progresivamente simplificada; solo entonces cabía preguntarse si bajo la acción de los fermentos la grasa, las proteinas o los hidratos de carbono que entran en la composición de la especie *A* o de la especie *B* son fácilmente digeridos por los fermentos, se muestran más o menos refractarios a su acción o si son totalmente indigestos. Eherlich daba por supuesto que la materia bacteriana, con haber pasado al estado soluble bajo la acción del complemento, ya es asimilable y que por ende determina en la materia viva la reacción defensiva adecuada, y como el hecho ha sido después rectificado al reformar profundamente la química biológica el concepto de la digestión, de ahí que la teoría de la inmunidad adelantada por el sabio de Frankfürt resulte en la actualidad insostenible.

La intervención de los fermentos en los procesos de las defensas orgánicas abrió a la investigación nuevos horizontes replanteando ese problema con una amplitud incomparablemente mayor de como se venía planteando. Desde Buchner no se conocía en los humores otro fermento que atacase las bactérias que la alexina; hoy la investigación lleva preconcebido que lo que nos defiende de las agresiones de la materia bacteriana son las desintegraciones que esa materia experimenta bajo la acción de los fermentos. Con pasar la bacteria al estado soluble el organismo se defendería de su proliferación y de la infección que es su consecuencia, pero no de su toxicidad que es lo más importante. Cuanto más y mejor nos penetramos de la naturaleza de los anticuerpos y de los mecanismos de su acción sobre las bactérias más nos persuadimos de que el organismo se comporta con ella tal como se comporta con toda clase

de materia extraña, potencialmente alimenticia, ingresada por la vía parental, y más nos persuadimos también de que no existe una defensa especial contra las bacterias, sino una defensa más general contra las irrupciones de la materia extraña, como ha dicho Turró. Desde este nuevo punto de vista la investigación es guiada por la intuición de que la digestión parenteral de los granos de almidón o de una albúmina animal o vegetal y el metabolismo de una y otra substancia constituye en el fondo un problema idéntico al que nos proponemos resolver al estudiar la digestión de las bacterias y el destino ulterior del material que con ellas fué importado al organismo.

Si las cuestiones pertinentes a la inmunidad tienden cada día más a enfocarse desde un punto de vista fisiológico, no es maravilla que ante el inmunólogo se presenten respecto de las bacterias los mismos problemas que ya habían sido objeto de investigación bajo otro aspecto por parte del fisiólogo. La primera vez que el fisiólogo se preguntó cómo el jugo gástrico, que ataca la materia proteica, no ataca al mismo estómago que lo elabora, se planteó la misma cuestión que en la actualidad se ha planteado el inmunólogo con el descubrimiento de los antifermentos. Es realmente sorprendente que un guiso de estómagos pueda ser digerido con la misma facilidad con que lo es un bistec y no lo sea la víscera viva, y que lo propio ocurra con el conducto intestinal; no lo es menos a la vez que los vermes y grandes parásitos que hallan su medio natural de vida en la cavidad intestinal resistan a la prepotente acción de los fermentos digestivos mientras viven y sean fácilmente digeridos después de muertos. Decir que la vida los defiende no es esplicar el hecho sino salirse del paso con palabras vagas. Hoy sabemos que la mucosa gastro-intestinal está impregnada de una substancia refractaria a la acción de los fermentos, que protege también a los parásitos. La existencia de esta substancia ha podido demostrarse *in vitro*. De los trabajos de Hornill (1905) se desprende que en solución neutra o ligeramente ácida es termoestábil pues resiste a la ebullición; en cambio en solución alcalina es fácilmente destruída por el calor. Es soluble al alcohol, lo que ha facilitado su aislamiento, y es, además dializable. La existencia de esta substancia o de substancias análogas ha podido ser demostrada en todos los tejidos vegetales y animales incluso en las bacterias; su nota o carácter común es lo de resistir a la acción de los fermentos hasta ahora conocidos. Se comprende que así sea si con-

sideramos que el propulsor del metabolismo es la acción zymótica. La materia alimenticia puede ser elevada al potencial de materia viva merced a una preparación digestiva adecuada; mas las síntesis anabólicas no permanecen estacionarias; siguen transformándose lentamente y durante esta segunda fase la catabolia acarrea al medio interno en forma de plasmas solubles la materia celular. Se comprende, pues, que si no hubieran substancias antagonistas frenadoras de la acción zymótica, el metabolismo no se autorregularía debidamente y la materia viva sufriría una autolisis semejante a la que expirimenta *post mortum*. Es, pues, de creer que esas substancias proteicas dotadas de energías diastásicas, coagulables por el alcohol, están intimamente asociadas a otra substancia, soluble en el alcohol y dializable, que modera su acción.

