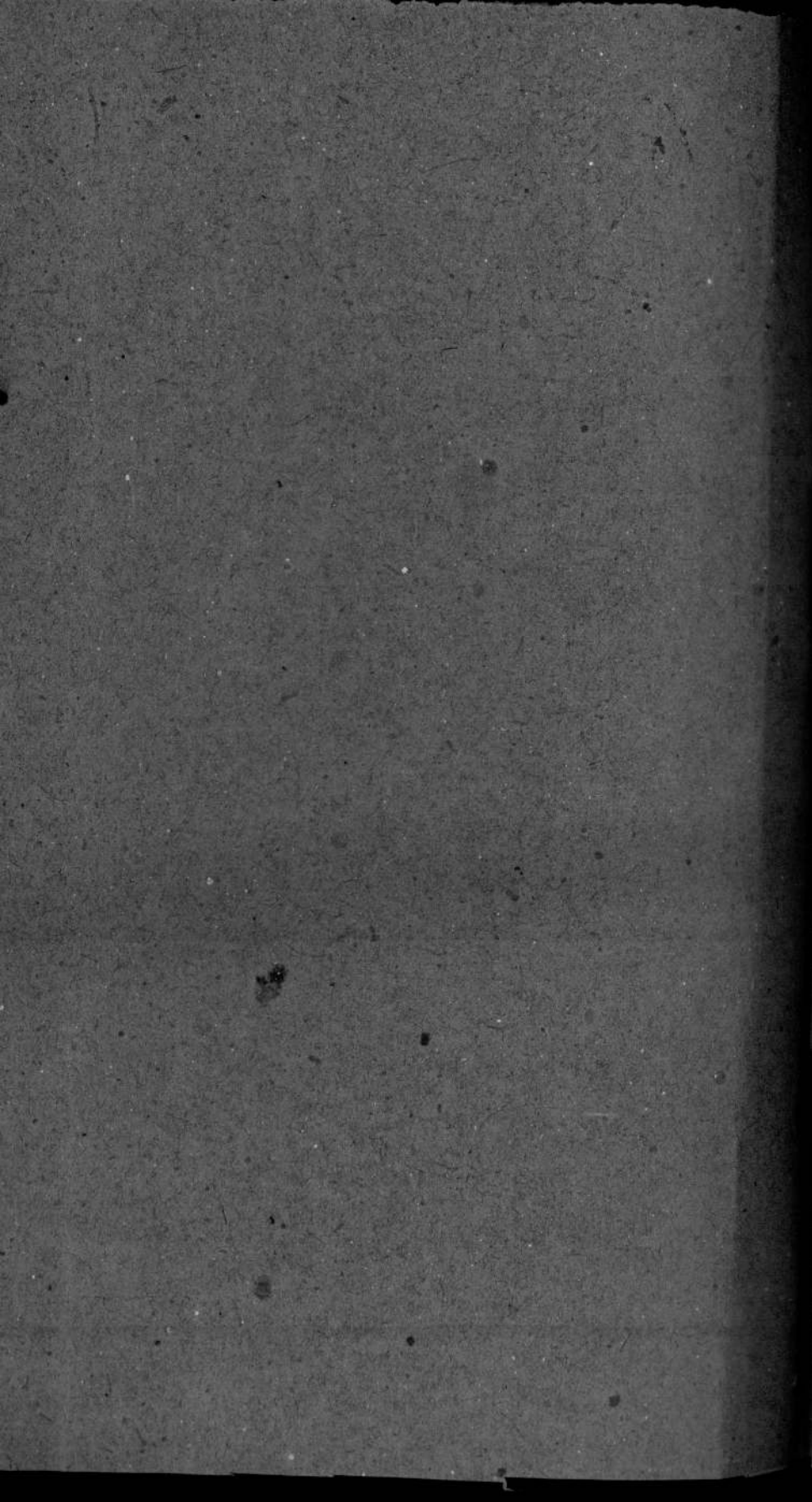


BIBLIOTECA
LANCISIANA







FUNDAMENTOS RACIONALES DEL MÉTODO PASTEURIANO

CONTRA LA RABIA Y EXPLICACIÓN DE LOS FRACASOS OCURRIDOS.

