DISCURSO DE INGRESO EN LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE LA HABANA

Señor Presidente, señores Académicos, señores:

Ante todo, debo manifestaros mi gratitud por haberme permitido llegar a vosotros y ocupar un puesto en esta Institución, donde ilustres compatriotas mantuvieron y aún mantienen vivo el más grande prestigio científico de Cuba.

Pero permitidme también, respetables compañeros, que esa gratitud la pueda multiplicar hasta el infinito para así, aunque débilmente, expresar mi agradecimiento a uno de vosotros, al doctor Juan Santos Fernández, que a mi regreso de Europa me cedió un puesto en su laboratorio, y con su ejemplo y útiles consejos supo despertar mi afición al estudio de las ciencias experimentales.

A él en primer término y luego a vosotros, debo el honroso título de socio numerario que por unanimidad he obtenido en esta respetable corporación.

Al elegir el tema que debía desenvolver hoy, para dar cumplimiento al Reglamento de la Corporación, me he sentido atraído por el interés que tiene el mundo científico actualmente por la seroterapia, y como por otra parte ha sido también uno de los particulares a que me he consagrado en el Laboratorio de la Crónica Médico-Quirúrgica de La Habana, en unión del doctor Acosta; de aquí que este trabajo tenga por objeto tratar aunque someramente el particular y digo someramente, porque si intentara abarcarlo en toda su extensión serían exiguos los estrechos límites de una memoria.

La seroterapia o tratamiento de las enfermedades microbianas por el suero sanguíneo de los animales inmunizados contra la misma enfermedad tiene tal importancia en la Medicina que hoy constituye una de sus más grandes conquistas.

Para exponeros de modo perfecto los adelantos que han precedido a la seroterapia he de valerme de las mismas palabras de Armand Gautier, cuando dice: «La medicina moderna debe sus asombrosos progresos a dos descubrí-

mientos capitales: al de la naturaleza viva de los virus y al de las toxinas, por las cuales obran los microbios. A esas dos concepciones principales, se añade, como una consecuencia casi necesaria, la noción fundamental de la intervención de los tejidos y de los órganos en los fenómenos generales de la vida, gracias a los venenos que allí se forman, a las antitoxinas y fermentos que ellos segregan».

Esas verdades nuevas, no han surgido del examen directo del enfermo; a los estudios clínicos y anatómicos debemos otras enseñanzas y otros servicios, no aquéllos. Desde Hipócrates hasta nuestros días, la medicina práctica ha quedado impotente frente de los grandes problemas de la naturaleza de los virus y de las miasmas, a la génesis de la enfermedad, de la fiebre, del mecanismo del retorno de la salud.

Durante millares de años esos grandes problemas han permanecido envueltos en velos impenetrables. Ellos han sido recorridos por lo menos en parte, en nuestros días, en los laboratorios de los químicos, de los fisiólogos, de los micrógrafos, que se llaman Pasteur, Selmi, Brown Sequard, Behring, Metchnikoff y el mismo Gautier.

Pues bien: de esos laboratorios nació la seroterapia, la medicación más moderna y científica; ella no es hija ciertamente del azar, ni producto de la ignorancia, es la resultante directa del estudio paciente, de la meditación profunda sobre los hechos que se suceden en las investigaciones de la naturaleza íntima de la vida

Y vamos a demostrarlo trazando aunque a grandes rasgos su historia desde las experiencias de Maurice Raymond en 1877, cuando demostró que la sangre de la ternera vacunada contra el cow-pox, poseía la propiedad de producir la inmunidad contra dicha enfermedad a la ternera que se le inyectara una cantidad determinada hasta el Congreso de Budapest en que Roux con su comunicación, de todos conocida, disipó por completo las dudas que aún flotaban sobre el nuevo método de tratar las enfermedades microbianas, la seroterapia desde entonces queda sancionada ante el mundo.

Después de las experiencias de Raymond en 1877, quedó todo olvidado, nadie se volvió a ocupar hasta once años después, que Richet y Hiricout, inoculando el micrococcus pyosepticus a los perros y conejos, observó que la sangre de éstos inoculada a otros, producía la inmunidad contra el germen virulento: deduciendo del resultado obtenido que dicho fenómeno no era especial y que tal vez sería un proceder para obtener la inmunidad contra otros gérmenes.

