

O. S.
DISC
1955-1956

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Inmunización y "terapia sterilisans" en el centenario de Ehrlich

DISCURSO INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 1955-1956

POR

FERMIN QUEROL NAVAS

Catedrático de Patología Médica



SALAMANCA

1955

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

sterilización y "therapia
de Ehrlich" en el centenario

DISCURSO INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 1955-1956

FERMIN QUEROL NAVAS

Escuela de Biología Médica



SALAMANCA

una enfermedad, de algún importante signo o sintoma, o de un nuevo procedimiento de diagnóstico o de tratamiento. Las conferencias de Ehrlich a la Medicina fueron tan numerosas e importantes que no es posible referir su nombre a una sola impresión o detalle particular. En hematología, en inmunología y en bacteriología estableció Ehrlich muchos hechos nuevos y desarrolló métodos fundamentales, creando además con su colega químico del gusano y del látex, y en la medida que lo hacían posible sus descubrimientos, una taxonomía que se ha convertido en el núcleo común y la base de los métodos de estudio. Sus primeros trabajos le dedicaron, sin duda, como él mismo considerable proporción de la ciencia hematológica. A los veinte y tres años de edad publicó su primer descubrimiento un nuevo tipo de célula que llamó "leucocitos" o células oscuras, término con el que se le sigue conociendo hoy. La bacteria que él descubrió

Acaba de cumplirse el centenario del nacimiento de Paul de Ehrlich, una de las máximas figuras de la medicina moderna, y que como el de su contemporáneo, compatriota y estudioso de preocupaciones afines, von Behring, ha recibido escasa conmemoración fuera de su país nativo, Alemania. El recuerdo de estas y otras figuras pertenecientes a un pasado relativamente reciente, se ha desvanecido en el rápido progreso terapéutico de estos años en materias relacionadas con la microbiología y con el estudio de las infecciones humanas y de su prevención y tratamiento. ¿Quién se acuerda ya, en estos tiempos de antibióticos y de la vacuna de Salk, de la emoción y entusiasmo con que fueron acogidos antaño los arsenobenzoles y la antitoxina diftérica, a pesar de que tales realizaciones constituyeron el fundamento de la quimioterapia y de la inmunización preventiva, y de que gracias a ellas ha sido posible el desarrollo ulterior de tales métodos profilácticos o curativos? Sólo grandes figuras históricas, como Pasteur y Koch—entre las de similar dedicación—se han salvado del olvido.

Sin embargo, la fecundidad y la trascendencia de la obra de Ehrlich le sitúan, sin duda, entre los más geniales investigadores de la patología y terapéutica modernas. Muchos científicos eminentes de la Medicina son recordados por ir asociado su nombre a algún descubrimiento fundamental, a la descripción de

una enfermedad, de algún importante signo o síntoma, o de un nuevo procedimiento de diagnóstico o de tratamiento. Las contribuciones de Ehrlich a la Medicina fueron tan numerosas e importantes que no es posible referir su nombre a una sola empresa o detalle particular. En hematología, en inmunología y en quimioterapia estableció Ehrlich muchos hechos básicos y desarrolló métodos fundamentales, creando además, con su conocimiento del griego y del latín, y en la medida que lo hacían preciso sus descubrimientos, una terminología que se ha incorporado al acervo común y universal de los médicos.

Sus primeros trabajos le acreditan, sin duda, como el más considerable propulsor de la ciencia hematológica. A los veintitrés años de edad publica su primer descubrimiento: un nuevo tipo de célula que llamó *Mastzelle*, o célula cebada, término con el que se la sigue conociendo hoy. Tal hallazgo fué el primer resultado práctico de aplicar los colorantes de anilina, que acababan de ser obtenidos por la industria química, a la tinción de células y tejidos y, sobre todo, al desarrollo de los métodos básicos usados en la moderna hematología. Esta idea, que partía de un hecho tan sencillo como el de la afinidad de las sustancias colorantes por determinadas células o partes de células del organismo, es la misma que le llevaría más tarde a la búsqueda de cuerpos que se fijaran sobre los microbios, atacándolos mortalmente, respetando, en cambio, a los tejidos del huésped.

Inventó el método de extender la sangre en capa fina para su coloración y examen microscópico y fué el primero en contemplar y estudiar las granulaciones de los leucocitos. Identificó, caracterizó y denominó a los eosinófilos, basófilos y neutrófilos y describió más tarde los monocitos. También corresponde a él la diferenciación de distintos tipos de eritrocitos: normoblastos, microblastos y megaloblastos; y la primera clasificación de las leucemias mediante el estudio microscópico de la sangre, en linfáticas y mieloides, así como el de la llamada por él anemia aplástica. Tal es, en rápido resumen, la aportación hematológica de Ehrlich, sin duda la parte más trascendental de su obra, aunque entonces se popularizaran mucho más—como es natural que ocurra siempre—sus descubrimientos quimioterápicos, por su eficacia directamente utilitaria.

Su amplia experiencia y conocimiento en el manejo de los colorantes orgánicos fué, además, de gran importancia en aquella época de grandes descubrimientos bacterianos, y con el azul de metileno, por él recomendado, fueron identificadas algunas especies. En 1882 se descubre el bacilo tuberculoso; sólo había transcurrido poco más de un mes de la famosa comunicación de Robert Koch cuando Ehrlich presenta a la *Deutsche Gesellschaft für innere Medizin* un método de tinción basado en la ácido-resistencia del germen, propiedad por él descubierta. Este método de coloración e identificación del bacilo tuberculoso sigue siendo, con pequeñas variantes, el que se emplea universalmente.

En esta época en que se hallaba ocupado en estudios de tuberculosis, contrajo Ehrlich una grave enfermedad. El mismo bacilo había hecho presa en su propio cuerpo, y el investigador hubo de interrumpir sus trabajos durante dos años. Pero el genio no permaneció inactivo durante aquel período de retiro, y entonces se inicia su atención al problema de la inmunidad. Hoy, cuando se ha llegado a la materialización de los anticuerpos en determinadas fracciones proteicas del plasma y se ha avanzado tanto en el conocimiento de este proceso, pueden considerarse obsoletas las construcciones teóricas de Ehrlich, lo mismo que aquella polémica entre los partidarios de las teorías celular y humoral—en la que intervino también nuestro compatriota Turró—; pero el esquema general de la inmunidad formulado por Ehrlich conserva buena parte de su vigencia, que por de pronto, en su tiempo, contribuyó grandemente al desarrollo de procedimientos de inmuno-profilaxia, tales como el perfeccionamiento y depuración de la antitoxina diftérica que había sido obtenida en 1892 por von Behring, y al descubrimiento y empleo de los «toxoides».

Desde fines de siglo se entrega Ehrlich a la que fué ya tarea para el resto de su vida, consistente en la búsqueda de sustancias químicas de acción antimicrobiana *in vivo* y curativas—con arreglo al principio antes indicado—de las infecciones humanas. Así, fué el fundador de la moderna quimioterapia e inventor del vocablo, rama de la terapéutica farmacológica cuyo progreso ha modificado tan profundamente el panorama de la nosología in-

fectiva, aliviando al hombre de la siniestra morbilidad debida a tantas infecciones graves, agudas o crónicas.

Ciertamente, la quimioterapia tenía ya su antecedente en las prácticas de los alquimistas, y luego, a principios del xvi, en Paracelso, el gran precursor de la moderna farmacoterapia. El azogue había sido ya empleado por los árabes en la cura de algunas enfermedades de la piel, concretándose luego su gran eficacia como remedio antiluéptico en la primera gran epidemia conocida del que por haber apeestado a las tropas francesas sitiadas en la campaña de Italia por los españoles del Gran Capitán, y que luego esparcieron a su regreso a su tierra, fué llamado «morbus gallicus». El mercurio se empleaba entonces en forma de unciones y pomadas, no exentas de peligros, o en aquellas temibles fumigaciones como las que, según cuenta Cervantes, dejaron al alférez Campuzano a su salida del hospital de forma que «por servirle su espada de báculo y por la flaqueza de sus piernas y amarillez de su rostro mostraba bien claro que debía de haber sudado en veinte días todo el humor que quizá granjeó en una hora». Bien conocido es también el origen empírico de la cura antipalúdica en la aplicación por los indígenas del Perú de la corteza de quina o el de la cura de la disenteria amebiana en el uso de la raíz de ipecacuana por los indios brasileños, y, en general, el de tantos remedios perfeccionados por la medicina científica en esta y otras ramas de la terapéutica.