La circunstancias de haberse encontrado en las bacterias estas substancias, a las que se denominan antifermentos, nos presenta el problema de las defensas bajo un aspecto en el que nadie había soñado. Se había creído que con estudiar los medios de que dispone el organismo para disolver las bacterias y transformar sus productos, conocíamos cuanto se precisa conocer acerca de este punto; pero no habíamos caído en la cuenta de que las bacterias también son organismos que se defienden de las agresiones del medio en que viven, también resisten a la acción de las diastasas y por ser así puede darse el caso de que se connaturalicen con el medio en que viven como los vermes en el intestino y en ese estado el organismo o bien queda indefenso ante su acción o bien quedan más o menos cohibidas estas defensas.

A más de esos antifermentos la investigación ha descubierto en el organismo la existencia de otras substancias que también se oponen a la acción de los fermentos.

Conocida es la propiedad antitríptica del suero sanguíneo. El hecho ha sido objeto de varias interpretaciones; hay quienes han considerado las substancias que así se oponen a la acción de los fermentos como anticuerpos, quienes han atribuído el fenómeno a la albúmina del suero, quien a los lipoides que contiene; pero el hecho mismo, independientemente de estas interpretaciones, resulta tan claramente demostrado que se ha llegado a fijar el índice que corresponde a diferentes especies animales y hasta el que corresponde a los individuos según su estado. La energía con que el suero ataca los materiales idóneos, sean o no de procedencia bacteriana, es mayor después de las comidas, según Glaessner y Zunz;

el índice antitríptico aumenta en ciertos estados patológicos como el cancer, la tisis, la enfermedad de Basedof, anemias graves, diabetes, indicaciones que concuerdan admirablemente con la observación clínica que había anticipado que el organismo es más receptivo para la infección en estas condiciones que en las comunes y ordinarias.

Quienes han estudiado a fondo las causas de ese descenso y nos dieron la verdadera interpretación del hecho son Jobbling y Petersen. Sabíase que la adicion del cloroformo a un coágulo sanguíneo favorecía la digestión de la fibrina. Utilizando esta idea, estos autores observaron que incorporando al suero eter o cloroformo perdía sus propiedades antitrípticas y recobraba su potencia fermentativa, de lo cual infirieron con excelente acuerdo, que eran las grasas las que dificultaban su acción. Objetóseles, a pesar de esto, que bien podía el tratamiento por esos reactivos modificar las propiedades absorventes de los protéicos; más, para desvirtuar esas dudas, procedieron a la evaporación del eter o del alcohol comprobando que si se incorporaba al suero el resíduo grasoso otra vez reaparecía su propiedad antitríptica. Dirigiendo la investigación por esta vía seleccionaron los resíduos etéreos y clorofórmicos y descubrieron que son los ácidos grasos no saturados o en sus jabones los que se oponen a la acción proteolítica del suero. De saturarlos con agua oxigenada, con yodo, yoduro potásico, etc. otra vez el suero pierde su acción antitríptica y antiproteolítica y así se observa que los jabones preparados con sosa, aceite de oliva, lino, crotón, bacalao, etc., inactivan las proteasas y la tripsina. Los ácidos grasos no saturados que contienen los bacilos tuberculosos inhiben la acción de la tripsina y basta saturarlos con yodo para que de nuevo actúe este fermento. Como quiera que estos ácidos abundan en la substancia necrosada del tubérculo, cree Jobbling que con saturarla con yoduro potásico puede ser ya digerida y esto explica que en los esputos de los tuberculosos tratados con los yoduros aparezcan bacilos por la fusión del tubérculo, siendo así que antes del tratamiento, el examen microscópico, había resultado negativo. La acción inhibitoria que los ácidos grasos libres del suero sanguíneo, ejercen sobre los fermentos preteolíticos, pueden comprobarse en sentido inverso, cuando estos ácidos residen en las bacterias. Fijemos al efecto, el número de gérmenes que disuelve el suero en una unidad de tiempo dado, una hora o dos, por ejemplo. Pues bien: si esos gérmenes son tratados pre-

viamente por el cloroformo y el éter, se observa que son atacados con mayor energía por los fermentos séricos.

