

I

TRABAJOS ORIGINALES

SÍFILIS EXPERIMENTAL

POR EL DR. GERMÁN ANSCHÜTZ

Médico del Departamento Nacional de Higiene.

En los últimos seis años el capítulo de la sífilis experimental ha adquirido una nueva evolución y los conocimientos que hemos adquirido en este espacio de tiempo con el descubrimiento de la *spirochaeta pallida*, efectuado por Schaudinn y Hoffmann en el año 1905, y del suero diagnóstico de la sífilis por Wassermann, Bruck y Neisser en 1907, han hecho que esta rama de la microbiología sífilográfica nos haya hecho conocer tantos procedimientos nuevos que abren la vía para estudios ulteriores.

Sabemos que fueron Nicolle y Hamonic en el año 1902 y 1903 los que reanudaron los trabajos de Auzias y los primeros en esta última época que consiguieron transmitir la sífilis á monos inferiores, como ser macacus, rhesus y cynomolgus.

Vinieron luego, en el año 1903 las no menos importantes revelaciones de Metschnikoff y Roux sobre la transmisión de la sífilis á monos de gran talla, especialmente á chympancees, con su cortejo sintomático de manifestaciones típicas primarias y secundarias en su gama de eflorescencia, con reinoculación positiva del padecimiento á otros monos de la misma familia.

Le siguieron los experimentos de Lassar y Hoffmann en Berlín, de Finger, Lanasteiner, Krauss y Valk en Viena y las no menos célebres de A. Neisser de cuyas expediciones científicas á Batavia y de sus estudios experimentales en su clínica de Breslau, tantas nuevas revelaciones ha da-

do á la ciencia y especialmente en la aseveración de que también los monos inferiores como ser macacos, pavianos y cynocéfalos, si bien menos sensibles á la sífilis que los monos de gran talla, y casi exentos de manifestaciones secundarias, adquirirían sin embargo la sífilis, con la diferencia de que la toxina sífilítica en vez de revelarse por la piel, lo hacía generalizándose al interior del organismo, como ser al bazo, médula ósea y espinal, ganglios, testículos etc., afirmación que comprobó transmitiendo la enfermedad, por inoculación de dichos órganos, triturados á monos sanos.

En general los experimentadores trabajan con dos clases de monos que podríamos separarlos en dos grandes divisiones: 1º Monos de gran talla, antropomorfos más sensibles á la inoculación, que revelan manifestaciones reales y típicas de la sífilis, tanto primarias como del período secundario y lo son por orden decreciente:

- Chympancees
- Hylobatos ó Gibones
- Orangutanes
- Gorilas

2º Monos inferiores de pequeña talla menos sensibles á la inoculación, con lesión inicial no muy típica algo escamosa y un período secundario sin manifestaciones externas entre cuyos principales contamos con los:

- Cerkopitectos
- Cinocéfalos
- Semnopitectos
- Macacus cynomolgus
 - > nemestrinus
 - > sinicus
 - > rhesus

Pavianos

De estos dos grupos, Finger, ha constatado que son más receptivos los monos africanos que los nacidos en el Asia. Sin embargo hemos tenido ocasión de trabajar en la clínica de Neisser, constantemente y en gran escala, con macacus rhesus, que son de origen asiático y tanto Neisser, Pürckhaver y nosotros nos hemos dado cuenta de que esta clase de monos es una de las más adaptable y receptible á toda clase de experimentación sífilítica.

La transmisión de las sífilis humana al mono se hace por intermedio de jugos con contenido de spirochaetas pallidas, ya sea por trituración de glándulas y órganos de sífilíticos humanos adultos, como ser bazo, médula ósea, hígado, timo y también con jugo de chaneros duros, con leche y líquido cerebro espinal de los mismos y hasta con esperma según Landsteiner y Finger, pero no pudieron hasta

ahora constatar ni Neisser ni Hoffmann, con órganos sífilo-congénitos triturados ó con jugo de coriza sífilítico de los recién nacidos ó ya sea con los órganos y glándulas trituradas de los monos sífilíticos.

La inoculación con lesiones terciarias, gomosas, es sumamente difícil de obtener. Sin embargo, hay muchos experimentadores como Baermann, Halberstaedter, Finger, Landsteiner y otros que relatan casos de infección sífilítica á monos, usando como material de inoculación el jugo extraído del borde de las gomas. Hoffmann consiguió inocular positivamente á monos, adoptando material gomoso de un paciente cuya sífilis databa de 24 años atrás.

La lesión inicial aparece en los monos superiores, tan sensibles al contagio, en cualquier parte del organismo con tan sólo efectuar una pequeña incisión y depositar en ella material con *spirochaetas pallidas*.