Sin entrar ahora en la relación que la medicina empírica y popular haya tenido en el desarrollo científico actual, puede afirmarse que la obra de Ehrlich apenas tiene otros antecedentes inmediatos que algunos ensayos frustrados de Koch contra el bacilo tuberculoso y alguna tentativa aislada de Laveran de tratamiento de la tripanosomiasis con un compuesto orgánico de arsénico, el atoxil. Ehrlich recurrió para sus ensayos al método de las infecciones experimentales en animales de laboratorio con espiroquetas y tripanosomas. Ratones, ratas y conejos sirvieron como material de prueba de una extensísima serie de fármacos: primero los colores de anilina, y luego distintos compuestos arsenicales, que eran sintetizados conforme a sus indicaciones por su colaborador y proveedor de preparados químicos, Bertheim. Las series de animales empleados y de sustancias ensayadas al-

canzaron proporciones fantásticas, creciendo incesantemente el equipo de colaboradores—fué también, como se ve, el precursor de la actual investigación en equipo—, particularmente desde 1916, en que su *Institut für experimentelle Therapie* fué ampliado con la fundación Georg Speyer, de donación privada. Así llegaron poco antes de la primera guerra mundial los arsenobenzoles, de eficacia muy superior a la de cualquier otro remedio conocido hasta entonces en el tratamiento de la sífilis y de ciertas enfermedades tropicales, y así se inició el declive universal de la lúes.

Todavía no hace más de una generación, el gran clínico William Osler afirmaba que el buen conocimiento de la sífilis hacía fácil el de la medicina entera. En el pasado noviembre, en cambio, el editor de *American Journal of Syphilis* ha anunciado la desaparición de la revista, sencillamente por falta de original y por el escaso interés de los estudiosos sobre esta enfermedad casi desaparecida. Esto último ha ocurrido en todas partes del mundo culto.

No se limitó Ehrlich al ensayo rutinario de más y más sustancias, sino que además fueron planteadas por él cuestiones que podrían parecer sólo de actualidad. Problemas tales como el de la mayor eficacia de las asociaciones medicamentosas de compuestos de distinta estructura química y distintos puntos de ataque sobre los gérmenes, y el de la quimiorresistencia de éstos, que podía reproducirse experimentalmente mediante la aplicación de dosis insuficientes de producto, fueron ya bien conocidos y estudiados por él, e igualmente señaló que para su *therapia sterilisans magna* bastaría con hacer imposible la capacidad de reproducción de los parásitos y su multiplicación, ideal quimioterápico que prevalece en el hecho de que sulfamidas y algunos antibióticos de gran actividad terapéutica son simplemente «bacteriostáticos» y no bactericidas.

Después de la muerte de Ehrlich, ocurrida en 1915, fué prácticamente nulo el avance de la investigación quimioterápica, y aunque entonces se esperaba que rápidamente se descubrieran nuevos remedios contra las infecciones, hubo una pausa de casi un cuarto de siglo hasta que otro alemán, Gerhard Domagk, consiguiera el sensacional hallazgo de las sulfonamidas. Este des-

cubrimiento fué el resultado de aplicar las ideas de aquél y de asociar la anilina a la amida del ácido sulfanílico, resultando un producto llamado Prontosil, que era el primer agente quimioterápico de alta potencia frente a graves infecciones que carecían hasta entonces de tratamiento efectivo, y que fué la sustancia madre de una infinita serie de cuerpos derivados que han sido sintetizados en los años siguientes.

En cuanto a la influencia que las ideas de Ehrlich hayan tenido en el desarrollo de los antibióticos, el eminente científico inglés Henry Dale, discípulo de aquél, ha sido testigo excepcional. En su calidad de director del *British National Institute for Medical Research*, y muy al tanto por consiguiente del proceso que dió paso a la penicilina, puntualiza que la iniciativa de Florey y su grupo de ensayar las posibilidades quimioterápicas de la penicilina, descubierta por Fleming diez años antes, surgió como consecuencia del feliz descubrimiento de las sulfamidas y constituyó, por tanto, una continuación de la misma historia, que había de seguirse después con la extensa serie de otros antibióticos, entre los que sobresalen por sus aplicaciones terapéuticas, como es sabido, la estreptomycin, cloranfenicol y la serie de las tetraciclinas.

Esta es a grandes rasgos la obra personal y trascendente de Paul Ehrlich, que no solamente es fecunda en resultados prácticos, sino que ha tenido también considerable influencia en planteamientos y resoluciones teóricas sobre el concepto y patogenia de la infección y, en general, sobre la relación entre el hombre y demás seres de superior organización, y ese mundo microbiano inmenso de hongos, bacterias y virus que unas veces—las menos—son agentes de enfermedades, pero que en mucha mayor proporción son aliados útiles y hasta necesarios para nuestra salud y subsistencia.

Algunos aspectos biológicos y médicos de esta interdependencia, que no dejan de tener interés general, van a ser objeto de esta lección inaugural de curso académico, esperando merecer la indulgencia de tan esclarecido auditorio. No es fácil para un

clínico, aunque de oficio y vocación docentes, ocupar dignamente esta insigne cátedra, ya que los temas de su dedicación son demasiado particulares e impropios, por tanto, de tan solemne ocasión. Es cierto que la vida y la salud son valores del máximo interés para todos, pero ello nos obliga a los médicos a tratar tales asuntos con la debida cautela y discreción, sin concesiones a esa diligentísima publicidad que se ha puesto de moda y que tiende a presentar los problemas como si ya estuvieran resueltos, yendo aún mucho más allá de los resultados efectivamente conseguidos, con ser éstos tan considerables. Ni a esas campañas de divulgación que con pretendidos fines profilácticos de las más graves dolencias pueden producir—si no están debidamente orientadas—demasiada ansiedad a cambio de resultados dudosos.

Sirvan estas consideraciones para justificar la elección de un tema que refleja un grato balance de progreso terapéutico y preventivo de cincuenta años de investigación en patología infecciosa y que al lado de los progresos, también importantísimos, en otras ramas nosológicas, hacen de nuestra época la «edad de oro» de la Medicina.

* * *

Una elemental consideración etiológica permite distinguir con referencia al sujeto de enfermedad, causas que radican dentro del mismo, de las que proceden de fuera de él. Son «endógenas» las enfermedades que radican originariamente en el propio individuo afecto, debidas, según los casos, a anomalías estrictamente hereditarias o simplemente constitucionales. La enfermedad significa aquí un destino inevitable, y aunque la Medicina pueda prevenir, paliar o compensar en parte el trastorno, no hay, como se comprende, posibilidad de una terapéutica verdaderamente efectiva. Es cierto que el incesante avance de nuestros conocimientos ha ido reduciendo progresivamente este capítulo de las enfermedades endógenas eliminando muchas que sólo lo eran en función de nuestro desconocimiento de su verdadera etiología. La medicina perdió su carácter fundamentalmente constitucionalista, sobre todo con el advenimiento de la

era bacteriana. Pero siempre quedará un amplio grupo de padecimientos que resisten y quizá resistirán siempre a todo intento curativo. Son las heredopatías de los distintos aparatos, las malformaciones congénitas; la arterioesclerosis y demás afecciones degenerativas relacionadas con la involución natural del ser; los trastornos endocrinos y errores metabólicos constitucionales, como la diabetes, obesidad o gota; las psicosis endógenas, acaso las neoplasias, etc.

Por el contrario, las enfermedades exógenas, debidas a la acción dañina de agentes externos, tienen un carácter más accidental y, por supuesto, son más accesibles a nuestras acciones preventivas y curativas. Y de entre ellas forman, sin duda, el grupo más representativo las enfermedades infecciosas, cuya eliminación, iniciada incluso desde antes que se conociera la existencia de los microbios, ha progresado tan aceleradamente en lo que va de siglo, y particularmente en las dos últimas décadas, que hoy se vislumbra la posibilidad de dominarlas por completo, ya confinándolas, como las grandes pestilencias históricas, a focos cada vez más reducidos, o modificando su curso natural hacia formas leves y de fácil tratamiento. Naturalmente, no se pretende la esterilización microbiana del planeta. Esto no sería posible, ni tampoco ventajoso para el hombre, porque gracias a nuestros amigos los microbios es posible la existencia humana. Muchos contribuyen irremplazablemente a proveernos de alimentos, otros conviven dentro de nuestro propio organismo en un comensalismo y prestación de servicios mutuos mediante el cual obtenemos vitaminas y fermentos indispensables, y otros, que viven también en simbiosis natural dentro de nuestro cuerpo, son aliados que nos defienden, en virtud del antagonismo existente entre unas y otras especies, del ataque de los microbios que son realmente dañinos y que forman una legión de unas 200 especies entre hongos, bacterias y virus, o sea, una fracción muy pequeña de esa infinita población microbiana que nos rodea y que en su mayor parte está integrada por gérmenes indiferentes tanto en uno como en otro sentido.

Aun considerando únicamente los microorganismos patógenos, es evidente la gran diferencia de su poder nocivo, según las particularidades distintas del individuo atacado. Hay sujetos que

disfrutan de una inmunidad natural o adquirida para un determinado germen, y la edad, raza, condiciones nutritivas, latitud geográfica y otra multitud de factores en parte desconocidos influyen considerablemente en la apariencia y en la intensidad del conflicto morboso resultante. Parafraseando una conocida afirmación, podría a su vez afirmarse que la enfermedad resulta siempre de la relación entre el individuo y su circunstancia, aun tratándose de enfermedades a primera vista de origen tan exclusivamente externo como son las infecciones.