A la vez que en Francia, Richet y Héricourt inmunizaban contra el pyosepticus, en Alemania, Behring, con el objeto de demostrar que el suero sanguíneo no era un líquido inerte e indiferente a los agentes infecciosos como generalmente se aceptaba y lo sancionaba la nueva teoría fagocitaria de Metchnikoff, emprendió una serie de investigaciones que al combatir la teoría Metschnikoff, dejaba probado el poder bactericida del suero sanguíneo del ratón blanco, respecto a la bacteridia de Davaine. Esto dio motivo a numerosos trabajos, principalmente en Alemania, sobre el papel que en la inmunidad juega el suero sanguíneo; de este modo quedó enladrada la lucha entre los partidarios de la teoría humoral de Behring y la teoría fagocitaria de Metchnikoff que pretendía explicarse exclusivamente dicho fenómeno. Charrin, en Francia, logró inmunizar los conejos contra el bacilo pyocianico, inyectando la sangre de otros conejos que sufrían dicha enfermedad.

En ese mismo sentido se efectuaron las investigaciones de los profesores japoneses Jasuhara y Agata, los cuales inmunizaron ratones comunes contra el virus carbuncloso, inyectándoles algunas gotas de sangre de rana animal refractario al bacilo antracis o suero sanguíneo del perro. Para obtener dicha inmunidad en los ratones les inyectaban la sangre 72 horas antes de inocularles el virus.

Podemos afirmar una vez más que la seroterapia fue el resultado práctico de las grandes polémicas entre los defensores de la teoría fagocitaria de Metchnikoff y la humoral de Behring en la explicación de la inmunidad.

Y si fuere necesario aportar nuevos argumentos para hacer más evidente nuestro juicio, los tendríamos en las conclusiones del importante trabajo sobre el tétanos, que Behring y Kitasato publicaron en 1890 y son los siguientes:

Primera: «La sangre de un conejo refractario al tétanos es capaz de destruir la toxina del tétanos.»

Segunda: «Esta propiedad puede demostrarse con la sangre extraída de los vasos y con el suero desembarazado de toda célula de lo que previene.»

Tercera: «Esta propiedad es tan durable que persiste hasta después de la transfusión en el organismo de otros animales; permite así un tratamiento de la afección.»

Cuarta: «Esta propiedad falta en la sangre de animales no refractarios y el veneno tetánico puede encontrarse después de su muerte en la sangre y en los otros humores.»

Ya como se ve, en 1890 Behring y Kitasato indican el tratamiento del tétanos por el suero de los animales inmunizados.

A mediados del mismo año 1890, Buchard, comunicaba a la Sociedad de Biología, que la propiedad curativa de la sangre de los animales inmunizados residía en el suero.

Más tarde vuelve Behring a ocuparse de modo indirecto de la inmunidad del tétanos en otra comunicación, insiste acerca del poder curativo de la sangre de los conejos vacunados contra el tétanos y manifiesta que el ratón no solamente se hace refractario por la inyección de la sangre del conejo inmunizado, sino que también es susceptible de ser curado cuando aún los síntomas de la enfermedad no estén muy acentuados.

A los trabajos de Behring y Kitasato, siguieron los de Fizconi y Caltani, Vaillar, Roux y Renán, confirmándolos en parte y negando ciertos particulares de las experiencias de los primeros sobre el tétanos. En 1892, expone Kitasato, con más detalles, las reglas del empleo terapéutico del suero antitetánico, manifestando que los animales inoculados con el suero antes o inmediatamente después de inyectarle la toxina se preservaban de una manera evidente.

Por el contrario observa que el tétanos se declaraba cuando el suero se inyectaba de 12 a 24 horas después de la toxina, siendo a veces en estas condiciones incurables, y deduce: que el suero es tanto más eficaz cuanto más activo sea, si el tétanos es de marcha lenta y si el tratamiento o su aplicación se establece desde la aparición de los primeros síntomas, pero que en todos los casos la curación no es instantánea y los síntomas persisten aún largo tiempo.