En cambio en los monos inferiores la transmisión suele efectuarse más difícilmente, debiendo elegirse sitios determinados y rodearse de múltiples precauciones; la lesión inicial aparece tan sólo en ellos haciendo grandes y amplias incisiones lineares, cortando la epidermis de través, á veces al cejo á efecto de formar cavidades bolsaicas donde puede depositarse más fácilmente y permanecer más largo tiempo el material de inoculación y únicamente con todas estas precauciones resulta positiva la inoculación cuando se elige como sitio el borde suprarciliar. Sólo en casos excepcionales puede transmitirse un chancre duro al pene de los pavianos.

Se debe siempre hacer uso de la inoculación cutánea por escarificación, que es el método que hasta ahora ha dado resultados verdaderamente positivos, desechando en absoluto las demás vías, como ser, la subcutánea, intravenosa ó intraperitoneal, que son las que cuentan con mayor número de fracasos, á pesar de que Neisser cuenta con tres casos de inoculación subcutánea positiva en *macacus cynomelgus*. Por inoculación en testículos observaron también Neisser y Hoffmann casos positivos de transmisión.

La lesión inicial en el mono es igual á la del hombre en su constitución y naturaleza: hay presencia de *spirochaetas pallidas*, sus caracteres anatómo-patológicos son más ó menos idénticos, sus bordes son indurados y reinoculándolos á otros monos produce lesiones iniciales idénticas.

Su período de incubación varía entre 12 y 60 días. Aparece en el lugar de la inoculación entre las fechas fijadas y en forma de manchas rojas violáceas, con formación de nodulillos que al principio proeminan, luego, cuando llegan á alcanzar el tamaño de una arveja pequeña se ulceran, se-

gregando un líquido amarillento rojizo el que desecándose se conglera en forma de exudado.

Los bordes del chancro son cortantes, duros, uniformes y cuando se reúnen varios alcanzan á veces á formar ulceraciones muy extensas.

Al cabo de 21 días, la parte de la piel donde se ha inoculado el chancro comienza á cicatrizar y en su lugar queda una lesión esclerosa, más claramente observable en los monos superiores y aun en los cynocéfalos y cercopitēkos. En la clínica de Hoffmann tuvimos ocasión de observar la pérdida típica de la pigmentación local en el lugar cicatricial de la lesión inicial en un mono de color negro, un *Gerecebus fuliginosus*, llamando mucho la atención el lugar de la piel de color blanco, despigmentado, en contraste con el color negro del mono. La pérdida del pigmento cutáneo está en relación directa con la presencia del número de las *Spirochaetas Pallidas*, circunstancia esta que fué demostrada por Ehemann y Lipschütz.

Diez semanas después de la aparición de la lesión inicial, debuta, en los monos superiores el período secundario con su cortejo sintomático tal cual lo observaron en el hombre, aun cuando no con tanta intensidad como en éste. Sin embargo, los exantemas maculosos y papulosos son típicos, la psoriasis plantar, tanto del pie como de la mano no pueden despistar el diagnóstico, los condilomas planos y las placas mucosas no se diferencian de las que corrientemente observamos en el hombre.

En los monos inferiores el proceso es distinto. La lesión inicial no está típica como en la otra clase de monos, cicatriza más rápidamente y casi no se observa el período secundario, no hay eflorescencias. Con todo, están infectados, puesto que Neisser constató en la sangre de ellos la presencia de antígenos, hasta aun antes de la aparición de la lesión inicial. Los anticuerpos prolongan su estadía mucho tiempo después de la desaparición de la lesión chancrosa lo que se explica por la impregnación de la toxina sífilítica y por consiguiente la presencia de las *Spirochaetas Pallidas* en la sangre y en los órganos internos, como ser, médula espinal y bazo, lo que se comprueba reinoculando estos órganos triturados á otros monos sanos y consiguiéndose transmitir y hacer aparecer la lesión típica inicial.

En dichas lesiones iniciales existe siempre el *treponema pallida* y los primeros autores en constatarlo fueron Levaditi y Manonelian. No solamente se hallan presentes en los chancros, sino que también en las otras manifestaciones cutáneas de dichos animales y aun en los órganos internos como ser el bazo y hasta el de los monos más inferiores,

como el cynocephalus babuin, donde Zabolostny consiguió verlos por primera vez. La lesión inicial una vez cicatrizada conserva por largo tiempo viva la Spirochaeta Pallida.

Los últimos trabajos de Hoffmann, Löhe y Mulzer nos dan á conocer su procedimiento de inoculación testicular al mono, el que después de haber producido una orquitis específica dió lugar también, después de una incubación de 34 días, á la aparición de un chancro duro en el punto de la pared abdominal á través de la cual se había puncionado para alcanzar el testículo. Este mismo procedimiento de inoculación emplearon dichos experimentadores en conejos y observaron el mismo fenómeno, pero hay que hacer la salvedad que usaban para sus inoculaciones material sumamente virulento, extraído por succión con la campana vítrea de Bier y de Klappsche de chancro duro y pápulas húmedas de hombre.