Yo bien quisiera aducir nuevos y más contundentes hechos, acumulados por una investigación fecundidísima, en demostración de que los mecanismos que se ponen en juego para frenar o inhibir la acción de los fermentos en el seno del organismo tal como los estudia el fisiólogo, son los mismos que aumentan o disminuyen las defensas; yo bien quisiera poneros de manifiesto que, la movilización de los fermentos que atacan la materia extraña ingresada por la vía parenteral, es siempre la misma, sea cual fuere su procedencia, bacteriana o no, que estos fermentos no conocen más que de especies químicas y no de especies vegetales o zoológicas; bien quisiera recalcar que, después de la época de Eherlich, bajo la inspiración de los progresos de la química biológica, aquellas dos vías que seguían de un lado el fisiólogo y del otro el inmunólogo, que poco o nada tenían de común, se van acercando y refundiendo hasta tal punto, que ya no es posible distinguir donde empieza el inmunólogo y acaba el fisiólogo o viceversa, porque cada día se va viendo con mayor claridad, que los trámites porque pasa el metabolismo de sus productos solubles, son como los que pasa toda clase de materia alimenticia; pero comprendo que debe terminar, porque todo tiene sus límites y no debo abusar ya más de vuestra atención. El tema es inagotable con lo mucho que se lleva ya investigado y el amplísimo horizonte que a la investigación queda abierto. No es que pretenda decir con esto, que en la actualidad existe la visión teórica de que los procesos de la inmunidad y los procesos de la nutrición, son idénticos. Hoy por hoy, esa teoría, fundada en una síntesis que está por hacer, no existe; lo que sí existe, es la tendencia o la orientación a ese grande ideal. Hoy por hoy, sólo existe un abundantísimo material, hacinado o disperso, semejante al que se acarrea a un terreno sobre el que ha de levantarse un edificio monumental. Cómo será este edificio, no lo sabemos; es el secreto de los espíritus superiores que han de planearlo y sentarlo sobre sólidos cimientos. Interinamente, ante el espectáculo de tantos hechos incoherentes, de tantas investigaciones, algunas veces contradictorias, cuando menos en apariencia, solo cabe adivinar que esa inmensa labor quedará a la postre resumida en unos cuantos capítulos más de la Fisiología general.

Y con esto, concluyo estas cuartillas, que no me atrevo a lla-

mar discurso, no sin reiteraros mi gratitud por todas las bondades que habéis tenido conmigo.

HE DICHO

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL ACADÉMICO DE NÚMERO R. TURRÓ

SEÑORES:

Sinceramente creo que debo felicitar a la Academia por la adquisición del nuevo compañero cuyo ingreso festejamos en esta sesión solemne. Al designarle para cubrir una de las plazas de nueva creación, trajísteis a nuestra corporación un elemento de gran valía; el tiempo se encargará de demostraros que no me equivoco.

Uneme al doctor González, una cierta paternidad espiritual de la que me envanezco en el ocaso de mi vida. Casi no recuerdo como hice su conocimiento; sólo sé, que nos encontramos sin buscarnos. Había hecho, a los quince años, oposiciones a Correos, pero inadaptable a esta profesión, la abandonó luego y se vino a Barcelona, ávido de una vida más intensa. Por curiosidad vino al Laboratorio, como iba a otras partes en aquellos días de vagancia; por curiosidad, menudeó las visitas, aplicando el ojo al ocular del microscopio en cuanto yo lo levantaba, con el afán de ver el mundo nuevo que se descubría desde aquella altura, y por curiosidad aprendió por sí mismo, con una intuición técnica extraordinaria, a fijar preparaciones y teñirlas, preparar caldos y otros medios de cultivo, el manejo del microscopio, del autoclave, estufas, etc., sin que yo me esforzase en enseñárselo. Como a la sazón yo estaba solo, completamente solo en el Laboratorio, en corto tiempo se me hizo un auxiliar indispensable, y entonces fué cuando impetré el auxilio de nuestro malogrado compañero el doc-

tor González Prats, a la sazón concejal, que atendió mi recomendación, y así es como vino a desempeñar oficialmente un cargo modestísimo en el Laboratorio. Después subió como la espuma al compás de los merecimientos, que día por día iba atesorando.

¿Como, desde el año de su ingreso, que fué en 1907, desbastó su inteligencia científicamente inculta, alcanzando el nivel a que ha llegado? Como se desvasta siempre: por medio del estudio; pero González, a más de estudiar en los libros, se interesó desde un principio por las cuestiones que agitaban la Bacteriología, ciencia que se está levantando desde hace medio siglo solamente o poco más. La aprendió viviéndola, comprobando unas veces los enunciados que la investigación adelantaba, discutiendo sus interpretaciones, depurando siempre en el crisol del esperimento el juicio emitido por los demás y así es como, día por día, adquirió el dominio de la técnica y lo que es más difícil de conseguir: un juicio certero para la valoración del experimento. Autoinstruyéndose con la práctica de estos sanos procedimientos, su cultura técnica resultó impecable y de vastísima erudición en las cuestiones en que particularmente se ha especializado.