POR EL DR. FERRÁN.

Desde el momento en que las estadísticas siguen mostrándose favorables á las inoculaciones anti-rábicas, es supérfluo empeñarse en demostrar, con más elocuencia que lo hacen los números, la verdad del procedimiento; por esto, en vez de insistir sobre ello, llevaremos nuestro empeño á conciliar con la ciencia hechos que muchos creen en oposición con la misma.

Sentemos premisas. Como base la más aceptable en el terreno de la hipótesis, hay que admitir que la actividad del virus rábico está vinculada en un sér vivo, puesto que es inoculable en serie indefinida (1). Este sér vivo es un microbio, que, como todos, puede obrar ó por acción mecánica ó bien por acción química. Si se acepta lo primero, será lógico admitir que su proliferación engendre en los centros nerviosos un proceso irritativo que ocasiona interrupciones de circuito en las corrientes cerebro-medulares; si se acepta lo segundo, el proceso patológico de la rabia consistirá en una intoxicación especial. Racionalmente pueden admitirse ambas intervenciones; pero todo induce á creer que á una acción de índole puramente química es debido el conjunto de síntomas de esta enfermedad; de lo contrario, quedarían inexplicables multitud de hechos que de otro modo tienen satisfactoria explicación. Admitamos, pues, una acción química en el micrófito de la rabia, y convenidos en esto, no parece forzado aceptar que esta enfermedad es una intoxicación específica como lo son todos los envenenamientos.

Recordemos la ley biológica de carácter absoluto, según la cual todo sér se inutiliza más ó menos rápidamente el medio en que vive, y que las células, lo mismo las federadas que las autónomas, son reactivos fisiológicos que revelan, por medio de una exuberante vegetación ó por una

(1) Se ha dicho que este virus cultivado en animales, por medio de inoculaciones en serie, agota pronto su actividad, por lo que no es posible proseguir la serie más allá del cuarto término. Sirve de base á esta afirmación el resultado de dos experimentos defectuosos: en cambio la que sostiene la inoculabilidad del virus rábico en serie indefinida se apoya en centenares de pruebas. Además sólo la última afirmación está en armonía con las leyes de adaptabilidad que el estudio de todos los seres ha permitido formular: sabido es que todos, una vez adaptados en un medio, van adquiriendo, hasta alcanzar cierto límite, mayores condiciones de vida; de modo que es siempre la primera generación la que tiene que salvar mayor suma de peligros de aclimatación; vencidos éstos, la adaptabilidad de las generaciones siguientes es cada vez mayor y como tratándose de microbios patógenos, adaptabilidad y virulencia vienen á ser una misma cosa, por eso el virus de la rabia, en vez de extinguirse, crece con las inoculaciones sucesivas como lo hacen todos los virus.



vegetación raquílica y hasta por la muerte, aquellas modificaciones mesológicas útiles ó nocivas, al parecer tan insignificantes, que nuestros reactivos más sensibles fueran impotentes para descubrir. Véanse en comprobación de esto los estudios de Raulín sobre el *Aspergillus* y los de Cornevin sobre la roseola de los cerdos.

La rapidez y seguridad de éxito en la colonización de un medio depende del número de colonizantes ó de la suma de energía de que dispongan éstos para vencer la resistencia que les oponga aquí; el número, pues, la fecundidad, la energía individual y el valor de la resistencia del medio constituirán las variables que no deben olvidarse para ver claro en estos, al parecer, inabordables problemas. La adaptabilidad de un ser cualquiera en un medio queda tanto más favorecida cuanto mayor sea su número, su energía y su fecundidad, y menores las resistencias del medio. La fórmula $A = \frac{N \times E \times F}{R}$ (1) dará perfectamente el valor relativo de estas cualidades con respecto á A.

