

LOS FERMENTOS DEFENSIVOS EN TUBERCULINOTERAPIA

por

R. DARGALLO

Todos conocemos la teoría de *Wolff-Eisner* (1) para explicar la acción de la tuberculina, sobre todo a través del libro de tuberculino terapia de *Sahli* (2). Y hay que reconocer que ha prestado buenos servicios, aunque puede acusársela de no haber concedido toda la importancia que merecen a las reacciones locales. Pero la teoría de *Wolff-Eisner* participa de esa falsa racionalidad tan arraigada en cuestiones de inmunidad desde las cadenas laterales de *Erhlich*, en que todo se arregla con dibujitos encajables unos en otros y con multiplicar y complicar la terminología.

En este artículo nos proponemos exponer cómo entendemos nosotros la acción de la tuberculina por los fermentos defensivos, según el criterio de *Turró* (3), del que somos partidarios convencidos.

(1) WOLFF-EISNER: *Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität* (2.ª edición 1909. Würzburg).

(2) SAHLI: *Del tratamiento de la tuberculosis por la tuberculina*. Traducción española de la cuarta alemana, por LUIS SAYÉ (1916 Barcelona)

(3) TURRÓ: *Los fermentos defensivos en la inmunidad natural y adquirida* (1916. Barcelona).

Hemos de partir de que la substancia activa de la tuberculina es una y siempre la misma, químicamente formada por la proteína del bacilo tuberculoso, es decir, por la endotoxina del mismo. Y lo es porque con todas las tuberculinas conocidas puede obtenerse reacciones a las mismas en enfermos sensibles, incluso con la emulsión bacilar que apenas contiene otra cosa que substancia bacilar pulverizada finísimamente.

Las ideas de *Much* y *Leschke* (1), según quienes existirían en el cuerpo bacilar por lo menos tres antígenos — tubérculo albúmina y dos substancias grasas, — cada uno de ellos susceptible de producir reacciones por separado, no tendrían más que un interés teórico. Prácticamente, todas estas substancias estarían contenidas en cada una de las distintas tuberculinas corrientemente usadas y en proporciones poco más o menos iguales.

La substancia activa tuberculínica es la misma en todas las tuberculinas, que sólo se diferencian cuantitativamente, no cualitativamente, en sus efectos, y que son más o menos tóxicas, no por la substancia activa que contienen — o no sólo por ella, — sino por substancias de otro orden, dependientes del modo de obtención de cada tuberculina.

Wolff-Eisner, en su teoría, admite que esta substancia activa tuberculínica, ya sea introducida por inyección, ya sea producida naturalmente en los focos, determina la producción de un anticuerpo del carácter de un amboceptor que no inmuniza en el sentido en que se entendió primitivamente la inmunización, sino que determina una hipersensibilidad, una inmunidad al revés (*Besredka*) (2),

(1) MUCH y LESCHKE: Trabajos publicados en el *Brauer's Beiträge z. Klinik der Tuberkulose*, en 1911.

(2) BESREDKA: *Anafilaxia y antianafilaxia*, traducción española por R. DARGALLO (1918. Barcelona).

a la manera de una substancia albuminoidea en los experimentos de anafilaxia expuestos por *Richet*, *Arthus*, v. *Pirquet*, etc.

Según *Wolff-Eisner*, todos los fenómenos de hipersensibilidad a la tuberculina, generales, locales o localizados, que llamamos *reacciones* y que se presentan en los organismos tuberculosos, son un caso particular de hipersensibilidad ante una albúmina heteróloga, es decir, de la anafilaxia.

La hipersensibilidad anafiláctica se produce en un organismo después de haber sido penetrado, sensibilizado, una vez por una albúmina heteróloga y producido un anticuerpo que actúa desintegrándola y dando lugar a principios intermediarios tóxicos primero y luego inofensivos.

Wolff-Eisner llama *lisinas* a los anticuerpos que obran contra la albúmina heteróloga.