Puesto ya en estas condiciones, era natural que le saltasen en la mente ocurrencias cuya demostración experimental, empieza casi siempre por fallar, pero que a la larga conduce a resultados positivos. Y así, por sus pasos contados, vino a emprender trabajos originales, los primeros de un valor mediocre y después de un valor ya más alto. La diferenciación del *Bacilus Tiphosus* del *Bacterium Coli* con el empleo del azúl de metylo es ingeniosa; pero es una simple variación del método clásico de Wurtz. El aislamiento del enterococo por los medios fuertemente glucosados es una aplicación de mi método de aislamiento del pneumococo, del que tanto partido se ha sacado después en el análisis de las aguas. El diagnóstico de la tenasis del perro por la fijación del complemento ya es de mayor importancia por ser susceptible de aplicación al hombre; pero es una aplicación más de la Reacción de Bordet-Gengou, conocida tan injustamente en el mundo con el nombre de Reacción Wassermann. Aparte de otros, que no cito en gracia a la brevedad, en 1917 emprende González, mejor lastrado y con juicio más maduro, con la colaboración de López y Guerricabeytia, un trabajo para el descubrimiento de carnes extrañas en la elaboración de embutidos, de suma importancia industrial y con transcendencia médico legal, toda vez que da un valor decisivamente

probatorio ante los tribunales de justicia, a ciertos informes periciales. Tiene de bueno el nuevo procedimiento analítico, que la diferenciación de las albuminas, procedentes de animales de distinta especie, obtenida por el medio de las precipitinas, se complementa con la determinación experimental de la anafilaxia, y como el ataque anafiláctico es rigurosamente específico, de ahí que esa contraprueba, da un valor inapreciable a los resultados del análisis. La vulgarización del procedimiento permitiría afirmar la negativa o la positiva en todos los casos en que la reacción precipitante se presentase dudosa.

Ya en 1910, había descubierto González el poder hemolítico del yodo, hecho universalmente comprobado después de su publicación en los *Comptes Rendus de la Société de Biologie;* pero en 1922 reemprende su estudio, con la colaboración de Armangué, joven entusiasta e infatigable, llegando a conclusiones inesperadas y bellísimas. En mi sentir, ese trabajo es el que hasta hoy honra más a mi apadrinado. El tema de las hemolisinas es de los que con más extensa erudición domina. Con deciros que da un cursillo de ellas en el Laboratorio Municipal y que ese cursillo muy poco tiene de oral, porque el tiempo le falta siempre para las manipulaciones técnicas, está dicho todo.

No mentaré sus trabajos sobre Anafilaxia, por haber sido hechos en colaboración conmigo. Mas ya que la ocasión se me depara, la aprovecharé para declarar que la idea de la *anafilaxia inversa* es completamente suya pues sólo a su sútil entendimiento se le podía ocurrir. La *Nota* fué publicada en 1912 y a los dos años un norte americano desahogado se la apropió y con ese nombre supuesto corría por el mundo y era citada, cuando el japonés Teniguchi, en un libro de crítica y síntesis del descubrimiento de Richet, reivindica para nosotros el hallazgo, afeando el proceder del usurpador.

Con dejar en la sombra otros muchos trabajos (Obtención de aglutininas en polvo, con la colaboración de Dalmau, titulación de hemolisinas etc.), la ejecutoria de González no estaría completa si no os hablase de los servicios inestimables que presta a la ciudad con el análisis de sus aguas de alimentación. Su competencia en este punto, sin exageración alguna de mi parte, se puede calificar de extraordinaria; a excepción de Tello, director del Instituto Nacional de Higiene, yo no sé quién en España le iguale.