En general, en el origen de las enfermedades hay que considerar la necesidad de confluencia de factores internos y externos. Así, una disposición para enfermar, aun siendo estrictamente constitucional, o sea individual, requiere muchas veces para su realización la acción de una influencia externa, sea traumática, nutritiva, tóxica, psíquica o infectiva, o bien de la acción simultánea de varias de ellas. Como una carga explosiva, puede permanecer latente indefinidamente si no actúa el fulminante que provoque el estallido. Y viceversa, un agente externo que por su calidad o intensidad no alcance a superar el nivel ordinario de la adaptación fisiológica y de sus reservas, necesita, para convertirse en agente patógeno efectivo, del concurso de una anómala capacidad reactiva del organismo afecto.

Surge así el concepto de adaptación, es decir, de ese mecanismo reactivo automático, específico o no, según los casos, mediante el cual tiende la economía orgánica a mantenerse incólume ante circunstancias adversas, o a superarlas con el mínimo daño posible. Mecanismo cibernético diríamos con el lenguaje de ahora, sea o no específicamente vital la fuerza impulsora del mismo. La idea no es nueva. Procede de Hipócrates, fundador de la Medicina como tal ciencia independiente; renace con Paracelso, y es nuevamente el signo más característico de la medicina de hoy. La «vis naturae medicatrix», la espontánea tendencia de la naturaleza hacia la curación, es la indispensable ayuda con que contamos los médicos para el buen éxito de nuestra tarea, y si de maravillosos se han calificado ciertos remedios y adelantos técnico-científicos modernos debidos al ingenio del hombre, nuestra admiración sube de punto al considerar la importancia decisiva de esta capacidad fisiológica en la eficacia de



nuestros artificios terapéuticos. Sin posibilidad curativa preexistente no puede haber remedios eficaces.

El proceso de la enfermedad tiene así una etapa previa, funcional, a la que puede seguir un desorden estructural, temporal o permanente, compatible con la vida o incompatible con ella si el agente patógeno arrolla dicha capacidad de reserva adaptativa.

Pero hoy se habla de patología de la adaptación, no en aquel vago sentido hipocrático, sino en los términos concretos de la fisiopatología positiva, basada en pruebas clínicas y experimentales, y una consideración menos etiológica y más orientada desde el nuevo ángulo de visión se va extendiendo por la medicina con importantes consecuencias, incluso en el orden terapéutico. Una de las más importantes y recientes contribuciones al problema es la de Selye, endocrinólogo canadiense, quien con el apoyo de datos clínicos y experimentales ha demostrado la significación que para la debida regulación adaptativa tiene el eje hipófisis-adrenales. Este sería el verdadero instrumento efector de la misma, en respuesta a agentes patógenos de suficiente intensidad como para poner a prueba—«stress» dice Selye, con palabra intraductible—la normalidad orgánica, según una pauta fenomenológica bien sistematizada por dicho investigador. El ruso Speransky concede, en cambio, en su doctrina neurógena de la enfermedad, influencia reguladora preponderante al sistema nervioso, como otros han valorado la importancia de mecanismos, tales como el equilibrio electrolítico, interferencias enzimáticas, disturbios metabólicos, etc.

Volviendo ahora al problema de la concurrencia entre los distintos seres vivos, y particularmente entre el hombre y los microbios patógenos, hay una compleja serie de fenómenos que atestigua la realidad de esa autodeterminación defensiva, tal como se manifiesta en la fenomenología del proceso infectivo y en la actitud expectante en que queda nuestro organismo tras su primer contacto con el agente infectante. Nos referimos al trascendente proceso de la inmunidad, de gran interés, no sólo



médico, sino también biológico general. Y no es que la inmunización en sentido estricto sea el mecanismo defensivo único. Al contrario, frente a la agresión microbiana, como a la de cualquier otro agente procedente del medio, el organismo dispone también de recursos de significación genérica, que siguen, por ejemplo, la pauta general entrevista por Selye, a que antes aludíamos. El organismo se defiende desde este y demás dispositivos integradores, o padece como consecuencia del fracaso de ciertas claves fundamentales de la regulación vegetativa.

Pero la inmunidad, a diferencia de tales mecanismos que son comunes a distintos procesos patológicos, es un instrumento que tiene un carácter esencial, el de su especificidad. Quien ha padecido una vez sarampión, tifoidea o lúes, por ejemplo, queda ordinariamente inmune, precisamente, para la respectiva infección. El que haya otras infecciones cuyo «status» de inmunización subsiguiente no dure de por vida, o sea sólo de efímera duración, tal como ocurre en la neumonía, infecciones estreptocócicas, catarro común o gripe, entre otras, no afecta al hecho de referencia.

Y aunque la interpretación finalista es ajena al espíritu positivista de la medicina moderna, es tentador considerar a la inmunización como un mecanismo de defensa del organismo contra la invasión de seres extraños, como una cierta modalidad de la darwiniana *struggle for life*, que no sería operante frente a todos los gérmenes en general, sino únicamente frente a aquellos cuyas relaciones de convivencia se desenvuelven no sólo con exclusiva ventaja del parásito, sino acarreado además una alteración o daño en el organismo que le hospeda.

Sin embargo, el fenómeno de la inmunización es mucho más general y tiene un alcance que desborda esta interpretación finalista. No sólo frente a gérmenes patógenos, sino también a gérmenes inocuos y aun a sustancias inertes de constitución química extraña a nuestro organismo, se desarrolla el proceso de inmunización, sin que en tales casos aparezca clara, por tanto, la significación protectora del mismo. Por tal motivo, ampliando el significado inicial de la palabra, se entiende actualmente como inmunización a diferentes procesos que se producen en el organismo animal como consecuencia de la incorporación

de distintos productos extraños llamados antígenos, y que en cada caso conducen a una modificación específica del modo de reaccionar el mismo frente a cada uno de ellos. Apenas es distinguible este concepto del de alergia, pues además, no todas las fases del desarrollo de la inmunización son de mera resistencia a la invasión del antígeno, sino que las hay también de hipersensibilidad como manifestaciones hiperreactivas, que a veces resultan patológicas por la intensidad que alcanzan y dan lugar a entidades morbosas, que son objeto de especial atención actualmente. El estado refractario llegará después, pero a veces será también de duración limitada o incluso perdurará la anormal situación hiperérgica con graves consecuencias para el individuo afecto. En estas reacciones exageradas que sobrepasan los límites de la adecuada adaptación fisiológica, tienen su campo de acción ciertas hormonas moderadoras, como la adreno-corticotropa y los glucocorticoides suprarrenales, de reciente introducción terapéutica. En resumen, la inmunidad y los procesos de hipersensibilidad son únicamente expresiones antinómicas de un mismo proceso fundamental, cuya esencia estriba en la producción de anticuerpos.

La doctrina de la inmunidad ha adquirido grande e intrincado desarrollo gracias al enorme caudal de hechos de observación y experimentación acumulados, a pesar de lo cual falta aún una explicación satisfactoria de la esencia del fenómeno inmunizatorio. Se considera corrientemente que el antígeno, sea microbio, toxina o cualquier otra sustancia—generalmente proteica—«heteróloga» o extraña al organismo, al penetrar en éste, estimula un mecanismo especializado que a partir del *ictus immunisatorius* produce autónomamente sustancias llamadas anticuerpos, dotadas de la capacidad de reaccionar específicamente con aquél.

A Ehrlich se debe la primera teoría, llamada «de las cadenas laterales», que aún tiene utilidad para la explicación de ciertos aspectos de la inmunidad, y con la que trató de ilustrar la reacción entre las toxinas bacterianas, modelo de antígeno usado por aquél en sus investigaciones, y las células, y entre toxinas y sus correspondientes anticuerpos o antitoxinas. Según esta teoría, cada molécula de toxina, y por extensión la de cualquier

antígeno, posee dos grupos distintos, el grupo toxóforo o portador de la acción tóxica, y el grupo haptóforo, que se fija en un receptor idóneo de la célula. Cuando todos los receptores de la célula se hallan ocupados por grupos haptóforos, ésta es estimulada a la producción de nuevos receptores, y de acuerdo con la ley de hiperregeneración, en cantidad superior a la necesaria para la neutralización intracelular de aquéllos, vertiéndose el excedente en la sangre, en donde actúan como anticuerpos circulantes. Durante estos estudios hizo Ehrlich la observación de que mediante ciertos procedimientos pueden perder las toxinas su grupo toxóforo, conservando el haptóforo y, por tanto, el poder inmunizante. A estos derivados inocuos de las toxinas originales llamó «toxoides», pero hubo de transcurrir un lustro hasta ser reconocido finalmente el valor de estos toxoides y aceptada universalmente su aplicación a la inmunización preventiva contra la difteria y el tétanos.