En los procesos infectivos, las energías puestas en acción (2) por los colonos son puramente químicas; las energías físicas intervienen sólo á título de auxiliares; no obstante, la colonización obedece perfectamente á la fórmula sentada hasta el punto que, cuando por el escaso valor de E, de F ó de N, la colonización se hace imposible, basta aumentar el valor del numerador, aumentando el de uno cualquiera de los términos, el de N por ejemplo, para que la adaptación se cumpla sin necesidad de que reduzcamos el valor de R; lo mismo sucede cuando la adaptación no tiene lugar á causa de tener el divisor un valor máximo: entonces también se determina fácilmente la colonización aumentando el valor de E, de F ó de N. En términos más concretos: cuando un microfito, por lo atenuado, no puede adaptarse y determinar una intoxicación mortal, basta inocularlo á mayor dosis, y entonces se produce más fácilmente la adaptación y con ella la muerte.— Cuando la adaptación no se determina por causa de una inmunidad natural ó artificial (aumento del valor de R), se consigue también vencer esta inmunidad aumentando el número de microbios atenuados, ó el valor de E y de F.

Así, pues, la virulencia jamás es independiente de la cantidad como muchos se figuran; y tanto es así, que en la dilución de un virus, en un líquido inerte, consiste uno de los procedimientos de atenuación. Al contrario de lo que parece, la muerte por una intoxicación de este género sólo tiene lugar, como en todas las intoxicaciones, cuando ha obrado una cantidad constante de veneno para un peso dado de animal: aunque los procesos infectivos pueden iniciarse por un solo germen cuando el valor de R es poco, ó el de E y de F es crecido, la muerte sobreviene tan sólo después que este germen ha vegetado en cantidad suficiente para dar la cantidad de veneno necesaria para ocasionarla; así, pues, la virulencia de un proceso infectivo será función, entre otras cosas, del grado de adaptabilidad del microfito y del peso del individuo, suponiendo constante el

(1) A, adaptabilidad; N, número de colonos; E, energía individual ó poder toxígeno de los mismos; F, su fecundidad; R, resistencia del medio.

(2) Para el más completo conocimiento de esta teoría véase la obra que sobre la *Inoculación preventiva contra el cólera* acabamos de publicar.

valor de R. La ley de que la muerte corresponde á una cantidad determinada de veneno para otra de peso del animal, se cumple en estas intoxicaciones, por más que la exigua cantidad de materia que inicia el proceso induzca á admitir lo contrario.

Disfrutando los individuos del grado de resistencia propio y normal de la especie, si el micrófito pudiese en todos los casos gozar de un máximo de adaptabilidad, la dosis de tóxico que resultare de la cantidad de hongo venenoso producida estaría muy por encima de la dosis mínima mortal, y en este caso, como se habría originado más cantidad de veneno que la necesaria para matar, aun cuando aumentáramos el valor de R, no por eso dejaría de morir el individuo, mientras este aumento no fuese tan grande que relativamente al mismo quedase la cantidad de tóxico reducida á tal expresión que no equivaliese á la dosis mínima mortal.

Todo esto no son meras conjeturas teóricas. Puede comprobarse experimentalmente con varios micrófitos virulentos de los que nos son más conocidos.

Sentados estos precedentes, veamos si nos dan la clave de la fisiología patológica de la rabia, de su profilaxis y de los casos en que ésta ha resultado estéril. La baba rábica contiene un micrófito que se cultiva en el tejido nervioso; el cultivo marcha muy lentamente hacia los centros medular y encefálico por medio de los nervios; una vez allí, se reproduce en cantidad tan considerable que sobreviene la intoxicación y la muerte. La marcha progresiva y lenta del cultivo del micrófito se comprueba ensayando sucesivamente la virulencia de porciones medulares cada vez más distantes del punto de inoculación en una serie de animales de igual especie é inoculados á un tiempo en el mismo punto y con igual cantidad de virus. De este modo se ve que las primeras porciones que se vuelven virulentas son las más próximas al punto de la inoculación y luego por orden las más distantes.

Los nervios no parecen constituir la única vía que conduce al micrófito desde la herida á los centros de cultivo que le son predilectos; pues aun cuando son algo discutibles los experimentos con que se ha demostrado, parece ser que su inyección intravenosa también es capaz de determinar la rabia.