Era este ramo en la bacteriología muy modesto, sobrado defi-

ciente y algo arbitrario en la determinación de las condiciones a que el analista debía atenerse para declarar bacteriológicamente las aguas de un manantial potables e impotables: pero de los tiempos de Miquel, hemos pasado en la segunda década del presente siglo, a un grado tal de precisión y exactitud respecto la diferenciación de las especies y respecto de su verdadera significación, que bien puede afirmarse que ese ramo de conocimientos va quedando como nuevo. Son los Laboratorios de los Estados Unidos, creados exprofeso con este objeto, los que han traído estos progresos. Las vastas ciudades de la gran República (que más que ciudades parecen naciones), se alimentan por lo común, de aguas de río y como desde los tiempos de Brouardel, se hacía responsable a las aguas, de los más graves quebrantos que sufre la salud pública, es natural que estos centros de investigación se propusieran como objetivo principal de su misión, depurar qué había de verdad en ese prejuicio y qué de exagerado que precisaba rectificar. No es este momento el más propicio para indicar en qué consiste la gran obra que prácticamente han llevado a cabo; sólo os diré que los métodos de investigación, creados al fuego de una experimentación severa, son impuestos por igual a todos los laboratorios; que cuando un progreso técnico los mejora, automáticamente, ese progreso es adoptado por todos ellos simultáneamente, y no por obra del legislador, que allí no se mete en lo que no se entiende, como ocurre en otros países, sino por la decisión soberana de los hombres competentes que dirijen tan importante servicio. Pues bien: si González ha llegado a ser en este punto un analista de primera fuerza es porque ha seguido paso a paso esa evolución progresiva y así pudo rectificar hoy lo que ayer se daba por cierto y perfeccionar día por día los procedimientos de investigación. Las revistas que más devora son las de esta especialidad; lo que más le afana, es la comprobación inmediata de los nuevos enunciados y habida cuenta de esos antecedentes, no os admiraréis que haya podido aislar, amén de otras especies, unas cien subrazas del grupo *Bacterium Coli*, claramente caracterizadas, que conserva en el archivo. Vivo interés he tenido yo en que tan inmensa labor, llevada a cabo en las soledades del Laboratorio, no quedase desconocida y al efecto, le insté a abrir cursillos de esta especialidad para su difusión, cursillos que, aunque de número muy limitado, por no disponerse de espacio y material para más, vienen dándose con éxito creciente en el Laboratorio Municipal.

Ya apuntados los merecimientos más salientes que han abierto al recipiendario las puertas de esta casa, bien quisiera ahora comentar el magnífico discurso que habéis oído; pero decorosamente no puedo hacerlo, porque en buena parte me comentaría a mí mismo, y eso no estaría bien. De tal modo estamos identificados en este punto, que yo no acertaría a discurrir de otra manera de como él discurre. Si buenamente pues, no puedo comentarlo ni tributarle los elogios que se merece, dejémosle como está, que ya lo juzgaréis vosotros mejor de lo que yo pudiera hacerlo. Más, como quiera que venga obligado a glosar el tema de la inmunidad por el imperativo de añeja costumbre que tiene fuerza de ley, hablemos de ella, siquiera sea muy sucintamente, en un sentido más ámplio del marco en que fué encuadrada en ese discurso.

Con el profundo respeto que merecen los jerarcas de la ciencia, hizo González una crítica demoledora de la teoría de Ehrlich, al demostrar la necesidad de aunar y aún de complementar la acción de los anticuerpos con la de los fermentos. En el desarrollo de esa tesis se da implícitamente por supuesto que sin provocar la formación de esos anticuerpos en el seno del organismo, no es posible inmunizarlo y esto sólo es admisible, planteando la cuestión unilateralmente. Nada más cierto que al hiperinmunizar un caballo contra la peste o la difteria, al inyectar por la vía parenteral antígenos bactéricos, al pasar una enfermedad infectiva que deja refractario al individuo a una reinfección, se producen anticuerpos a cuya acción hay que atribuir sin ningún género de duda los nuevos y poderosos medios de defensa con que cuenta el organismo entonces para resistir al peligro de que empezó por ser víctima; pero esto no arguye, ni mucho menos demuestra, que no existan inmunidades en que esos anticuerpos desempeñan un papel secundario o no desempeñan ninguno.

Tomad la vacuna jenneriana, la vacuna clásica por excelencia, por la sanción secular que la ha consagrado, aplicadla sobre la piel levemente herida y con la pustulación comprobaréis la aparición de anticuerpos virulicidas en el suero del sujeto vacunado. Siguiendo la corriente, atribuiréis a esos anticuerpos el estado refractario; mas al cabo de dos o tres meses desaparecen sin dejar rastro y la vacunación sigue tan firme como antes. La experimentación demuestra por manera concluyente que no son esos anticuerpos la causa de la vacunación. Tomad el virus y depositadlo en el peritoneo cuidando de no contaminar la piel. Los anticuerpos virulici-

das aparecen como anteriormente; más si infectáis la piel, la pustulación aparece tal como lo hace en los sujetos no vacunados. Henos, pues, en presencia de un virus que solo vacuna desde la piel, con anticuerpos y sin ellos; henos, pues, con una vacunación histógena, como se la llamó en otros tiempos. En ella se apoyaron contra la teoría de los anticuerpos, cuantos la creyeron de origen puramente local; pero fueron arrollados por la corriente cuando se descubrieron las propiedades virulicidas de la sangre a pesar de que les asistía la razón.