Esta teoría de Ehrlich, aunque puramente especulativa, ha dominado largos años en inmunología y aportado interesantes resultados prácticos. Hoy ha sido superada en virtud de importantes datos de conocimiento más positivo, referentes sobre todo a la naturaleza de los anticuerpos y al lugar y modo de su producción. Ya se sabía desde hacía tiempo que las proteínas del plasma sanguíneo son vitales en la defensa contra la infección; pero sólo en estos últimos años ha tenido esta idea una amplia confirmación y desarrollo, merced sobre todo a los trabajos de Cohn y asociados, de la Harvard, quienes mediante sutiles técnicas inmunoquímicas, de ultracentrifugación y de electroforesis han extraído pacientemente del plasma sanguíneo hasta 35 proteínas distintas, que importan ya el 90 por 100 del total proteico de la sangre, adscritas todas ellas a funciones de capital importancia. Pues bien, una de esas fracciones proteicas, la globulina gamma, ha sido identificada como el sustrato químico de los anticuerpos producidos por el organismo cuando penetra en él una sustancia extraña. Esta globulina, que confiere protección inmunitaria durante muchos años, e incluso durante la vida entera, puede además ser transferida de un sujeto a otro con fines preventivos o curativos, y tiene su origen en el bazo, elementos linfáticos y ciertas dependencias reticuloendoteliales.

Además, independientemente de las globulinas-anticuerpo existen otros factores plasmáticos, como, por ejemplo, el que estimula la fagocitosis, que son armas inmunitarias distintas de la que representa la reacción antígeno-anticuerpo.

Peor conocida es la naturaleza del antígeno, de estructura mucho más compleja y varia que el anticuerpo, sobre la que no hemos de entrar aquí. Y también peor conocido es el proceso íntimo en virtud del cual la formación del anticuerpo es estimulada por la introducción del antígeno, así como poco conocida es también la índole de la reacción entre ambos factores, determinante del estado de inmunidad. Es sorprendente, como observa Cordon en su libro *Inmunidad y automultiplicación proteica*, la magnitud tan ínfima de la dosis inmunizante eficaz del antígeno. Basta 0,1 gamma, o sea una diezmilésima de miligramo, de muchos antígenos, para inmunizar a un hombre adulto. Tal cantidad viene a representar una molécula de antígeno por cada 1.000 células, sin contar además con que posiblemente gran parte del antígeno se diluya y pierda en el organismo antes de ejercer su acción. Es imposible explicar—sigue diciendo Cordon—cómo una sola molécula proteica, al penetrar en una célula productora de globulinas, consigue, diluida entre cientos de millones de otras moléculas proteicas, influir de modo permanente sobre las globulinas para que se reproduzcan en adelante con el carácter de anticuerpos. Por eso piensa en un recrecimiento o automultiplicación continuos del antígeno, a partir de la dosis inmunizante inicial.

Otro de los caracteres fundamentales de las globulinas inmunes es el de su especificidad, y nada hay que defina mejor la individualidad orgánica que dicho carácter específico inmunológico. Los materiales proteicos integrantes de un organismo difieren de los que entran en la constitución de organismos pertenecientes a especies distintas, y, en cierta medida, de individuos de la misma especie. Por eso funcionan como antígenos respecto de ellos y determinan la producción de anticuerpos cuando son incorporados por una u otra vía al organismo inmunizante. Esta especificidad es tanto más patente cuanto más alejadas entre sí las especies consideradas, tal como se hallan los microbios respecto de los organismos superiores, en tanto

que mediante el estudio de las reacciones entre antígenos y anticuerpos se ha logrado determinar por Uhlenhut el parentesco biológico entre especies afines, como el hombre y antropoides, lobo y perro o liebre y conejo.

Se ignora cuál pueda ser el fundamento de tal especificidad, y a pesar del enorme trabajo efectuado no se ha conseguido conocer la fórmula química de los antígenos proteicos ni de sus determinantes inmunoquímicos. Pero es sorprendente el grado de especificidad, es decir, la diferencia entre las proteínas constitutivas de las distintas especies, tal como se aprecia por vía serológica. Y como acertadamente subraya Wells en su libro *The Chemical Aspects of Immunity*, la especificidad inmunológica no es posiblemente sino una manifestación particular de la especificidad biológica que domina todos los procesos de la vida. El hecho de que un perro—escribe Wells—pueda seguir el rastro de su amo y distinguirlo de todas las demás personas por el olfato, suministra una prueba de que el hombre es un individuo químico. La naturaleza sobrepasa la especificidad de especie y se eleva hasta la especificidad individual, a cuya determinación se había llegado ya hace años con la demostración de la individualidad de la sangre mediante el estudio de los grupos sanguíneos.

Pero la inmunología actual ha llegado incluso a superar el concepto de individualidad con el hallazgo de los autoantígenos, elementos de la propia sustancia viva, que por proceso de heterogeneización se hacen extraños al propio ser, adquiriendo propiedades antigénicas y dando lugar a enfermedades desintegradoras de la individualidad. Esto se ha demostrado para los elementos celulares de la sangre, que pueden ser desnaturalizados en virtud de mecanismos diversos, tales como el envejecimiento fisiológico, estados patológicos que cursan con alteraciones de las proteínas plasmáticas o ciertas infecciones por virus. Se supone que estas proteínas anómalas y estos virus recubren a las células sanguíneas de una especie de envoltura que les convierte en elementos extraños dotados de antigenidad. Así aparecen aglutininas y hemolisinas anormales en la sangre circulante, que son determinantes de ciertas anemias hemolíticas, púrpuras y neutropenias, concepción que se ha aplicado por

extensión en la explicación del origen de diversas afecciones parenquimatosas y colágenas.

Volviendo a la cuestión de la defensa frente a la infección, sin hacer referencia al papel de los diferentes anticuerpos por ser asunto muy complejo para poder ser tratado someramente, hay que aclarar, sin embargo, que la inmunidad en sentido estricto, o sea como tal reacción específica antígeno-anticuerpo, tiene significación especialmente preventiva, y que una vez producida la invasión microbiana, el organismo dispone además de otros recursos eficacísimos. Son reacciones principalmente celulares, como la digestión intracelular de los gérmenes o fagocitosis, la formación de células gigantes rodeadas de cápsulas que las aíslan, juntamente con los microbios englobados, de las células y órganos sanos, y la eliminación de microbios que se realiza por la formación de abscesos. Hubo una polémica que duró largos años entre los partidarios de este factor celular, cuyo papel preponderante fué defendido por el francés Metchnikoff, y los que sostenían—biólogos y bacteriólogos eminentes de la ciencia alemana, y entre ellos Ehrlich—la primacía del mecanismo humoral, basado en la acción bactericida de los anticuerpos contenidos en los humores y en la sangre del sujeto infectado.

Al fin se llegó a un acuerdo entre ambas concepciones cuando Bordet, discípulo de Metchnikoff, pudo demostrar en la sangre de los animales inmunizados la presencia de dos sustancias, la específica o anticuerpo, y la alexina o complemento. Sin negar la importancia de la fagocitosis, sobre todo en el proceso de inmunidad natural, piensa Bordet que en la inmunidad adquirida son los anticuerpos específicos los que desempeñan el principal papel.

La inmunidad, como tal fenómeno biológico general, no es atributo exclusivo de los seres superiores. También los órganos más sencillos, como los microbios, poseen la facultad de defenderse contra sus enemigos, contra las condiciones desfavorables de su medio, e incluso, como se verá más adelante, contra los agentes quimioterápicos. Ciertos microbios se rodean de envolturas o cápsulas que impiden su englobamiento por los fagocitos; otros, cuando se hallan en condiciones adversas, se trans-

forman en esporos, formas de vida latente dotadas de una resistencia extraordinaria, y otros son capaces de defenderse contra los fagocitos segregando diversas sustancias tóxicas que los destruyen o rechazan, y recientes investigaciones bioquímicas han permitido, por ejemplo, extraer de cultivos de estreptococo hemolítico ciertos fermentos disolventes de las nucleoproteínas celulares, y que incluso han tenido aplicación terapéutica como disolventes que son también de coágulos sanguíneos, depósitos fibrinosos y exudados purulentos. Otro fermento de reciente conocimiento—debido al español Durán-Reynals—es la hialuronidasa, enzima disolvente del ácido hialurónico que entra en la composición del cemento intercelular y de la membrana celular. Tiene un gran interés biológico por ser acelerador de los procesos de difusión y reabsorción en general, suponiéndose, en el caso particular de la infección bacteriana, que la virulencia de los gérmenes depende, entre otros factores, de su riqueza en hialuronidasa, por facilitar este fermento la absorción, difusión y fijación en los tejidos de las toxinas bacterianas.

Son desconocidas las leyes que rigen la llamada inmunidad natural, o sea, de esa resistencia innata de distintas especies animales a diversos procesos infecciosos. La mayoría de las demás especies son, naturalmente, refractarias para determinadas infecciones que padece el hombre, y, en cambio, éste goza de inmunidad natural contra multitud de infecciones propias de los animales. Por ejemplo, el paludismo y la fiebre amarilla son enfermedades exclusivamente humanas, y la sífilis sólo es inoculable a contados organismos, como los monos superiores. Pero incluso dentro de una misma especie se distinguen razas más o menos receptivas a una infección determinada, como la inmunidad relativa de los negros para la fiebre amarilla, a la que son muy sensibles, en cambio, los individuos de raza blanca; y, en general, la mayor resistencia a contraer ciertas infecciones los habitantes de comarcas en donde reinan éstas endémicamente.