Investigaciones posteriores han hecho decir a Roux que el suero antitetánico no era terapéutico sino profiláctico, puesto que los fracasos en patogenia humana se debían a que cuando se manifestaban sus primeros síntomas, era cuando el organismo estaba totalmente interesado por la toxina absorbida con más o menos rapidez desde el sitio de la inoculación, y que de distinta manera ocurre en la difteria, en que las manifestaciones locales se presentan generalmente cuando el organismo apenas ha absorbido toxinas dando lugar por tal motivo a que el suero antitoxico neutralice o destruya los efectos del veneno que lentamente van segregando los gérmenes y pasando al torrente circulatorio.

Sin embargo, Behring persiste en la creencia de que no sólo es profiláctico sino terapéutico, y lo demuestra en las nuevas investigaciones que dio

a conocer el año próximo pasado, manifestando que ha logrado preparar una antitoxina o suero antitetánico que solidificado se expend» a dosis de cinco gramos para utilizarlos después disuelta en agua esterilizada, en inyecciones hipodérmicas o intravenosas, según la gravedad del caso.

Hoy se sabe que los efectos producidos en el individuo por las infecciones no son generalmente resultado de la presencia de los gérmenes en sí, sino de las toxinas que ellos segregan, las cuales, pasando al torrente circulatorio se difunden por todo el organismo para atacar con más o menos predilección a tal o cual órgano, viscera o tejido, provocando en ellas lesiones orgánicas o funcionales más o menos profundas, según la cantidad y calidad del veneno absorbido, constituyendo de este modo el cuadro sintomático de la enfermedad; síntomas que por otra parte, podemos considerar como una manifestación viva del organismo que lucha por rechazar el veneno que lo mata.

De esa especie de combate o lucha que se fragua allá en la intimidad de nuestros tejidos, entre las células y el veneno, resulta que si triunfan aquéllas en individuo recobra la salud, quedando éste generalmente en condiciones por cierto tiempo de vencer con mayor energía las nuevas invasiones del mismo germen y ésto constituye la inmunidad, que puede ser trasmisible a otro individuo por medio de la transfusión sanguínea, o mejor dicho del suero sanguíneo que es donde se encuentra el principio inmunizante.

Para explicar este fenómeno, el de la inmunización, diremos aunque sea a la ligera, lo que son las toxinas microbianas y como se portan en el organismo infectado.

Por las investigaciones realizadas en estos últimos años, dichas toxinas parecen diferir de los venenos químicos por la doble propiedad de obrar a dosis casi imponderables y de necesitar cierto tiempo de incubación para producir sus efectos en el animal. Hoy se les colocan por sus propiedades entre los fermentos solubles.

No hay veneno químico que su toxicidad pueda compararse a ciertos venenos microbianos; por ejemplo, la toxina tetánica producida por el bacilo de Nicolaier en los caldos de cultivo puede matar en tres días a un curiel tan solo con una inyección de 0,0002 c.c. de dicho caldo que contiene 0.000,005 de toxina pura.

Tanto esas cantidades infinitesimales como cantidades enormes de ellas no se manifiestan ni matan inmediatamente; necesitan para provocar las primeras manifestaciones sintomáticas que transcurra un tiempo determinado, siempre el mismo, ya sean grandes o pequeñas las dosis inoculadas al

animal; ese tiempo transcurrido entre la inyección y las manifestaciones sintomáticas no guarda relación con la dosis empleada siempre que dicha dosis mínima sea la mortal.

De las experiencias de Courmont y Dayan en este sentido, deducen que la toxina tetánica se comporta como una zimase; que no es venenoso directamente y por sí mismo, que el veneno no se forma en el cultivo sino en el agente virulento específico, la diastasa que inyectada en las venas en cantidades casi imponderables provoca en el animal la formación de principios estrignizantes o tetanizantes, después de una incubación que dura próximamente 24 horas, y si una vez presentados los primeros síntomas se toma la sangre y se inyecta a un segundo animal, a éste se le presenta inmediatamente la enfermedad.

Esto demuestra que la llamada toxina tetánica segregada por el bacilo de Nicolaier en los medios artificiales de cultivo no es otra cosa que una diastasa que a expensas de ciertos elementos propios del organismo animal se desdobra o combina para constituir un tercer producto, la verdadera toxina tetanizante, substancia que una vez formada se encuentra en la sangre y que obra como los venenos químicos, sin incubación, inmediatamente que son absorbidos.

Para explicarse el fenómeno de la inmunización se han sucedido en la ciencia varias teorías o hipótesis, pero la que hoy parece aceptarse por la mayoría de los que se han ocupado de esta materia, es la que descansa en la teoría fagocitaria.