Si, pues, esta enfermedad es una intoxicación de origen fito-parasitario, estarán su evolución y profilaxis sujetas á las leyes comunes que lo están respecto á todos los procesos infectivos, de todas las intoxicaciones y profilaxis.

El micrófito, obediendo á la ley biológica enunciada, tenderá á inutilizarse el medio ó, lo que es igual, creará en éste resistencias más ó menos grandes y estables que constituyan una valla contra una segunda colonización.

Para el micrófito, estas modificaciones del medio pueden indudablemente ser de la naturaleza de aquellas que, á pesar de escapar á nuestros groseros medios de análisis, sean fácilmente reveladas por los obstáculos químicos que oponen á su nutrición. Se dirá que estas resistencias también se las crea el mismo, cuando lenta y progresivamente vegeta á lo largo del conductor nervioso y que, no obstante, la marcha invasora del cultivo no se detiene á pesar de todo. Esto es cierto, pero hay que advertir

que entonces cada nueva generación nace ya con una mayor dosis de hábito heredado para vivir en medio de condiciones desfavorables, que de buenas á primeras no hubiera podido vencer.

Esto puede también comprobarse experimentalmente con otros microfitos: él del *rouget*, por ejemplo, no vegeta en caldo viejo; no obstante, si se le educa, cultivándole en serie, primero en caldo recién preparado y luego en otros caldos cada vez más viejos, el cultivo en éstos marcha tan vigoroso como en los primeros: no es, pues, igualmente fácil vencer de un golpe resistencias insólitas que vencerlas poco á poco habituándose á ellas previamente. Los obstáculos naturales que el organismo oponga á una rápida colonización son siempre de igual valor en los organismos normales, pero recordando que la adaptabilidad es función de otras variables que dependen del microbio, tales como su número y virulencia, que suponemos vinculados en la cantidad de energía química y de fecundidad que posee, resulta de aquí que cuanto mayor sea el valor de estas variables tanto más fácil será su acomodación en el medio vivo. Un ejemplo vulgar en los dominios de la ciencia hará todo esto más comprensible.

Es sabido que á una sustancia no alterada, pero que sea putrescible, le basta una pequeña dosis de un antiséptico para que lar á salvo de la acción de los microfitos, pero que cuando la alteración ha comenzado, entonces, para detener sus progresos, son necesarias dosis relativamente considerables de preservador.

La explicación es clara: los microfitos, para nutrirse de un medio, lo modifican previamente con sustancias digestivas especiales que ellos elaboran; el valor del trabajo químico efectuado por tales sustancias es función de la cantidad de las mismas y del tiempo durante el cual obran (1). Como la alteración de un medio suele comenzar por la acción de un muy limitado número de gérmenes que accidentalmente caen ó están contenidos en su masa, resulta que hasta con que el medio contenga una pequeña cantidad de un principio capaz de neutralizar la todavía más pequeña cantidad de materiales de ataque contenida en aquellos seres microscópicos para que la infección no comience. Así se comprende que, si la infección empezara por una dosis masiva de gérmenes, habría que aumentar extraordinariamente la cantidad de modificación pre-establecida con los antisépticos para detener ó oponerse á la infección; por eso en toda infección comenzada, cuanto más avanzada esté, mayor dosis de modificación se requiere para oponerse ó para detener sus progresos.

Véase, pues, como constantemente la cantidad y el tiempo, según expresa la fórmula de Duclaux, juegan el principal papel en todos estos fenómenos de la adaptabilidad de los microbios.

Por todo esto la infección rábica marchará, pues, más lentamente cuanto menores sean el número de gérmenes inoculados, la virulencia de los mismos y la distancia que separa el punto de inoculación del de los centros nerviosos; tal vez la naturaleza y mayor ó menor abundancia de los nervios en la región mordida puedan también tener en ello alguna influencia.

(1) Véase Duclaux, *Microbiologie.—Encyclopédie Chimique*, fórmula de las diastasas, pág. 188.