Probablemente influye aquí una resistencia congénitamente adquirida. Sirva de ejemplo uno de los problemas infectivos más graves de la historia moderna, el de la tuberculosis. Como señala Gottstein, la evolución epidemiológica de la tuberculosis en

las diversas naciones y comarcas, apreciada por el índice de mortalidad general debida a esta enfermedad, se efectúa según una curva secular, que tiene la misma conformación en todas partes. Considerada una comarca aislada, en ella apenas existe al principio mortalidad tuberculosa, y ésta corresponde a individuos que habiendo adquirido lejanamente su enfermedad, vienen a morir en la comarca de que se trata; pero al cabo de cierto tiempo, como observa Sayé, las cifras se van elevando, hasta llegar a una etapa de tuberculización masiva, definida, tanto por el número de personas atacadas como por la gravedad de la afección. Sigue una fase de estabilización, para luego descender progresivamente la curva hasta llegar a las cifras tan bajas que hoy disfrutan los países más industrializados, que al efectuar su ciclo más anticipadamente, sufrieron con anterioridad la tuberculización masiva como consecuencia del empeoramiento momentáneo de las condiciones higiénicas y materiales de todo orden que trajo la industrialización, pero que luego se han beneficiado también más pronto de las ventajas inherentes a ésta. Sin menospreciar con esto la influencia que en la conformación de la curva tengan la acción sanitaria, los factores económicos y sociales y los grandes avances terapéuticos, cuya trascendencia no se puede todavía enjuiciar con seguridad, hay que contar, desde luego, con factores inmunobiológicos en virtud de los cuales, y como fenómeno natural, a medida que la tuberculosis va extendiéndose, van apareciendo también generaciones que presentan una mayor resistencia para ella. Así se explica la mayor facilidad para contraer la enfermedad por emigrantes que, procedentes de regiones cuya fase de tuberculización se encuentra todavía al comienzo de la curva, van a residir a otras de gran morbilidad endémica, o la gran mortalidad que aniquiló a las tropas de color en la primera guerra mundial.

Este ejemplo de la tuberculosis es extensivo a muchas infecciones contagiabiles en las que el grado de receptividad individual, variable de unos sujetos a otros, es resultado de una multitud de factores cuya relativa importancia en cada caso es de apreciación difícil. Al lado de infecciones como el sarampión, catarro común o herpes simple, en las que la reactividad es prácticamente universal, y, por tanto, la contagiosidad máxima, hay

otras que atacan a reducido número de personas, aun dentro de los brotes epidémicos, como ocurre, por ejemplo, con la poliomielitis, meningococia o difteria. La mayoría de individuos en las zonas de endemia de estas graves infecciones gozan de una inmunidad, heredada o congénita, que en un proceso de adaptación a través de las generaciones contribuye a preservar a la Humanidad de ser diezmada o de sufrir las graves secuelas de aquéllas. Muchos de estos sujetos albergan, sin embargo, los microorganismos responsables que para ellos han perdido su virulencia, pero que pueden ser transferidos a individuos receptivos, dando lugar a pequeños brotes epidémicos—nunca puede ser grande el índice de morbilidad de estas infecciones—o a la aparición de casos esporádicos, y como contrapartida, estos llamados portados sanos de gérmenes constituyen uno de los mayores escollos en la profilaxis colectiva de tales infecciones.

Además de la receptividad individual, varía también la virulencia microbiana, aun tratándose de la misma especie. Los antiguos hablaban del «genio epidémico» en un vago intento de explicar la mayor gravedad y la mayor densidad de ciertas epidemias. ¿Por qué la gripe, que ordinariamente se contenta con aparecer en forma de brotes benignos y estacionales, se presenta cada cierto número de años en forma de grave y universal plaga, como en la última gran pandemia del año 18? Cierta periodicidad se ha observado también en los brotes epidémicos de difteria, meningitis meningocócica, poliomielitis, etc. Nada se sabe de cierto respecto del origen de estos cambios periódicos de la virulencia microbiana, aun refiriéndose solamente a las infecciones endémico-epidémicas propias de nuestras latitudes y haciendo abstracción de infecciones exóticas como cólera, fiebre amarilla, enfermedad del sueño, tifus exantemático o peste, que desde hace mucho tiempo han quedado reducidas a limitadas zonas del planeta.

Si a la consideración de los factores anteriormente señalados, dependientes de la inmunidad natural y de las condiciones intrínsecas del germen se añaden las circunstancias de ambiente, las condiciones higiénicas, de alimentación, de trabajo o de vivienda, que indirectamente pueden actuar debilitando la resistencia individual o facilitando la difusión de las infecciones co-

municables, se comprende la complejidad del problema sanitario-profiláctico, que desborda los límites de la propia medicina preventiva hacia exigencias de mayor amplitud. Es obvia la importancia que el saneamiento de terrenos ha tenido en la lucha antipalúdica, las obras de abastecimiento de aguas y de eliminación de excreta en la profilaxis colectiva de la fiebre tifoidea, la lucha contra la miseria en la prevención del tifus exantemático, y así sucesivamente. Como la tiene en general la cobertura de necesidades de orden económico que tiendan a mejorar las condiciones de alimentación, de vivienda, de trabajo y de cuanto integra lo que se llama hoy nivel de vida. La medicina preventiva, a pesar de sus vacunaciones profilácticas, no dispone de sustitutivos para estas necesidades marginales.

Se comprende, sin embargo, que la máxima aspiración de la medicina preventiva haya sido la de conseguir por medios directos, más rápidos y menos onerosos, concretamente, mediante la inmunización artificial, la protección colectiva e individual frente a las enfermedades infecto-contagiosas. Hay que convenir que los resultados conseguidos no han tenido amplitud comparable a los de la investigación quimioterápica. Sólo en contadas infecciones se ha logrado una protección eficaz. En otro grupo de ellas sólo se ha logrado una inmunización insegura, incompleta o de duración efímera, y en las restantes, que son la mayoría, los resultados han sido nulos. La pluralidad de razas del microorganismo responsable, y más aún, las particularidades del proceso inmunizante, de duración limitada, son las causas principales de tan precarios resultados.

Entre las infecciones de prevención segura está la viruela, y el primer procedimiento de inmunización artificial, la variolización profiláctica, que al parecer se practicaba ya en el Asia oriental siglos antes de nuestra era, inoculando directamente al hombre linfa procedente de vesículas de enfermos variolosos, y que lady Montagu introdujo en Europa a principios del siglo XVIII. Pero la profilaxis de la viruela no cobró toda su importancia y eficiencia hasta que Edward Jenner racionalizó y aplicó por primera vez al hombre la inoculación—de efectos inocuos—de la viruela de las vacas, fundándose para ello en la observación que habían hecho los campesinos de distintos países

de que, cuando un granjero u ordeñador contraía la «viruela» de sus vacas, infección muy benigna, quedaba luego refractario a la viruela humana. La vacunación antivariólica no ha sido, pues, un resultado de laboratorio, sino de la observación y utilización empírica del hecho natural de la semejanza antigénica de los virus de la viruela y de la vacuna. Dicha inmunización sigue siendo la primera en importancia, pudiendo asegurarse que ha salvado más vidas que entre todas las restantes, y también más defectos estéticos. Es difícil imaginar hoy lo que debió de ser la viruela en tiempos pasados, cuando el poeta suspiraba por encontrar una belleza sin marcas de viruela, plaga que hoy ha sido barrida de todos los países cultos.

Sigue en importancia la inmunización contra las infecciones tifoparatificas, cuya eficacia, aunque no absoluta frente a infecciones masivas, ha quedado plenamente confirmada. Lo mismo ocurre respecto de la prevención del tétanos con el toxoide correspondiente, según ha demostrado la experiencia norteamericana durante la segunda guerra mundial. Y con la inmunización antidiftérica, que tan considerablemente y en tan pocos años ha hecho descender la mortalidad debida a tan temible enfermedad. Y con la vacunación contra el tifus exantemático, el cólera o la peste.

Desgraciadamente, quedan muchas infecciones para las que no se ha encontrado aún protección eficaz, algunas tan importantes como la gripe. La diversidad de raza del agente infectante, su variabilidad antigénica o la duración fugaz de la inmunización producida por los microorganismos responsables, han impedido llegar todavía a resultados prácticos en este grupo de infecciones. Además—y éste es el origen de las perplejidades a que está dando lugar el ensayo de la vacuna de Salk—es preciso encontrar un procedimiento que, respetando la capacidad antigénica, y, por tanto, el poder inmunizante de los gérmenes contenidos en la vacuna, anule su virulencia y la haga inofensiva. Todas estas condiciones parecen haber sido logradas últimamente en la vacuna antipoliomielítica, al menos en el laboratorio; pero en el salto de éste a la producción industrial en gran escala se han producido fallos que demuestran las dificultades que quizás están a punto de ser superadas. El clásico

método de la atenuación química por el formol, que es el empleado en la vacuna de Salk, requiere una técnica muy delicada, a fin de evitar el peligro de que queden sin neutralizar pequeñas cantidades de virus que al reproducirse en el sujeto vacunado puedan provocar la enfermedad contra la que se trataba precisamente de protegerle.