Los experimentos de transmisión de la sífilis á monos se han continuado hasta alcanzar grandes perfeccionamientos y llegar á efectuarlos en serie, en modo que algunos autores como Finger y Landsteiner han hecho pasajes de sífilis á dichos animales hasta 41 ava reinoculación, habiendo dichos experimentadores efectuado las veinte primeras á igual número de Cynocéfalos Hamadrigas y las veintiuna últimas á Macacus Rhesus de distintas edades.

La sífilis de los monos en todas las infecciones hasta ahora conocidas adquiere un carácter sumamente benigno. Es leve y se curan generalmente en el espacio de cinco á ocho meses.

Este hecho lo demuestran los trabajos de Neisser, Krause, Finger y Landsteiner, quienes consiguieron reinocular á dichos animales una nueva sífilis en el espacio de tiempo anteriormente señalado, infección nueva que equivale á que los animales no estaban inmunizados por su primer ataque, es decir, habían desaparecido en ellos los anticuerpos, en una palabra, estaban curados.

La escuela francesa con Metschnikoff á la cabeza, basada en estas experiencias lleva aún más allá sus creencias y opina que la sífilis de pasaje á animales va adquiriendo cada vez más su carácter de benignidad hasta alcanzar á ser tan débil que algunos monos llegan á no adquirir la infección. Este hecho no ha podido ser constatado por Neisser ni por otros experimentadores como Queirat y Gancher.

La sangre de los monos, y especialmente la de los monos de gran talla, los antropoides, ha sido también utilizada para la reacción de Wassermann, Bruch y A. Neisser, es decir de la Komplementbindung, cuyo método lo he descrito en mi trabajo anterior sobre el «Suero-diagnóstico de la

sífilis», método que también se utiliza para las precipitinas, es decir, para diferenciar la albúmina humana de la de otros animales, una reacción específica, con excepción de la del mono que también su suero precipita la sangre humana aun cuando no con tanta intensidad como lo hace el mismo suero humano.

De las 46 clases de monos utilizados por Nutall en sus experiencias constató dicho autor, como lo he hecho notar en el párrafo anterior, que eran los monos de gran talla los que daban más clara y neta la reacción y hasta una solución del suero al 1°: 1.000.000.000. Bruck que ha hecho un estudio prolijo de su reacción en las distintas clases de monos hace notar que se pueden hacer diferencias biológicas entre las diferentes clases de sangre de mono con relación á la sangre humana y deduce que el Orangután se halla en relación biológica más íntima con la del hombre que la de estos mismos orangutanes con la clase de los macacos.

Después del mono, viene el conejo como animal más propicio para la experimentación sífilítica. Bertarelli fué el primero que consiguió transmitir la sífilis á esta clase de animales, inoculándolos en la córnea y cámara anterior del ojo, observando sus primeros efectos á los 69 días después; Hoffmann y Greef escarificaron la córnea y obtuvieron igual transmisión. Los trabajos de Scherber, Tormazerosky y Schucht, fueron aún más allá y llegaron á reinocular los conejos en serie para luego inocular dicha sífilis corneal al mono.

Mühlens en 1907 perfeccionó estos experimentos y llegó á observar un período más corto de la incubación corneal que el que observara Bertarelli, constatando que dicha keratitis intersticial puede ya aparecer á las cuatro semanas después de la inoculación. Simonelli hace referencia de un proceso de incubación aún más corto, pues observó que inoculando por trasplante córneas sífilíticas la infección se producía entre las 25 y 42 días.

Este proceso largo de la incubación corneal lo explican Levaditi y Jancanovich, por la dificultad que hallan las Spirochaetas Pallidas en aclimatarse en medio de dicho tejido donde son tan distintas sus nuevas condiciones de vida y nutrición, que las que hallan en otros tejidos irrigados hasta por vasos linfáticos y donde encuentran su medio más apropiado en contacto con las células vivientes, especialmente entre los epitelios y endotelios de los vasos linfáticos.

Hay que hacer notar que antes de producirse el entur-

biamento sintomático de la keratitis, existen ya las spirochaetas en gran cantidad, dándose á la multiplicación en forma lenta dado que les es sumamente difícil efectuarla en ese medio y tejido; la multiplicación que por los estudios de Prouvazek, sabemos se hace por las extremidades de donde se desprenden como filamentos caudales, va luego, cuando se produce la infiltración leucocitaria y el tejido se enriquece con células estrelladas y epitelesiales, haciéndose con más facilidad y abundantemente, penetrando las spirochaetas en el interior del protoplasma de dichas células y ahí en medio de los nódulos epiteliales se congregan en forma de ovillo, lo que se ve claramente cuando se observan los cortes al microscopio, después que se los ha impregnado con el nitrato de plata, según el método de Levaditi.

En un principio se creyó que el conejo sólo adquiriría la sífilis en el ojo, pero los hechos posteriores se produjeron de un modo distinto. Parodi y Hoffmann, consiguieron producir la inoculación en el testículo. Levaditi y Jamanovich obtuvieron la lesión inicial en la piel de la oreja y en la mucosa prepucial, inoculándolos con material de keratitis intersticial de otro conejo. En el prepucio del conejo el chancro aparece entre los 7^{avo} y 16^{avo} día, pero nas más netamente al 14^{avo}.