Si la duración y determinación del proceso patológico íntimo dependen de tantas variables, ¿qué ha de ser de la profilaxis, cuando por la índole especial de la dolencia en vez de practicarse en momento de elección se practica en momento de necesidad?

Veamos algunas particularidades que el estudio de estas variables puede enseñarnos. Supongamos el caso más favorable: el de una ligera mordedura, que abre la puerta de entrada á una pequeña cantidad de gérmenes dotados de un grado escaso de adaptabilidad; en este caso, el cultivo es penoso, no progresa, no puede, por consiguiente, producirse cantidad suficiente de veneno para que la enfermedad se nos anuncie por medio de los groseros signos diagnósticos con que estamos habituados á apreciarla; no obstante, esa cantidad de veneno no pasa inerte por nuestro organismo sino que efectúa la cantidad y calidad de trabajo que le corresponde producir según su naturaleza y cantidad; establece nuevas posiciones de equilibrio químico más ó menos estables en determinados protoplasmas. Todo esto pasa sin que de ello nos demos cuenta ni se la dé el individuo mordido, que luego ha de constituir, sin razón, un triunfo para el tratamiento curativo ó preventivo que más ó menos oportunamente se le haya aplicado. Este es el caso más favorable y no se diga que es ideal. Podemos demostrar mil veces su exactitud, valiéndonos de gérmenes patógenos cultivables que reúnan las condiciones de aquél: por medio del *B. anthracis*, del *Diplococcus* de la roseola de los cerdos y del bacilo del carbunco sintomático, podemos determinar esas modificaciones íntimas en los organismos sin que se revelen por el más ligero síntoma: inyéctese á una res dosis pequeñas y repetidas de la primera vacuna carbunculosa y no se notará en ella ni la más ligera hipotermia, á pesar de que en su organismo se ha efectuado un verdadero trabajo químico perfectamente revelable por medio de reactivos fisiológicos, por medio del mismo bacilo dotado de un grado de adaptabilidad mortal. Y desvanecemos aquí el error lamentable en que caen médicos publicistas, bajo muchos conceptos ilustradísimos, al afirmar que las vacunas sólo pueden dar inmunidad á trueque de producir bajo forma leve la misma enfermedad que previenen: nada más inexacto. La linfa del *cowpoc.* puesta en el tejido celular, no determina nada que remotamente se parezca á la viruela y no obstante da inmunidad. La dan igualmente todas las vacunas artificiales, sin que sea necesario producir la enfermedad que previenen y hasta sin que determinen ningún trastorno sensible.

He aquí, pues, como la razón acepta y la analogía confirma que muchos de los mordidos se hallan indudablemente en el caso hipotético que antes hemos descrito, esto es, curados espontáneamente antes de que la enfermedad haya podido traducirse por trastornos funcionales. A todo esto se nos objetará que partimos del supuesto de que la virulencia de la rabia está vinculada en su micrópito; esto es cierto, pero no somos nada tercos, y si se nos da otra hipótesis más verosímil la aceptaremos; no tenemos, pues, el menor interés en que prevalezca aquella si otra halla en la naturaleza misma de los hechos más sólido apoyo.

Veamos ahora el caso más desfavorable: un individuo recibe por mordedura una inoculación de microbios, en los cuales el valor de las variables E y F alcanza un máximo; la colonización, en este caso, es segura y

rápida; un cultivo nutrido de parásitos se produce en los centros nerviosos, y como la cantidad de veneno es proporcional á la cantidad de hongo tóxico, viene necesariamente la muerte producida á causa de que la intoxicación rebasa en mucho el grado de resistencia máxima del individuo; esto es, sobra tóxico para matar al individuo, aun cuando natural ó artificialmente hubiese tenido mayor resistencia.

Como la explosión del cuadro sindrómico corresponde casi siempre á la acción de una dosis de veneno que cuando menos equivale á la mínima mortal, de ahí el que sean rarísimos los casos de rabia confirmada que se curan; en cambio, la intoxicación por dosis menores, ni necesita terapéutica, ni se revela por trastornos apreciables.

Entre estos dos tipos, uno de intoxicación *ad minimum*, y otro de intoxicación *ad maximum*, el buen sentido puede colocar numerosos tipos intermedios.