Creo que fué en 1918, cuando el doctor Merino, procedente del Instituto Pasteur de París, donde había trabajado largo tiempo bajo los auspicios de Duclaux y Metschnikoff, me pidió hospitalidad en el Laboratorio, otorgándosela sin restricciones como acostumbro. Explicóme después que en aquel centro de investigación, con conocimiento de muchos de los que a él concurrían, había podido demostrar que el cobaye podía ser vacunado contra el carbunclo, a condición de infectar sólo la piel con virus atenuados y progresivamente más fuertes, como esa inmunización fuese también puramente local. Sin que se hiciese mención de esos trabajos, en 1921 publicó Besredka en los Anales del Instituto Pasteur, un trabajo en que demuestra cómo es posible vacunar al cobaye desde la piel contra la segunda vacuna Pasteur y hasta contra el virus fuerte y cómo la inyección intraperitoneal del virus, ni infecta, ni inmuniza si no se contamina la piel. Los bacilos depositados en la gran serosa abdominal en estas condiciones, por grande que sea su dosis y su virulencia, no acarrean ningún trastorno y su digestión humoral o fagocitaria, no da lugar a la formación de anticuerpos. Henos, pues, con otra inmunización, puramente local, que no puede esplicarse por las teorías reinantes.

En 13 de Marzo de 1922, aparece en los *Comtes Rendus* de la Academia de Ciencias de París una comunicación de Nicholle en que se da cuenta de los hechos siguientes: dos personas toman *per os* cultivos de bacilos disentéricos de Shiga muertos por el calor; transcurridos unos días, ingieren la misma dosis cultivos vivos sin el menor accidente; en cambio otras dos personas, que no habían sido previamente vacunadas por la vía gastro-intestinal, toman la misma dosis de cultivo vivo en calidad de testigos y contraen la disenteria. El hecho puede parecer insólito a los que no conciben la inmunidad sin que los anticuerpos defensivos preserven de la reinfección; pero otros vienen en apoyo del primero. La

vacunación *per os* del *micrococus militensis* es otro hecho también incontestable descubierto por el propio Nicholle; lo es también la vacunación *per os* del bacilo tífico, conforme lo vienen pregonando empíricamente Lumiére, y ha sido demostrado experimentalmente por Besredka para este gérmen y los bacilos paratíficos. A esta serie de datos, aducidos por la investigación novísima, hay que añadir la vacunación por la vía gastro-intestinal contra el vibrión colérico.

En vista de estos hechos y de los que nuevas investigaciones nos irán poniendo de manifiesto, ya que la vía á seguir está llena de promesas, parece que la mole de trabajos acumulados desde Eherlich, de que os hablaba González, se derrumba y el problema de la inmunidad queda envuelta otra vez en el misterio del que creíamos haber salido. Diputábamos cierto que las propiedades específicamente antitóxicas de los humores, las reacciones aglutinantes y precipitantes, el aumento de la potencia bacteriolítica que con la inmunización adquiere el suero, la mayor actividad del fagocitismo, la suma, en fin, de reacciones vivas que por parte del organismo son puestas en juego para defenderse de una nueva reimplantación de los mismos gérmenes y de las agresiones de los tóxicos eran la causa de la inmunidad pues no concebíamos que pudiera adquirirse sin la creación de esos nuevos poderosos medios de defensa que englobamos bajo la denominación común de anticuerpos; mas esos descubrimientos recientes nos ponen de manifiesto que con el virus vacuno y carbuncoso, el microbio de Shiga, el de la fiebre ondulatoria, el tífico y los paratíficos, a más del vibrión colérico, la inmunidad se consigue sin necesidad de esos anticuerpos generales que engendran las abundantes inyecciones parenterales de los antígenos respectivos.

Opina Besredka, que esos nuevos hechos desquician las teorías reinantes. *Cabe preguntarse, dice, si entre los anticuerpos y la inmunidad existe siempre la relación de causa a efecto, si hemos elevado a la categoría de ley biológica,* añade, *el post hoc ergo propter hoc.*