Como parcial medida de protección frente a las infecciones para las que no se dispone de estos métodos de inmunización activa, durante su período de incubación o incluso en plena evolución clínica de afecciones graves, se ha recurrido al método de la inmunización pasiva, que no es propiamente una verdadera inmunización, sino la transferencia de anticuerpos ya formados o de sueros o de globulinas inmunes. Esta inmunización pasiva, en la que tantas esperanzas se pusieron en otra época, ha prestado muy escasos servicios como método terapéutico, y son muy pocas las indicaciones actuales de la misma.

El fracaso de la inmunoterapia como método curativo dió paso a los ensayos quimioterápicos, y si aquélla sólo pretendía reforzar o apoyar un mecanismo defensivo o curativo que no sale de lo fisiológico y natural, la otra metódica opera con sustancias extrañas que ponen en juego reacciones sin precedentes en los mecanismos inmunizatorios y curativos naturales. En cierto sentido, la inmunización, preventiva o curativa, responde al viejo precepto del *similia similibus*, en tanto que la quimioterapia, con un sentido alopático, aspira a eliminar la causa patógena mediante el empleo de agentes químicos de acción germicida, con arreglo al principio de *sublata causa, tollitur effectus*.

Aplicar el concepto listeriano de antisépticos y desinfectantes de acción externa a la *therapia sterilisans intra vitam* fué la idea fundamental de Ehrlich, mediante la obtención y aplicación de fármacos con acción selectiva mortal para los gérmenes y sin riesgo o con riesgo mínimo para el huésped. Eso creyó Ehrlich haber conseguido con sus medicamentos espirilicidas. Pronto se vió, sin embargo, que el organismo dista mucho de

ser mero recipiente pasivo de la acción desinfectante. Los agentes químicos—con excepción quizás de algunos antibióticos—carecen de acción destructora directa sobre los gérmenes, y su papel consiste en estimular la reacción defensiva orgánica, y sobre todo, en debilitar las condiciones de vida y multiplicación de aquéllos. La tarea decisiva de dar cuenta de ellos corresponde al organismo parasitado.

Así ha surgido el concepto de bacteriostasis, que ha tenido especial desarrollo con motivo del descubrimiento y análisis del modo de acción de las sulfonamidas por Gerhard Domagk. No sólo se ha conseguido con ellas el remedio eficacísimo para un amplio grupo de enfermedades bacterianas ante las cuales, hasta 1935, era la medicina totalmente impotente, sino que el conocimiento de su modo de acción ha venido a modificar profundamente las ideas clásicas sobre la acción quimioterápica, que hoy se concibe en los términos de una competencia entre las distintas especies vivientes, tal como ha sido desarrollada por Woods y Fildes con extensa aplicación en bioquímica. Las bacterias necesitan para crecer y multiplicarse ciertos catalizadores, como el ácido para-amino-benzoico, que extraen como producto catabólico del huésped, y del que se apoderan las sulfamidas por un parentesco y afinidad química que priva a los gérmenes de una vitamina que les es indispensable. Detenido así el proceso de multiplicación de éstos, y debilitada su virulencia, quedan ya a merced de las defensas orgánicas que son, en último término, las encargadas de su exterminio. La acción quimioterápica queda así como mero auxiliar de las fuerzas inmunitarias y fagocitarias del huésped.

Pero las particularidades del mecanismo de acción de las sulfamidas deben de ser más complejas, y el fenómeno de la bacteriostasis no se ajusta probablemente a este patrón general para todos los casos, y mucho menos, para las distintas especies microbianas, pues el grado de sensibilidad de éstas es muy variable de unas a otras, desde las que lo son en grado máximo hasta las que son absolutamente resistentes. Por otra parte, las aplicaciones clínicas dependen además de otras propiedades, aparte la acción inhibitoria contra el germen, tales como su fácil absorción y la difusibilidad necesarias para conseguir ni-

veles sanguíneos útiles, así como de un grado mínimo de solubilidad de su derivado acetilado que permita la eliminación renal sin peligro de cristaluria.

Los recientes progresos en la química de estas sustancias han proporcionado productos a cuya elevada actividad, baja toxicidad y fácil absorción no cabe oponer reparos. Pero, en cambio, parece haberse estancado el progreso en la reducción de ese numeroso grupo de microorganismos que siguen resistiendo a la quimioterapia. Se ha agotado el filón de las sulfamidas y ha sido necesario ampliar el programa hacia el ensayo de especies químicas distintas.

Entre las nuevas series químicas figuran las destinadas principalmente contra los gérmenes del grupo *Mycobacterium*, y que son derivados directos de las sulfamidas, como la diazona, promizol y sulfetrona, empleadas con éxito muy favorable en el tratamiento de la lepra; las tiosemicarbazonas, debidas al propio Domagk; y ya más alejadas, pero en clara dependencia de éstas, los derivados del ácido isonicotínico, cuyas propiedades tuberculostáticas y aplicaciones terapéuticas son de fecha muy reciente, aunque hacía ya bastante tiempo que se tenía noticia de la acción antituberculosa de la amida nicotínica o vitamina antipelagrosa. No deja de ser sorprendente que el bacilo tuberculoso, que durante tantos años se ha mantenido inatacable e inasequible a toda clase de ensayos quimioterápicos, sea hoy presa fácil de drogas muy distintas en cuanto a su estructura y origen, como la estreptomina y otros antibióticos, el ácido paraaminosalicílico y la últimamente descubierta hidracida del ácido isonicotínico, que ha significado un considerable avance sobre los ya importantes progresos conseguidos mediante la estreptomina.

A diferencia de los quimioterápicos, los antibióticos son sustancias de origen natural, y su aplicación terapéutica se basa en la relación de antagonismo—o de afinidad, según los casos—establecida entre las especies vivientes inferiores. El nombre de antibióticos no parece a primera vista muy adecuado para unas

sustancias que tantas vidas humanas han salvado. Pero, en realidad, dicha denominación alude a un fenómeno biológico general, el de la antibiosis o incompatibilidad vital entre ciertos microorganismos, hongos, algas o bacterias, que el ingenio humano ha aprovechado en beneficio propio.

Fleming propuso se sigan distinguiendo los quimioterápicos de los antibióticos, atendiendo a su respectivo origen, artificial o natural, aunque tal diferenciación es ya sólo relativa desde que la síntesis química ha logrado obtener el cloranfenicol y la serie de las tetraciclinas, independientemente de su producción natural por los *Streptomyces*.

La historia es bien reciente y conocida. Comienza en el año 29 con aquella observación de Fleming del efecto inhibitor producido en el desarrollo de un cultivo bacteriano contaminado casualmente por un hongo del género *Penicillium*. Con el descubrimiento posterior de las sulfamidas se revisa la importancia y posible aplicación terapéutica de tal fenómeno, acometiéndose luego la gran empresa de producción industrial de penicilina, que alcanzó en seguida proporciones gigantescas. Luego vinieron la estreptomycin, cloranfenicol y las distintas tetraciclinas, para citar únicamente los productos útiles en terapéutica, entre una numerosa serie de ellos de menor eficacia o peligrosos por su toxicidad.

El mecanismo de acción de los antibióticos difiere de unos a otros. Los hay simplemente bacteriostáticos, como las tetraciclinas y el cloranfenicol. Son bactericidas la penicilina y estreptomycin. Pero la esencia íntima del proceso de la antibiosis es poco conocida. Se sabe con seguridad que ciertos polipéptidos de origen bacteriano, como la tirocidina, subtilina y polimixina, por su gran actividad de superficie atacan directamente las células bacterianas al modo de los antisépticos corrientes, y su misma toxicidad les hace inadecuados en terapéutica. Apenas es conocido el modo de acción de los demás. Todos necesitan ser fijados previamente por el soma microbiano, según la concepción de Ehrlich, interfiriendo luego alguna fase del metabolismo de éste. En el caso de la penicilina, el trastorno afecta a la formación del ácido nucleico y a la síntesis proteica. Cloranfenicol, oxitetraciclina y clortetraciclina inhiben esta última. En cam-

bio, la acción antibiótica de la estreptomycinina depende del bloqueo de una fase importante de la desintegración oxidativa de los carbohidratos.

Como es sabido, los antibióticos, asociados según los casos a los quimioterápicos, han cambiado la faz y el pronóstico de muchas infecciones. Algunas, como la meningitis tuberculosa y las endocarditis y sepsis cóccicas, antes mortales en todos los casos, se curan en una elevada proporción. Otras afecciones han visto rebajada la cifra de mortalidad. Hoy ya no vemos pulmonías en los hospitales desde que las sulfamidas y la penicilina consiguen abortarlas en plazo de unas horas. La meningitis meningocócica ha pasado a ser una enfermedad relativamente benigna ya desde la introducción de las sulfamidas, cuya eficacia en esta infección no ha sido superada por los antibióticos. La fiebre tifoidea, que antes consumía a los enfermos en aquella inacabable evolución que los exponía a mortales complicaciones, queda hoy dominada en un par de días mediante el empleo del cloranfenicol. La estreptomycinina, juntamente con la isoniacida, ha determinado una brusca deflexión en la curva secular de mortalidad y morbilidad tuberculosa a partir del año 50, que quizás permita dar por terminado antes del tiempo previsto los programas estatales de construcciones sanatoriales. La fiebre de Malta, siempre tan resistente, se beneficia también de los nuevos medicamentos, y las interminables curas arsenobenzólicas y bismúticas de la lúes han sido hoy muy ventajosamente sustituidas por la penicilina. La disentería bacilar, muchas infecciones focales, infecciones biliares y urinarias, flemones, abscesos, etc., forman una larga relación que acredita también la eficacia de los nuevos preparados.