Cuando sólo se conocía la keratitis sífilítica de los conejos, se creía que dichos animales adquirirían tan sólo una sífilis local, pero los estudios de inoculación posteriores han demostrado que se trata de una sífilis generalizada, puesto que se han observado manifestaciones secundarias en la piel, y además porque del estudio anátomo — patológico de la lesión inicial se observa como en el hombre una fagocitosis linfocitaria perivascular y aun endovascular, lo que asegura y confirma la posibilidad de la generalización de la toxina por la vía sanguínea, según las ideas de Neisser, Schucht, Gronves y otros.

El perro y la cabra han sido utilizados también como animales de experimentación de la sífilis. En clínica de Lesser en Berlín tuvimos ocasión de observar las keratitis sífilíticas de dichos animales, producidas por inoculación con material de córneas sífilíticas de conejos y de jugos sífilíticos de hombres, idea debida á Hoffmann y Brüning.

Como se ve poseemos ya una serie de animales á los cuales podemos hacer la transmisión de la sífilis, pero hay que reconocer que es siempre el mono el animal que se presta más y mejor á la observación, por adquirir una sífilis, si bien más benigna, en cambio más semejante á la del hombre. Así es que los experimentadores se han de-

dicado más en analizar los fenómenos producidos en dichos animales.

Neisser, Finger, Metschnikoff, Landsteiner y Hoffmann son los que más han experimentado con monos. Neisser es el observador que marcha á la cabeza de dichos trabajos; en los años 1905, 1906 y 907 se trasladó á Batavia en compañía de Baermann, Halbstaedter, Bruck y Siebert y de sus dos expediciones científicas son muchos los nuevos rumbos que ha aportado con esos estudios, que luego completó y donde continúa aún en su clínica de Breslau en unión de algunos de los experimentadores anteriormente citados y de otros como Fürckhemer, Schucht, M. Stern y donde nos cupo la honra de trabajar en su compañía, distinción que agradecemos.

Si bien que de los trabajos de Neisser aun no se ha llegado á nada concluyente con respecto á la inmunización de la sífilis, no podemos dejar de consignar nuestra opinión con respecto á este tema. También en la sífilis á igual que en otras enfermedades infecciosas y de intoxicación, debemos distinguir las diferentes clases de inmunización que conocemos.

Ante todo tenemos la inmunización congénita, la resistencia natural de Buchner por la cual algunos individuos no adquieren la enfermedad á pesar de haberse expuesto repetidas veces al contagio. Nos referimos al hombre entre cuyas razas existen algunas con más predilección para dicho padecimiento, así como otras poseen en más alto grado el efecto de la inmunización natural.

Si pasamos ahora á la serie animal, á cualquier escala que tomemos por ejemplo, vemos producirse el mismo fenómeno que en los seres de la clase superior de Darwin. Empezaremos por los animales del primer peldaño, los monos, y de entre éstos los que más semejanza tienen con el ser humano, los chimpancés, orangutanes, gibones, gorilas, y vemos que ellos, según los últimos estudios de Metschnikoff y Roux, son los animales más receptibles á la infección sífilítica, con todos los cortejos sintomáticos, primarios y secundarios del padecimiento.

Sigamos luego con los monos inferiores, como pavianos, macacos, en aquellos que un principio se negaba la transmisión de la sífilis á causa de la ausencia de las manifestaciones cutáneas, circunstancia que Neisser desvirtuó aseverando y comprobando que también en ellos se producía el contagio, pero con la diferencia de que las toxinas iban directamente á obrar sobre los órganos internos, como ser la médula espinal, el bazo, hígado, médula ósea, lo que dicho autor en compañía de Bruck comprobó por medio de

la fijación complementaria y la transmisibilidad de la sífilis á otros monos, tanto antropoides como inferiores, á los cuales se les habían inoculado el trituramiento de los órganos que acabo de citar.

En los mismos monos, que también se prestan para adquirir el contagio sífilítico y de cuya experimentación se han deducido tantas consecuencias, existen algunos que son refractarios al contagio, y esto se explica también por la inmunización natural y es así como se comprende y explica el hecho de que algunos monos de Mestchniloff no adquieren el contagio con virus de pasaje de otros monos.

Cuando hablemos de la inmunización adquirida, veremos cuán palpable es en ellos la reinoculación en los casos de curación—en la mayor parte de las veces natural, quizá quien por antiproductos, antitoxinas, lisinas ó aglutininas—puesto que esos animales adquieren una nueva sífilis después de haber tomado la primera y manifestar al que readquieren el padecimiento queremos decir que en el organismo del animal no existían ya más anticuerpos, que habrá ausencia de spirochaetas productoras de antígenos. No existiendo más anticuerpos por ausencia de spirochaetas, la inmunización adquirida ha desaparecido y el animal se encuentra de nuevo en condiciones especiales para adquirir otra vez el padecimiento. De cómo se halla su sangre y en qué condiciones de defensa su suero, no podemos aún aseverar, ni tampoco si las spirochaetas se desarrollan con más dificultad en esta clase de organismos que en la de los animales que no habían adquirido la infección, que eran vírgenes al padecimiento.