No creemos que las inmunidades locales sean misterios indescifrables: creemos más bien que si la piel o el intestino se inmunizan contra ciertos virus, es porque estos tejidos crean localmente análogos medios de defensa o anticuerpos que la inmunización general crea en la totalidad del organismo. Si Besredka no lo cree así es porque le agobian prejuicios de escuela en los que sigue creyendo como si fueran artículos de fe. No concibe que las bacterias

puedan ser atacadas más que por los fagocitos o la citasa, que liberaron a los humores, como si la naturaleza hubiese dotado al organismo de ese fermento especial con la mira providente de defenderlo de su acceso. Esa concepción personalísima de Metschnikoff, que fué un avance en su tiempo, es químicamente inadmisible. No hay fermentos que ataquen bacterias; lo que sí hay son fermentos que atacan los hidratos de carbono que entran en su composición, sea en forma de almidón o azúcar o en otra forma cualquiera, fermentos que atacan sus grasas o proteolizan su material protéico, tal como atacan los productos similares de toda clase de substancia alimenticia. Desde su punto de vista no le es posible a Besredka descubrir que fermentos desprendidos del epitelio intestinal puedan atacar los principios componentes del bacilo de Shiga, por ejemplo, y prepararlos como materia inmunizante, ni le es posible comprender como la materia viva de esas células puede reobrar contra ese antígeno al inmunizarse. Cuando en 1904, desde su altura hundió por muchos años, con una frase soberanamente despectiva la suma de trabajos en que yo demostraba que cada agrupación celular homogénea, elabora fermentos que atacan las bacterias, según ella es, no podía prever que llegaría un día en que sus propias investigaciones le pondrían de manifiesto lo que ahora reconoce con estas palabras textuales: *cada órgano ante la infección y la inmunidad puede reobrar por cuenta propia.* Así se lo imponen los hechos que en otros tiempos desdeñara en vez de comprobarlos según procedía; más como persiste en creer que sólo los fermentos leucocitarios pueden atacar las bacterias, ni le es dable explicar como el antígeno inmuniza, ni en virtud de que esas células localmente vacunadas, se defienden de la infección y de las agresiones tóxicas de los principios solubles del antígeno.

Viendo los hechos como son, la verdad es que se nos plantea un problema distinto del de la inmunidad general por medio de los anticuerpos. En demostración de este aserto, me permitiré recordaros que el raspado de la mucosa intestinal reducido a materia soluble suministra *in vitro*, como todos los tejidos, fermentos que atacan con gran energía las más variadas especies bacterianas. En condiciones fisiológicas se sabe por Pawlov que las células que tapizan el conducto vierten en él, una quinasa que reactiva la tripsina por Abderhalden fermentos que se adaptan a la naturaleza química de la materia alimenticia al atacarla. Materia alimenticia también es la substancia que integra el bacilo de Shiga, a condición de que

bajo la acción de los fermentos haya sido reducida al estado de materia incorporable. Besredka, que no cree que esa bacteria ni otra alguna, pueda ser reducida a materia soluble más que bajo la acción de la citasa, atribuye su disolución a una autolisis; mas si hubiese comprobado la acción de mis extractos, habría visto que sufre la bacteriolisis con la misma facilidad que otras muchas. Por el mero hecho de asimilarse en la materia viva del epitelio la substancia bacilar, engendra en ellas reacciones de defensa de la misma manera que las engendra la inyección parenteral de ese antígeno en la totalidad de las células del organismo, solo que, en este último caso, esas reacciones son generales y aquí son locales. Si al inmunizar un caballo contra ese bacilo disentérico observamos que se acostumbra a dosis progresivamente crecientes sin reacción local ni general, indudablemente es porque sus humores adquirieron específicamente una potencia aglutinante y precipitante que antes no hubieron; si observamos que los principios tóxicos del antígeno son transformados en inofensivos, indudablemente también es porque los fermentos acarreados en los humores con la inmunización celular los atacan y desintegran con mayor energía. Pues bien: si explicamos las virtudes curativas del suero antidisentérico por las nuevas propiedades que adquieren, forzosamente hemos de explicar la vacunación de las células que tapizan el conducto intestinal por propiedades análogas. La ingestión de los cultivos disentéricos muertos por el calor, es la condición previa de la inmunización; si bajo la acción de los fermentos celulares su materia no fuese atacada, pasaría a lo largo del conducto sin dejar rastro de su paso; mas si suponemos que al inmunizarse localmente los elementes celulares los bacilos se adhieren a la mucosa como los pneumococos inyectados al hígado se adhieren al endotelio vascular conforme os recordaba González; si suponemos que esa materia soluble es precipitada; si suponemos que la potencia desintegrante de los fermentos aumenta con la inmunización, evidentemente nos hallamos localmente aquí en presencia de las mismas reacciones generales que provocamos en el caballo con la inyección seriada y progresivamente creciente del antígeno disentérico. La demostración flagrante de que con esa inmunización local se ponen en juego los mismos resortes que son puestos con la inmunización general, la hallaremos en que si infectamos la mucosa intestinal con el bacilo de Shiga y a renglón seguido le inyectamos una dosis curativa de suero, suministramos a esa mucosa indefen-

sa, los medios de que necesita para anular la toxicidad de los gérmenes y bacteriolizarlos con rapidez, que es, precisamente, lo que se conseguirá con su inmunización local.