Veamos ahora que es lo que racionalmente debe ocurrir en un individuo que ha sido intoxicado en grado mínimo. El micrófito, cumpliendo la ley enunciada, debe haber inutilizado el medio; de otro lado, el organismo, obedeciendo á la ley del hábito, ha adquirido una mayor dosis de tolerancia para este veneno, todo lo cual equivale á decir que ha aumentado el valor de R. En este caso, si se repite una nueva inoculación, pueden ocurrir casos semejantes á los tomados como tipos; pero á causa de esta mayor resistencia aumentan considerablemente las probabilidades de que la colonización no pueda efectuarse, y en caso que se efectue, de que la cantidad de veneno no pueda alcanzar el nivel de la dosis mínima mortal por haber subido este nivel á causa del hábito preestablecido. Apesar de todo esto, siempre que concurren circunstancias favorables á la colonización podrá sobrevenir la muerte.

No necesitaríamos decir más para que se comprendiera cuan natural es que, á pesar de que se pueda real y positivamente aumentar la resistencia de un sér contra la invasión parasitaria, se pueda, no obstante, determinar la infección siempre y cuando concurren todas las circunstancias favorables al parásito.

En las inoculaciones anti-rábicas, como en todas las inoculaciones preventivas, pueden concurrir todas las circunstancias favorables las más de las veces, desfavorables las menos y por consiguiente suceden todos los casos que la teoría anticipa como posibles. Por medio de microbios de escasa adaptabilidad, tal vez de microbios que la han perdido en absoluto (primeras inoculaciones), se determina en el organismo esa modificación química latente (I) que le aumenta su resistencia, creando hábito y esterilizándole para cultivos más virulentos, y como el valor de esa resistencia tiene un límite impuesto por los alcances del procedimiento profiláctico que se emplee, siempre resultará que, como el valor de ese límite no pueda ser superior al que fuera necesario para resistir dosis tóxicas muy superiores á la mínima mortal, el valor del procedimiento profiláctico empleado

(1) Cada día el terapeuta obtiene curaciones con medicamentos que no determinan el menor efecto farmacodinámico: si esto es así, ¿porqué de las inoculaciones pasteurianas no han de poderse obtener efectos profilácticos, por mucho que parezcan inertes á causa de no producir ninguno de los efectos propios del virus rábico? ¿Cabe otra lógica más reñida con el sentido común científico que la que supone lo contrario?

por Pasteur no puede ser de un valor absoluto, como no pueden serlo los procedimientos análogos empleados contra otras enfermedades. No obstante, como á juzgar por la constancia de los resultados que en sentido favorable se obtienen con todas las vacunas y siendo así que éstas constituyen el menos variable entre tantos elementos como intervienen en el fenómeno de la inmunidad, y además es sabido que el aumento de resistencia que determinan es muy pequeño, lógico es creer que las intoxicaciones mortales por infección tienen raras veces lugar por dosis de veneno muy superiores á la mínima mortal; de lo contrario no fuera tan constante el buen efecto que con los modernos recursos profilácticos se obtienen.