Sin embargo, no todo habían de ser ventajas, y una confianza exagerada ha conducido al empleo masivo e indiscriminado de estos agentes antimicrobianos como, en general, de las modernas drogas calificadas de maravillosas. Ya en 1948 ascendió la producción de penicilina en Estados Unidos a la cantidad de 62 toneladas, calculándose por Reimann que sólo el 5 por 100 de tal cantidad fué empleado en correcta indicación. Con la expansión y obtención de nuevos compuestos, las cifras se han incrementado luego enormemente, con el consiguiente impacto

económico en el coste de la asistencia médica y, lo que es peor, en la libertad de acción del médico. La misma importancia de los avances conseguidos, abultados más aún por la inmoderada propaganda, ha creado en la mente del profano una especie de superstición ante el progreso tecnológico; la dependencia—fatal para los sistemas de seguro de enfermedad que cubren los gastos de tratamiento—, siempre necesaria de la receta, y la creencia de que un remedio es tanto mejor cuanto más moderno y costoso. Ello es consecuencia de una actitud psicológica colectiva propia del momento actual. Además, las enormes sumas requeridas en la financiación de estas grandes plantas industriales y la necesidad de una amortización rápida, en previsión de que nuevos descubrimientos de superior eficacia o de métodos de producción más económica las dejen pronto anticuadas, coarta indudablemente la libertad y exactitud de información. Aun en las revistas médicas de más elevado tono científico se hace publicidad de medicamentos y de indicaciones terapéuticas, en el campo de los antibióticos y fuera de él, cuya eficacia es dudosa o inferior a las de otros de más común y justificado empleo. La prensa y agencias de noticias se hacen eco a diario de supuestos y trascendentales remedios, cuya noticia crea falsas esperanzas en el público y perturba considerablemente el ejercicio de la profesión médica, pues pocas veces se trata de conquistas efectivas, como la de la hidracida isonicotínica, los resultados de cuyos ensayos fueron comunicados, antes que en congresos o en revistas científicas, en el *New York Times*. Lo mismo que ha ocurrido últimamente con la vacuna antipoliomielítica, dada a conocer en una conferencia de prensa, ante la cautela y reserva de los países europeos, y con una oportunidad que indudablemente ha resultado un tanto prematura.

Otros inconvenientes, ya en el terreno propiamente patológico, han resultado del empleo excesivo o inadecuado de estos medicamentos. No son la panacea que cure las secuelas irreparables de las infecciones o que permita prescindir siempre de los recursos de la cirugía, como con ingenuo optimismo se cree a veces por el profano.

Al empleo inadecuado se atribuye generalmente la aparición de formas microbianas resistentes. Aparte la resistencia natural

de ciertas especies de microorganismos, hay gérmenes que siendo originalmente sensibles, adquieren luego una resistencia o incluso una dependencia debidas a ser empleados los antibióticos en dosis insuficientes o mal distribuidas que, lejos de aniquilar, no hacen sino estimular las defensas microbianas, la producción de fermentos inactivadores de aquéllos, como la penicililasa obtenida de los estafilococos y la estreptomycinasa de los bacilos piociánicos, o facilitar el desarrollo de formas microbianas de mutación refractarias a la medicación. Mucho se ha especulado acerca de la trascendencia de este fenómeno, que supondría una selección por los antibióticos de las cepas microbianas más robustas, que al sobrevivir y continuar resistentes en los sucesivos contagios interhumanos, acabarían limitando considerablemente su eficacia. Sin embargo, aunque no dejan de publicarse frecuentes ejemplos de tal eventualidad, se trata más bien de casos aislados, sin influencia práctica aparente en dicho sentido.

Otro inconveniente deriva de la ruptura del equilibrio en que conviven entre sí una multitud de microorganismos, al ser eliminadas por los antibióticos especies antagónicas. Hay un hongo, el del «muguet» o *cándida albicans*, que es ordinariamente bastante inofensivo para el hombre. Pero desde que se emplea la penicilina en gran escala se han acumulado observaciones de formas graves y generalizadas de candidiasis, sin duda debidas a la exclusión de la flora cóccica que habitualmente mantiene a raya a dicho hongo. Casos de enteritis estafilocócicas disenteriformes son, *mutatis mutandis*, complicación de los tratamientos con las tetraciclinas y, a veces, los antibióticos son también responsables de trastornos carenciales, principalmente de factores del complejo B, al ser excluidos gérmenes que viven simbióticamente con nosotros, proveyendonos de aquellas vitaminas.

Estas son influencias indirectas, a las que hay que añadir todavía acciones farmacológicas tóxicas como los trastornos de los nervios acústico y vestibular debidos a la estreptomycinasa; los síndromes depresivos de médula ósea por el croranfenicol y ciertas sulfamidas, las alteraciones hepatotóxicas de las tetraciclinas, las irritaciones gástricas de éstas y de las sulfamidas,

cristalurias y otros trastornos renales debidos a las últimas, alergias penicilínicas, dermatosis estreptomycinicas, etc.

Con todo, estos riesgos, que además pueden ser disminuidos mediante el uso adecuado de la medicación, son insignificantes al lado de los incomparables beneficios reportados. Pero la principal limitación consiste en el gran número de gérmenes que son inatacables por los medicamentos hasta ahora descubiertos, con ese tan extenso grupo de infecciones que siguen careciendo de tratamiento eficaz.

Es curioso observar a este respecto que los avances conseguidos en quimioterapia han guardado, como dice García-Valdecasas, estrecha relación con el tamaño y complejidad de los microorganismos infectantes. Primeramente aprendió el hombre a dominar las afecciones debidas a protozoos y espiroquetas, que representan, dentro de la escala microbiana, las formas de vida más elevadas. Remedios contra el paludismo, la sífilis o la disentería, como eran, respectivamente, quina, mercurio e ipecacuana, fueron conocidos por el hombre incluso mucho antes que la investigación científica consiguiera aislar de las sustancias naturales los principios activos o estableciera las bases para su empleo terapéutico racional. En los finales del pasado siglo y comienzos del actual se introduce la emetina contra la disentería amebiana, la quinina y sus sucedáneos como remedios antiplásmodios, los antimoniales contra los flagelados del género *Leishmania*, los arsenicales y bismuto contra espiroquetas y tripanosomas. Pero las bacterias, que son formas de vida más sencilla que protozoos y espiroquetas, continúan inasequibles, y un sentimiento de decepción sigue a las esperanzas nacidas con motivo de los descubrimientos de Ehrlich. Transcurrió más de un cuarto de siglo antes de conseguirse remedios antibacterianos eficaces con las sulfamidas y antibióticos. No es que se haya logrado dominar por completo a las bacterias, pero el avance ha sido importantísimo y es posible que no estén agotadas aún posibilidades ulteriores.

Y queda pendiente la batalla contra los virus, que se presenta difícil y de perspectivas inciertas. Se entiende por virus a aquellas formas de vida más elementales situadas en el último peldaño de la escala de seres vivos. Son de tan ínfimo tamaño, del

orden de milésimas de micra, que son invisibles a los mayores aumentos del microscopio óptico, y sólo han podido verse mediante el microscopio electrónico. Atraviesan los filtros esterilizantes y su misma pequeñez hace que obedezcan las leyes físico-químicas como micelas de sustancias inorgánicas. Cristalizan, sedimentan y siguen el campo eléctrico de la electroforesis. Para desarrollarse y multiplicarse necesitan la presencia de células vivas, y sufren mutaciones con gran facilidad, por lo que crece continuamente el número de variantes de algunos virus, lo que ha constituido una gran dificultad en la inmunización profiláctica de la gripe o de la poliomiélitis.

En los virus de mayor tamaño pueden distinguirse sus partes estructurales y la existencia de fermentos, mientras que los más pequeños parecen estar constituidos simplemente de una nucleoproteína homogénea.

Todo es sorprendente en la naturaleza de los virus, y hasta la idea de la generación espontánea, que parecía definitivamente caducada, ha vuelto a ser discutida respecto de ellos. Se ha dudado también si se trata de organismos vivientes o si son, por el contrario, de naturaleza química inanimada, cuestión difícil de resolver, pues no existe una definición precisa de lo que sea un ser viviente, ni se dispone—observa Kennet M. Smith—de un criterio exacto para conocer qué es la vida con relación a estas formas vitales ínfimas.

No han podido ser cultivados fuera de la célula, adaptados a una existencia parasitaria exclusivamente intracelular. Los parásitos, en general, viven más o menos a expensas del huésped; pero esta dependencia alcanza el grado máximo en el caso de los virus. Si ya las bacterias patógenas han perdido su capacidad para elaborar ciertas sustancias esenciales para su vida y tienen que valerse de su huésped para proporcionárselas, los virus van mucho más allá. Son unidades que han perdido su citoplasma, quedando reducidas a núcleos desnudos, y han adoptado el protoplasma de su huésped como suyo propio, pero conservando el poder de multiplicarse, que es función propiamente nuclear.