Cuando atribuímos a los anticuerpos la eficiencia de la inmunidad general no aplicamos el *post hoc ergo propter hoc* como indica Besredka; nos limitamos a ligar un efecto de su causa natural; cuando, por otra parte, asegura el mismo autor que en las inmunidades locales no existen anticuerpos defensivos, no habla con la debida propiedad; dijera que no existen anticuerpos generales y hablaría con mayor exactitud. La experimentación dirá en su día si esos anticuerpos puramente locales existen o no. Esas anticipaciones *a priori* repugnan al espíritu que informa al método experimental.

Muchos años antes de que la investigación se orientase por esos caminos había expuesto yo en un libro, que sigue obteniendo más éxito del que merece, que si el intestino convive sin infectarse con la enorme masa de gérmenes que en la materia excrementicia se desarrollan es porque paulatina y muy lentamente se vacuna contra ellos. Los que sois clínicos abrigáis la convicción profunda de que la ingestión por parte del recién nacido de las especies más banales y al parecer más inofensivas de la flora gastro-intestinal sería de efectos mortales; ellas no son inocuas; pasan a serlo como el vibrión colérico, como el bacilo de Sigha, como el *melitensis*, como el bacilo tifógeno, para los portadores del mismo. Basta observar cómo y de qué manera se van desarrollando las especies en el conducto y los efectos morbosos que acarrean las perturbaciones de ese desarrollo por transgresiones del régimen, para convencerse de ello. El meconio suele ser comúnmente estéril. Las primeras bacterias que aparecen en el excremento son del grupo coli; se acompañan luego de un corto número de especies variadas que perduran durante el régimen lácteo extricto. Aun cuando el número de gérmenes aumenta prodigiosamente, no aumenta a la par el número de especies. Estas últimas se multiplican con el régimen mixto y se acrecientan por manera extraordinaria al instaurarse el régimen ordinario. No os he de decir lo que pasa con las transgresiones de régimen en la infancia pues lo sabéis mucho mejor que yo. Parece que el intestino debe adaptarse incesantemente a las nuevas especies que la ingesta acarrea para que pueda soportarlas impunemente. Es natural que así suceda. Sabemos que los fermentos celulares se adaptan a la naturaleza química de las subs-

tancias sobre que actúan; sabemos también que sus quinasas que reactivan los fermentos proteolíticos y, habida cuenta de estos antecedentes fácilmente comprenderemos que esos fermentos actúan sobre la materia bacteriana como sobre el resto de la materia alimenticia y de ahí que se inmunicen contra ella. Inmunizarse contra ella vale tanto como decir: *que las células la conocen y saben cómo han de evitar sus agresiones y cómo han de evitar su implantación y proliferación consecutiva.* La vastísima serosa que envuelve los paquetes intestinales como una funda nada de esto sabe con estarle adjunta y es por esta razón que no opone las mismas resistencias ni a esa implantación ni a esas agresiones.

Lo que indicamos respecto del conducto gastro-intestinal hagámoslo extensivo a la boca. La asepsia quirúrgica de esta cavidad es tan difícil que quizá es prácticamente imposible, y esto, sin embargo, no preocupa gran cosa al cirujano, como no tenga que operar en zonas profundas, porque clínicamente pudo comprobar que ese estercolero de las más variadas especies bacterianas dista mucho de ofrecer los peligros que ofrecen el peritoneo, la piel denudada, las cavidades articulares, etc. Algo parecido, bien que en menor grado, podríamos decir del aparato respiratorio, si apremios del tiempo no nos lo impidiesen. Donde quiera que la materia viva convive con las bacterias del medio ambiente opone mayores resistencias a la infección sólo porque adquirió la aptitud de poder nutrirse con ellas; mas para que con ella pueda nutrirse es preciso que pueda atacarla y desintegrarla hasta transformarla en materia apropiable. A la suma de reacciones que se han de poner en uego para conseguirlo la llamamos anticuerpos y los designamos mal con ese nombre porque en el fondo no son más que los mecanismos fisiológicos de que el organismo dispone para el mantenimiento de su vida.

El tema es inagotable: pero ya es hora de concluir y quizá lo he prolongado con exceso abusando de vuestra paciencia. Cúmpleme al final de este discurso dirigirme al doctor González como delegado de la corporación y decirle: Habéis entrado en esta Academia por derecho propio. Al daros en su nombre la más cordial bienvenida, abrigo en el fondo de mi alma la seguridad inefable de que la honraréis siempre.

HE DICHO