Tampoco podemos afirmar si es que las spirochaetas producen una ectoxina ó endotoxina, pero lo más probable es que sea lo primero, puesto que observamos en la infección sífilítica la gama de las alteraciones producidas, tanto sobre los vasos como sobre los nervios con sus alteraciones vasomotoras, parálisis, variaciones de temperatura, etc., etc., y se constata que esas alteraciones van aumentando progresivamente á medida que se multiplican las spirochaetas que á su vez aumentan en producción de toxina. Esta toxina parece ser soluble en el agua, por sus efectos rápidos de generalización, pero cuya constitución química desgraciadamente no conocemos aún, así como nos hallamos todavía á obscuras con relación al proceso bio-químico que sabemos es influenciado de una manera tan activa por la presencia del mercurio.

Esta inmunización natural del hombre y del mono que acabamos de describir, la observamos también en los otros animales que se prestan para la experimentación de la sí-

filis; así vemos, con cuanta dificultad se hace á veces la transmisión á la córnea de los conejos, cabras y perros.

Estos fenómenos son fácilmente explicables si recordamos algunas experiencias de inmunización que hemos seguido en los laboratorios, como ser la resistencia natural de todos los animales para el sarampión y la escarlatina á igual que el hombre es refractario á la peste de los bovinos, los perros contra el carbunco y la erisipela de los chanchos, las gallinas contra el tétano y los caballos á la tuberculosis.

Si llevamos más adelante esta investigación de detalle vemos que ciertas condiciones climatéricas influyen esta resistencia natural, lo mismo que otras de orden moral, personal, edad, raza y hasta de tensión nerviosa, las que obran primeramente por excitación y luego por depresión. Así vemos que se prestan mejor para la experimentación animal de la viruela y del carbunco ciertas clases de carneros que otros, por ejemplo, los nuestros mejor que los africanos. Que para continuar con la experimentación en serie del carbunco se presta mejor el pichón que no la paloma, cuya última pierde su refractibilidad contra este padecimiento sino se la alimenta por algún tiempo.

Si seguimos en este orden de ideas con el carbunco que es una de las enfermedades de experimentación animal más concluyentes y completas, vemos que las ranas refractarias á este padecimiento, pierden esta propiedad si se las coloca por un tiempo en un baño á 35 C. y que las palomas y gallinas tan refractarias al estado normal adquieren la infección si se les hace bajar la temperatura corporal por medio de baños fríos, los que las gallinas y ratas á las cuales se las ha desplumado y rapado totalmente.

Conocemos también en los animales aquellos que nacen con una resistencia natural para ciertas toxinas, así por ejemplo, de los célebres experimentos del veneno de las víboras sabemos que los chanchos y jabalíes son perfecta pero no absolutamente refractarios á él; que las gallinas, tortugas y el aligator son contra la toxina tetánica, las ratas contra la toxina diftérica, los escorpiones contra su propio veneno.

Sin ya detenernos más en los animales y pasando un momento al hombre, vemos que la inmunización natural en él, existente para la neumonía y pleuresía la pierde si se presta á descensos rápidos y bruscos de temperatura. Más aun, conocemos las perniciosas influencias del tabaco y sobre todo del alcohol, lo mismo que la inanición y de algunos padecimientos preexistentes, como la diábetes, sobre la resistencia natural que esta clase de individuos sean los prime-

ros en ser afectados en caso de epidemias. Sin ir más lejos y llegando á los fenómenos producidos por la tensión nerviosa, vemos las funestas consecuencias de la excitación, del medio en ciertas epidemias de fiebre amarilla como hemos tenido ocasión de observarlo en Río de Janeiro.

La resistencia natural inmunizaría para algunas enfermedades infecciosas de que hemos hablado anteriormente, de entre las cuales si la sífilis cuenta con menor número de probabilidades se debe indudablemente á la reunión de numerosos factores que en conjunto vienen á contribuir para hacer real esta defensa. Ante todo tenemos la dificultad de las puertas de entrada, defendidas de las causas exteriores por la piel con su epidermis resistente, la nariz con sus pelos y glándulas mucosas, las que por intermedio de sus secreciones arrojan al exterior los microorganismos que hubieran tratado de franquear esta barreras naturales, la boca con la saliva y sus numerosas glándulas de defensa entre las cuales sobresalen las amígdalas y si el organismo hubiese burlado esta vigilancia hallarían su poderoso enemigo en el ácido clorhídrico del jugo gástrico que no solamente mata bacilos y destruye toxinas sino que llega á veces á hacerlo con los esporos. Luego para complementar tenemos el tratus intestinal poderosamente armado con su epitelio de defensa el cual solamente estando desprovisto de él, á igual que una superficie horadada de la piel, puede permitir el ingreso de los microorganismos diversos al torrente circulatorio.