Hemos indicado que la profilaxis pasteuriana contra la rabia en vez de operar en momento de elección opera en momento de necesidad. El individuo acude, no antes de ser mordido como convendría si posible fuera, sino después de serlo y siempre al cabo de un tiempo más ó menos largo constantemente desfavorable para los efectos de la profilaxis. El proceso infectivo comienza en los casos de mordedura hallando al individuo con la menor suma de resistencias posible, por lo tanto va adelante sin graves obstáculos y cuanto más tarde se acuda más ha ganado el microfito en poder de adaptación y más enérgicas resistencias se exigirán al método profiláctico para que pueda adelantarse en el terreno ganado por el enemigo. Hacer el campo estéril es más difícil y requiere mayor suma de energías químicas, hemos dicho, cuando la infección ha comenzado que antes de principiar; pero, si esto puede impunemente hacerse *in vitro*, es arriesgado hacerlo sin tanteos en un medio vivo y el eminente Pasteur obra muy cuerdateamente no olvidando el *percat vi morbi*, posponiendo á la moral el deseo de conquistar para su método un grado mayor de seguridad; no obstante, sin traspasar los límites que aquella establece al experimentador, ha ensayado algo en el sentido de poder ganar el tiempo perdido suprimiendo las inoculaciones de mínima atenuación y multiplicando las otras; creo que por este camino llegará á conseguir para su método la mayor suma de exactitud; pero, así y todo, no siempre conseguirá ponerse á salvo contra las ventajas que, para que la intoxicación sea mortal, TIENEN EL TIEMPO PERDIDO ENTRE EL MOMENTO DE LA MORDEDURA Y EL DE LA PRIMERA VACUNACIÓN Y LAS QUE EN IGUAL SENTIDO REPORTAN LA EXTENSIÓN Y NÚMERO CONSIDERABLE DE LAS HERIDAS, SU MAYOR Ó MENOR PROXIMIDAD Á LOS CENTROS NERVIOSOS, LA RIQUEZA DE LA BABA EN MICROBIOS Y EL GRADO DE VIRULENCIA Ó DE ADAPTABILIDAD DE LOS MISMOS.

No se olvide que el experimentador sólo puede regular y dominar el valor de uno de los muchos factores que positivamente intervienen en que el resultado obtenido por las vacunas sea favorable ó adverso; este factor es el microbio artificialmente atenuado; todos los otros constituyen elementos variables sobre los cuales poco ó nada podemos influir directamente y, lo que es más, ni siquiera nos es dable medir con exactitud bastante el valor que algunos de ellos alcanzan en el momento de la inoculación para modificar, con arreglo á cada caso, las condiciones del elemento ó factor graduable, la vacuna.

Después de meditar bien todo esto, en vez de extrañarnos de que miraran algunos de los inoculados por Pasteur, nos extrañaremos de que no miraran más, sin que por eso dejara de ser el método extraordinariamente ventajoso.

Expuesta mi opinión, que á mi modo de ver, fundada en razones científicas y de analogía, es altamente favorable al método anti-rábico de Pasteur, podría descender al estudio de las estadísticas; pero esto ha sido hecho por personas sobrado competentes, y estando en armonía las conclusiones de los números con las conclusiones de la ciencia, de la lógica y del sentido común científico, aunque no rayara á tan grande altura la respetabilidad del ilustre Pasteur, no nos permitiríamos dudar de sus estadísticas, como se permitió hacerlo de las nuestras un sabio, cuyo nivel moral y reputación nos guardaríamos de discutir. Sólo una cosa causa verdadera extrañeza en las inoculaciones anti-rábicas, y es que así como en los métodos profilácticos análogos el mayor número de los inoculados invadidos se salva, aquí ninguno de los vacunados que ha sido invadido ha dejado de morir: esto que tan enigmático parece, también tiene su explicación, pero dejémosla porque no hace falta.

Espérense, pues, repetidos fracasos del método Pasteur, pero no serán tantos que lleguen á dar la razón á sus adversarios. El valor que le hayan dado hoy las estadísticas depuradas de todos los datos que puedan resultar defectuosos, será constante y á pesar de toda la oposición que se le haga no ganarán sus adversarios ni siquiera un milímetro más de terreno en la lucha; todo el que podían ganar lo han ganado ya: así pues, no hay que esperar más: esos números hasta hoy obtenidos expresan el valor de la resultante de la acción recíproca de dos elementos: el hombre mordido y el microbio atenuado, y como en el transcurso del tiempo no han de variar estos elementos en grado muy sensible, tampoco variará el valor de aquella resultante; esta es al menos la nota característica de todas las leyes naturales: como no varíen las condiciones en que el hecho se realiza, éste tiene lugar siempre del mismo modo. Si, pues, las estadísticas de hoy resultan favorables, como no dudo, el proceso está juzgado y Pasteur tiene bien merecida la gloria y honores que la humanidad le prodiga.

Publicado en la GACETA MÉDICA CATALANA, núm. del 31 de Agosto de 1886.