Quizás esta íntima dependencia del huésped sea la razón de su invulnerabilidad frente a quimioterápicos y antibióticos. Sólo

ciertos virus de mayor tamaño y otro grupo de gérmenes, las «rickettsias», que son formas de transición entre éstos y las bacterias, son ya sensibles a las sulfamidas y al cloranfenicol y tetraciclinas.

La primera publicación conocida sobre virus, aparecida en 1576, se refería a un jaspeado de los tulipanes, y, según Kenneth M. Smith, síntomas típicos de esa enfermedad están representados en las obras de los artistas holandeses de los tiempos de Rembrandt. La primera demostración científica de la existencia de los virus se debe al botánico ruso Ivanowsky, quien estudió una enfermedad del tabaco llamada mosaico debido al jaspeado que presentan las hojas. Extrajo savia de las plantas enfermas y descubrió que el filtrado de la misma, aunque transparente y libre de bacterias, reproducía la enfermedad cuando se ponía en contacto con hojas de plantas sanas. Este descubrimiento data de 1892, y pocos años más tarde demostraron Loeffler y Frosch que el agente causal de la fiebre aftosa del ganado podía atravesar filtros que no dejan pasar las bacterias.

Son incalculables los sufrimientos y pérdidas de vidas ocasionadas a la Humanidad por enfermedades debidas a virus, que puede decirse superan hoy a los originados por las bacterias. Además están las pérdidas económicas, porque aves, mamíferos y plantas sufren también el ataque de dichos gérmenes, dando lugar a epizootias como la fiebre aftosa, fiebre porcina, peste aviar, etc., y a pérdidas ocasionadas en las cosechas de patata, remolacha, algodón, etc. Peces e insectos son también atacados por virus, y hasta las bacterias mismas son destruidas por un agente que tiene muchas de las propiedades de los virus y ha sido llamado bacteriófago.

En cuanto a enfermedades humanas debidas a virus, he aquí una lista impresionante: catarro común, neumonía por virus, gripe, poliomiélitis, hepatitis aguda, viruela, sarampión, varicela parotiditis y fiebre amarilla, entre otras menos importantes. Ninguna de ellas tiene por hoy tratamiento específico, ni parece que se esté en camino de conseguirlo. Fracasados los antibióticos y quimioterápicos antibacterianos, se vuelve la atención hacia diversos grupos químicos que habían sido ya ensayados anteriormente e incluso estaban olvidados. Uno de ellos es el de las

acridinas, con el que tantos éxitos como antiséptico y hasta quimioterápico se pretendió haber conseguido durante la primera guerra mundial y años posteriores. En el año 46 se había demostrado su efecto en algunos bacteriófagos, y modernamente diversas nitroacridinas y cloroacridinas resultan activas sobre virus cultivados en el embrión de pollo. También el antipalúdico atebrina es activo contra varios virus patógenos. Pero prácticamente estas pruebas experimentales no han conducido todavía a resultados positivos en la clínica. Afortunadamente, la inmunización preventiva ha conseguido resultados más lisonjeros en algunos casos, y precisamente en tan graves afecciones como la fiebre amarilla, primero, y últimamente, también probable, en la poliomielititis.

Como conclusión, no puede extrañar que la Medicina de hoy exhiba triunfalmente tan señalados progresos preventivos y curativos y su alta contribución al bienestar de la Humanidad. Además de los conseguidos en el dominio de las infecciones, y aparte los de la cirugía y otras especialidades, hay también avances considerables en otros sectores, como los conseguidos en el conocimiento y resolución de los problemas de nutrición, bioquímica, vitaminas y fermentos, endocrinología y farmacoterapia de los disturbios de la regulación vegetativa, que han hecho posible la curación o alivio de trastornos nutritivos y carenciales como raquitismo, pelagra y anemia perniciosa; de enfermedades endocrinas como diabetes, trastornos tiroideos e insuficiencias adrenales; de enfermedades alérgicas, colagenopatías, disturbios neurovegetativos, afecciones tromboembólicas y hemopatías.

Es indudable que la Medicina actual debe todas estas realizaciones al trascendental desarrollo científico operado en la segunda mitad del siglo pasado, con la patología celular, investigación anatomopatológica, doctrina bacteriana y fisiología experimental. Pero, como dice Henry Dale, es en la primera mitad del siglo actual cuando se han recogido los beneficios directamente utilitarios, apreciándose un evidente desplazamiento de la Medicina hacia su objetivo inmediato de procurar la salud.

Así, hoy estamos de vuelta hacia un empirismo práctico que nos ha proporcionado remedios de dolencias de cuya etiología o patogenia sabemos poco o nada. Los ensayos masivos y la investigación estadística constituyen en estos casos el único criterio de eficacia de un remedio. No es que el hombre de ciencia haya dejado de plantearse las cuestiones del cómo y del porqué, sino que muchas de sus preguntas no han tenido contestación satisfactoria ni acaso puedan tenerla nunca, sin que ello exima a la Medicina de sus obligaciones específicas, aunque sus métodos estén tarados de cierto irracionalismo.

Por otra parte, ni las grandes realizaciones de la quimioterapia, aun concediendo se llegase a la erradicación de las infecciones, incluso de los virus, ni los ya logrados o que puedan conseguirse aún en otras ramas de la terapéutica, permiten esperar que la Medicina pueda llegar al total cumplimiento de su tarea. Su creciente eficacia ha traído, paradójicamente, nuevos problemas, cambiando la relativa distribución de los modos de enfermar. Claro es que nos referimos a los pueblos y estratos humanos de adelantado desarrollo, que son los que marcan la línea de tendencia. Por un lado, el hombre vive más y mejor; pero como aquella menesterosa raza encontrada por Gulliver, dotada del privilegio de inmortalidad, pero sujeta al decurso inexorable de la vejez, la Humanidad ve acrecentadas las consecuencias de una longevidad que ha motivado un considerable aumento de la patología propia del hombre maduro y del anciano. Arterioesclerosis, errores metabólicos y alteraciones endocrinas, neoplasias y procesos degenerativos e involutivos son los achaques que han sustituido a las pestilencias de otros tiempos y que serán objeto principalísimo—lo están siendo ya—de la investigación futura.

Además, aunque la Medicina siga su triunfal avance, queda un grupo de afecciones, de volumen creciente, que es inaccesible al progreso técnico. El aumento de las neurosis y de la patología psicosomática responde indudablemente, en buena parte, al estado global de cultura en el que, como dice Marco Merenciano, se inscribe el progreso técnico moderno. El incremento de aspiraciones y de necesidades materiales que impone al hombre el creciente nivel de la vida actual, es responsable de tantas angustias, ansiedades y conflictos, que no sólo se manifiestan en

la esfera de lo psíquico, sino que se proyectan además a lo somático en forma de neurosis orgánicas. La salud significa ya algo más que un no-estar-enfermo en sentido estricto, y la enfermedad puede ser expresión de una discordia en la persona y en el mundo. Tales tesis han sido aprobadas en un reciente Congreso médico internacional. Claro es que la técnica no es un mal intrínseco, y no es fatal que a una disminución de enfermedades en un sentido corresponda un aumento en el otro. Tarea nobilísima de la Medicina será, además de la atención hacia esta patología «personal», la contribución, dentro de sus propios límites, a la debida coordinación entre adelanto técnico y desarrollo espiritual.

que, aun concediendo se llegase a la extirpación de las
nes, incluso de los virus, ni los ya torcidos o que quedan conser-
guirán aún en otras formas de la terapéutica, permiten esperar que
la Medicina pueda llegar al total cumplimiento de su tarea. Su
estabilidad ética en estos parámetros, nuevos problemas,
combinando la relativa distribución de los modos de existencia,
Claro es que nos referimos a los pueblos y a estos humanos de
análisis de desarrollo, que son los que marcan la línea de ten-
dencia. Por un lado, el hombre vive más y mejor; pero como
pueda mantenerse más o menos por Guillot, de la del
privilegio de la humanidad, pero ante la debida flexibilidad de
la vida, la humanidad ve aumentadas las consecuencias de la
una tecnología que ha motivado un considerable aumento de la
patología propia del hombre moderno y del anciano, fatigoso,
con los errores metabólicos y anómalas conductas propias
y procesos degenerativos e involuntarios son los segundos por su
relación a las patologías de otros tiempos y que serán objeto
primario de la ciencia, y de la investigación futura.

Además, aunque la Medicina siga su habitual avance, queda
un grupo de enfermedades de evolución crónica, que se han debido
al progreso técnico. El aumento de las patologías y de la patología
psicosomática responde indudablemente, en buena parte, al es-
tado global de cultura en el que, como resultado del progreso
del avance el progreso técnico moderno. El incremento de la
acción y de necesidades múltiples que impone al hombre el
científico nivel de la vida actual, es responsable de tanta an-
gustia, ansiedad y conflictos, que no sólo

513521206



158 32132