Una vez llegados éstos á la sangre, es donde encuentran la mayor parte de ellos un medio propicio de desarrollo, no muy factibles en un principio para las spirochaetas pallidas, dado que en sus primeros pasos de invasión hallan su reproducción sumamente dificultada y también para algunos otros que hallan allí también factores de resistencia.

La teoría de la fagocitosis de Metschnikoff, fué la que en un principio nos explicaba, por el fenómeno de la chemotaxis positiva, esta función destructiva, fenómeno que era directamente coadyuvado por las dos clases de leucocitos, los macro y micrófagos, de entre los cuales los últimos eran los que desempeñaban el rol principal de esta lucha, puesto que de entre éstos eran los leucocitos polinucleares los que emigran por todo el torrente circulatorio para ir á atrapar á los microorganismos y digerirlos en su interior por un proceso físico-químico que produce la cytasa, un fermento soluble. Estos micrófagos de Metschnikoff venían á representar los centinelas de avanzada, el ejército activo, mientras que los macrófagos representa-

dos por los grandes leucocitos mononucleares, las células de la pulpa del bazo, de la médula espinal, la de los ganglios linfáticos, del endotelio y del tejido conjuntivo, sólo desempeñaban el rol pasivo de defensa de los tejidos.

Como ya lo hice notar en mi publicación anterior sobre el suero diagnóstico de la sífilis fué Buchner con su alexina quien puso primeramente en conmoción la teoría de la fagocitosis de Metshnikoff, Fodor, Nutall y Buchner hallaron y demostraron in vitro que la acción bactericida de la sangre no se hallaba en los corpúsculos celulares de la sangre, sino tan sólo en su suero. Esta alexina de Buchner, substancia sensibilatriz de Bordet ó cytassa de Metschnikoff, es la que ejerce el rol preponderante bactericida, pero que no es admitida por el último de los bacteriólogos el que refuta las experiencias de Buchner, diciendo que esa substancia contenida en el suero de la sangre no era más que un producto de desagregación de los glóbulos blancos, que se mantenía en el interior de los leucocitos durante la circulación sanguínea, pero que una vez extraída la sangre del torrente circulatorio aquellos se transformaban en ese producto cytásico por el fenómeno de la fagolisis.

La alexina de Buchner, es una substancia termolabil, hemolítica, puesto que se destruye cuando se la calienta arriba de 60° ó durante media hora, perdiendo por lo tanto sus propiedades bactericidas y no tan sólo pierde esta propiedad, sino que ese suero ó sangre es un excelente medio de cultivo de los microorganismos que antes hallaban en él su destrucción.

El contenido de las alexinas en los diferentes organismos es distinta y varía según las numerosas y distintas clases de animales y también según la enfermedad en la que tienen que actuar sus productos bacteriolíticos.

A los experimentos de Fodor, Nutall y Buchner siguieron los no menos importantes de Schneider, Gruber y Futaki. El primero constató que si á los leucocitos de la sangre se les hacía actuar una solución acuosa de suero inactivado durante 15 minutos, se conseguía extraer una substancia termoestabil, no hemolítica, poderosamente bactericida, que solamente era un producto secretorio de los leucocitos, puesto que éstos no perdían por esta circunstancia sus propiedades de atrapar los microorganismos.

Este producto llamado leukina, otra substancia extraída de los hematoblastos de Hayem, pueden ser obtenidos del suero de sangre inactivada. La plakina posee una propiedad electiva de destrucción para los bacilos del carbunco y se ha conseguido comprobar que la plakina extraída de

dos centímetros de cúbicos de sangre alcanza á destruir hasta 12.000.000 microorganismos de dicho padecimiento.

En la sífilis, tanto de los animales, como en la del hombre se conoce, en este último desde hace mucho tiempo, una inmunización adquirida por haber ya actuado el padecimiento, pero desgraciadamente no conocemos hasta ahora una artificial ó pasiva, de todos los trabajos de Neisser. En los animales conocemos la inmunización adquirida en los casos de peste, de viruela de los ovinos, cólera de los gallináceos y otros; en el hombre para el sarampión, viruela, escarlatina, etc., y aun como decíamos para la misma sífilis.

Esta inmunización para la sífilis en realidad no es más que una toxemia latente, cuya virulencia se va debilitando cada vez más debido á factores múltiples y entrecuyos principales podemos contar á la idiosincrasia, razas, anomalías constitucionales, nutrición y modo de vida de las personas. La sífilis desde años atrás, quizá por sífilización de las razas ha ido disminuyendo en toxicidad y malignidad.