Todos sabemos que según la teoría fagocitaria en nuestro organismo existe un grupo de células que obedeciendo a las leyes de la quimiotaxia se apoderan de los gérmenes que osan atravesar impunemente nuestros tegumentos. Ese grupo de células, defensoras perpetuas de nuestro organismo, y que Metchnikoff denomina fagocitos así como se apoderan de los gérmenes y los destruyen en su seno por una especie de digestión se cree que sean también las que nos defienden de los efectos nocivos de las toxinas microbianas.

Se considera que el veneno o diastasa microbiana obra directamente sobre las células, produciendo en ellas una excitación que da por resultado la secreción de una nueva substancia, la antitoxina, cuyo exceso pasa a la sangre donde se va como acumulando progresivamente, según aumenta paulatinamente la cantidad de toxina que llega a ellas. Antitoxina que en la sangre se encuentra disuelta en el suero, y de ahí el mayor o menor poder

antitóxico del suero de los animales inmunizados, según la cantidad de toxina recibida y el tiempo empleado o transcurrido en recibirla.

Por las experiencias de Roux y Vaillard, se sabe que con una misma cantidad de toxina y en el mismo espacio de tiempo se pueden obtener sueros de distinto poder antitóxico, es decir, antitoxinas más o menos enérgicas según la dosis de toxinas empleadas en cada inyección para la inmunización del animal.

Que la antitoxina no es producto del desdoblamiento de la toxina, lo demuestran también Roux y Vaillard en la siguiente experiencia: extraen a un conejo inmunizado contra el tétano, en poco tiempo y por frecuentes sangrías toda su sangre que fue inmunizada, el animal sigue viviendo a expensas del nuevo líquido sanguíneo formado, que no contiene toxina, y sin embargo, el poder antitóxico de su suero no disminuye sensiblemente.

La toxina provoca una irritación en la célula como ya dijimos, y hace segregar la antitoxina, después desaparece aquella por los emunctorios naturales del organismo, sobre todo por el riñón, pero la excitación celular continúa y por cierto tiempo la secreción de la antitoxina continúa verificándose, aunque en proporción decreciente, a pesar de no existir en el organismo el agente excitante, la toxina.

Las antitoxinas por sus propiedades también se consideran hoy como fermentos solubles o diastasas. Son precipitables por el alcohol de 95°, el calor las modifica al punto que a 70° pierden su propiedad antitóxica, se destruyen bajo la acción de la luz y del aire y son modificadas por la dilución en el agua, etc.

Su propiedad antitóxica no es debida a que una cantidad determinada de ella destruya otra igual de toxina, no. La siguiente experiencia lo demuestra: una mezcla de suero antivenenoso procedente de un animal inmunizado contra el veneno de la serpiente y veneno, es inofensivo éste cuando dicha mezcla es hecha en preparaciones convenientes; pero si se calienta a 70° la antitoxina se altera y la toxina resiste a esa temperatura haciéndose dicha mezcla entonces venenosa para el animal que se le inyecta. Se considera que la antitoxina obra directamente sobre la célula, es un excitante celular que pone en juego los medios aún desconocidos que tienen para defenderse de las agresiones de los gérmenes o de sus toxinas.

No entraremos en los detalles técnicos de la inmunización de animales para la obtención de los sueros antitóxicos, porque tendríamos que ocupar por más tiempo vuestra atención, solo diremos en tesis general, que en los laboratorios, por dos procedimientos generales se alcanza ese fin: o inyectando el

germen vivo más o menos virulento en el animal o cultivándolo en los caldos o medios nutritivos artificiales y separándola después para obtener las toxinas disueltas, desprovistas de ellos, los que se empieza por inocular en cantidades infinitamente pequeñas hasta llegar en cierto tiempo a dosis considerables sin que el animal sufra trastornos sensibles, y así se obtienen sueros antitóxicos, cuyo poder inmunizante traspasa a veces lo imaginable, como por ejemplo, el suero antitetánico que la quinquillonésima parte de un gramo, por gramo de ratón es insuficiente para preservar de la muerte a dicho animal por una dosis mortal de la toxina del bacilo de Nicolaier.

(Anales de la Academia de Ciencias
de La Habana. 1897. T. XXXVI. p. 273-281.)