Mestschnikoff, asegura que la sífilis en los animales se va cada vez más debilitando á medida que aumenta el número de los pasajes de virus, sobretodo en los monos inferiores, cuya sangre no es tan tóxica por hallarse el virus impregnando el bazo y la médula ósea, lo que fué demostrado por este experimentador con la inmunización de chimpancés por inoculación de virus de macacus sinicos.

La debilitación del virus sífilítico por pasajes á través de monos rhesus es eficaz para los monos de la misma familia pero no para chimpances los que adquieren la infección si no se los inocula con sangre de aquéllos.

Otros de los virus de pasaje empleados por Metschnikoff para adquirir un suero debilitado, es inoculando primeramente, á chimpancés, de aquí á macacus sinicus y del suero de éstos á seres humanos. Inoculando así un hombre de 79 años, que se prestó voluntariamente á la experiencia, sólo observaron en él la aparición de pequeñas pápulas en el lugar de la inoculación sin presentación de fenómenos generales.

Para confirmar estas experiencias habría que efectuar otra serie de pruebas complementarias, coadyuvándolas con otros procedimientos de inmunización por debilitamiento, física ó químicamente. Así por ejemplo sabemos que los virus se destruyen por los siguientes modos de obrar.

- 1° Desecamiento.
- 2° 3 horas á 4° C.
- 3° 20 horas en heladera.
- 4° 1/2 hora á 48° C.
- 5° á 51° C.

6° 20 minutos con la lámpara de Uvioll actuando á 20 centímetros de distancia.

7° Rayos Rontgen, 10 minutos de duración á 10 centímetro del tubo.

8° Glicerina neutra durante 6 días.

9° Glicerina 1 parte y 10 partes de solución fisiológica de cloruro de sodio.

10° Virus y glicerina neutra á partes iguales durante 24 horas á 33° C.

11° 3 horas en solución fisiológica de cloruro de sodio.

12° Mezclando virus y extracto acuoso salino de órganos sífilo-congénitos.

13° Mezclando virus de mono con citrato de potasio.

El virus queda latente durante una hora en:

1°. Suero de caballos.

2°. » » ovino.

3°. » » conejo.

4°. » humano á la luz.

5°. Solución débil de quinina.

6°. Solución de eritrocina al 1 por % á la luz y por 3 horas á la obscuridad.

7°. En la solución de adrenalina al 1 por 10.000 queda latente por diez minutos y por 3 semanas á la obscuridad en jugo de órganos.

En los casos de sífilis terciaria, es donde podemos darnos cuenta del debilitamiento del virus sífilítico, puesto que no se trata más que de una toxemia latente demostrado por la adquisición de chaneros duros en el pene de sífilíticos terciarios, locales, sin ser precedidos de ningún modo de síntomas secundarios típicos y si lo eran sólo lo presentaban de una manera fugaz desapareciendo siempre de una manera espontánea.

Una vez curada la sífilis, es decir, cuando han desaparecido del organismo enfermo todos los anticuerpos producidos por los antígenos excitados por la presencia de las spirochaetas palidas, en una palabra estando el organismo indemne del protozooario, es cuando se puede adquirir un nueva lesión inicial con su cortejo de síntomas secundarios, pero siempre más benignos.

Este fenómeno lo vemos á las claras en la experimentación animal de los monos. Si bien no podemos aún hablar de una sífilis gomosa en ellos es decir, de un período terciario, para adquirir padecimientos de carácter benigno podemos bacteriológicamente asegurar por la fijación complementaria de la sífilis al pasar por el mono sufre un debilitamiento en la toxicidad de su virus, hasta llegar á perderla completamente, lo que puede observarse claramente.

te cuando se sacrifican los monos inoculados á los seis meses, cuyos órganos internos son perfectamente inocuos á una inoculación.

Tres de los fenómenos que aceleran el proceso de la sífilis en los monos, es la adquisición de ciertas enfermedades, como por ejemplo la disenteria, la que obra á su vez destruyendo las spirochaetas pallida, lo que se comprueba porque inoculados los órganos de dichos monos á otros monos la reinoculación quedaba negativa, mientras que los monos testigos, gibones, daban positivamente la reacción con sus mismos órganos internos.

Los orangutanes transmiten también su sífilis á otros monos por sus órganos internos triturados, en cambio, con los chimpancés no se ha observado este fenómeno siempre que no se inocula á los de la misma familia.

En los monos inferiores se observan más casos positivos de inoculación, cuando se la transmite de chanero á chanero, que cuando se hace uso del virus de pasaje, es decir con jugo de órganos internos triturados, lo que nos conduce á sostener que en esta clase de monos tenemos uno de los animales en cuyo organismo el virus sífilítico se debilita considerablemente, pero con este hecho raro, sin precedentes, este virus de pasaje de los monos inferiores, da lesiones iniciales típicas en monos superiores, especialmente á orangutanes.

Todos estos fenómenos que se observan en los monos de una inmunización parcial son sumamente difíciles de explicar; sin embargo tenemos que hacerlo, por la reunión de todos los factores que concurren á efectuarlo, la resistencia natural, la alexina, leukina, plastina, las opsoninas preparando los microorganismos para ser fagocitados por intermedio de la excitación de los glóbulos blancos que se traduce por una hiperleucocitosis, los productos específicos de resistencia que vienen á representar las antitoxinas en las enfermedades tóxicas y en las bacteriales la lisina, anti-agresmas, aglutinina y precipitina y finalmente los anticuerpos originados por determinados antígenos.

Podemos por diversos procedimientos aumentar ó elevar artificialmente todos estos factores que acabo de enunciar, pero especialmente la resistencia natural, y así vemos que Landerer obtiene una hiperleucocitosis y aumento de aglutininas en la tuberculosis por medio de inyecciones de ácido cinámico, bálsamo del Perú y hetal; Deycker una elevación de la hiperleucocitosis producido por el Nuastín en sus casos de lepra si á esta inyección se le agrega una solución aceitosa de clorhidrato de Benzol; en la neumococcia del conejo conseguimos el mismo fenómeno si les inyecta-

mos espermína, pilocarpina ó nucleína, á igual que en el carbunco con inyecciones de culturas muertas de coccus de la erisipela, de bacilos prodigiosus y pyocaneus. La misma hiperleucocitosis la producimos artificialmente inyectando solución fisiológica de cloruro de sodio ó suero sanguíneo en los casos de afecciones abdominales, obteniendo por intermedio del cloruro de sodio una alcalinización de la sangre que eleva el poder de la resistencia, especialmente cuando se trata de infecciones producidas por el bacilo del carbunco.

El mismo fenómeno se observa hiperemizando artificialmente una determinada región del organismo.

La vacunación es otro de los procedimientos que poseemos eficaces en esta lucha contra las infecciones. Por intermedio de ella, lo mismo que por la inmunización activa por pasaje de una enfermedad conseguimos preparar de tal manera las células del organismo que reaccionan más fácilmente á la excitación tóxica, produciendo gran cantidad de antitoxinas, ó ya obrando por intermedio de las que restaron del padecimiento anterior impregnada á todas las células del organismo. Este fenómeno se observa más rápidamente cuando se hace la inyección de un suero curativo ó profiláctico.

Si recordamos los diversos procedimientos que se siguen en la inmunización activa vemos que las primeras ideas sobre ella las tuvo Jenner el que perfeccionó la variolización que ya se conocía desde el año 1724. Ferrán le siguió con las inyecciones de culturas vivas de bacilos coma contra el cólera, procedimiento modificado por Pfeiffer, el que hace uso de inyecciones con culturas muertas de los mismos microorganismos.

Las inyecciones de bilis de animales muertos de peste se utilizan para preservar de dicha enfermedad á los otros animales. La de microorganismos extraídos del pulmón de animales muertos de infección pulmonar é inyectados en el tejido subcutáneo de la cola de los animales vivos coloca á éstos en situación de resistir el mismo padecimiento. Las infecciones de los animales originada por el pirosooma bigeminum y otros protozoarios que producen el padecimiento conocido por fiebre de Texas y fiebre de las costas en los bovinos son contrarrestadas por inyecciones de suero de los animales que han sobrevivido al mismo padecimiento.

Para contar con dicho principio de inmunización en la sífilis debemos inyectar antígenos extraídos de la trituration de lesiones iniciales, condilomas planos y órganos internos y sífilicogénitos en solución fisiológica de cloruro de sodio al 0,85 por % con solución de ácido fénico al 0,5.

por $\frac{1}{4}$ en la proporción de 1 de los primeros por 4 de los últimos, luego se agita la mezcla durante 24 horas. Desgraciadamente este principio de inmunización activa no le ha dado á Neisser hasta ahora un efecto positivo en los monos quienes adquirirían la sífilis á pesar de su estado preparatorio.

Lo mismo puede decirse de la inmunización pasiva, inyectando suero de sífilíticos, tanto de monos como humanos y aun á dosis enormes como lo hacíamos en la clínica de Neisser, lo que explicaba éste por la insuficiencia de anticuerpos capaces de neutralizar el virus. Igual cosa sucede con el suero de pasaje aun hasta del 41 *avo* mono que no previene la sífilis, lo contrario de lo que sucede con otras experiencias animales, tal como sucede con el suero de perro stafilococcizado que cura la stafilococcia de otros animales como la vaca, etc., el suero de caballos difterizados y tetanizados, contra la difteria y tétano de los mismos y de la especie humana.

Un capítulo vasto queda abierto á la experimentación química biológica cuyos principios fundamentales se reducen á debilitar al virus de pasaje y á aumentar el número de los anticuerpos por medio de preparaciones químicas. Como no se ha arribado aún á nada concluyente al respecto y respetando la primicia que sobre ella tiene nuestro Jefe y maestro el Profesor Geheim Rath A. Neisser, nos limitamos sólo á enunciar el principio sin entrar á detallar las diversas experiencias que tuvimos ocasión de observar.