Considerada en conjunto, *Wolff-Eisner*, en su teoría, admite que la tuberculina es una albúmina extraña al organismo y poco tóxica en sí, la cual no produce efectos reaccionales intensos, generales o locales, más que cuando encuentra en el organismo una lisina específica que ejerce sobre ella una acción disgregante que disociará la molécula albuminoidea en pequeñas moléculas intensamente tóxicas (tuberculina lisinizada de *Wolff-Eisner*, tubérculopirina de *Eber*). El organismo sensible a la tuberculina contendría aquella lisina, mientras que el no sensible o el individuo normal no la contendría o sólo en pequeñísima cantidad. (Hay que tener presentes siempre las observaciones clásicas de *Noegeli* y *Burckhardt*.)

La lisina tuberculínica se produce en los tuberculosos bajo la influencia de su infección como anticuerpo de la tuberculina reabsorbida en los focos enfermos, de modo que el tuberculoso, en el momento de la inyección de tuberculina, ya tendría en sí lisina preformada. Por eso

reacciona a la tuberculina en pequeñísimas dosis el individuo tuberculoso, mientras que el sano no reacciona aun a dosis crecidas y relativamente desproporcionadas.

Las reacciones generales se explicarían por la acción de la tuberculina lisinizada, nacida de la tuberculina inyectada por la lisina preformada. Las substancias tóxicas que se originarían darían lugar a la reacción general representada principalmente por la elevación de temperatura.

Más difíciles de explicar son las reacciones locales. *Sahli* dice: «Que yo sepa, *Wolff-Eisner* no explica detalladamente en ningún sitio el origen de las reacciones locales partiendo de la teoría lítica de la acción de la tuberculina» y cree que lo más verosímil sería que la tuberculina inyectada, una vez lisinizada y transformada en una substancia muy tóxica, actúe en su nueva forma, no solamente como agente piretógeno, sino como irritante de los focos tuberculosos. Admitiendo esta interpretación, explicaría que se puedan producir simultáneamente las reacciones generales y focales, ya que ambas serían debidas a la acción de la tuberculina lisinizada circulante.

Las reacciones localizadas (cutirreacción, reacción intracutánea, conjuntival, etc.) se explicarían como resultado de la acción local directa de la tuberculina lisinizada en el punto de contacto por la lisina preformada.

En una palabra: todas las reacciones se producirían gracias a la lisina preformada, no al enriquecimiento en lisina consecutivo a la inyección de tuberculina que tendría lugar más tarde. Creemos que la teoría de *Wolff-Eisner* podría substituirse por la siguiente, más sencilla, según las ideas de *Turró*.

La infección tuberculosa determinaría una impregnación del organismo por la tuberculina, albúmina heteróloga, proveniente del cuerpo bacilar, que excitaría a todas las

células a producir fermentos defensivos (la lisina de *Wolff-Eisner*), pero la mayor capacidad para la formación de fermentos correspondería a las células de los focos y a las próximas a los mismos.

De la misma manera que las células de las vías digestivas, por ejemplo, están en contacto con innumerables microbios sin sufrir alteraciones por ello, gracias a la producción de fermentos defensivos, como lo ha expuesto *Turró*, hay que admitir alrededor de los focos patológicos, los tuberculosos en nuestro caso, una mayor capacidad para producir fermentos, lo que contribuiría a limitar la enfermedad en focos.

Los fermentos defensivos pasarían a la sangre una vez excitada su formación en las células, pero principalmente serían celulares, y tendrían la propiedad de digerir la albúmina heteróloga, como lo harían los fermentos digestivos, desintegrándola en productos primero más tóxicos que ella misma y luego sucesivamente menos tóxicos y atóxicos y susceptibles de ser asimilados por las células del organismo como sustancias nutritivas.

Estos fermentos que segregan las células en presencia de la tuberculina son específicos para ella.

En principio, en el organismo tuberculoso, existiría una especie de equilibrio entre la tuberculina y los fermentos defensivos que, en un momento dado, vendría a alterar la inyección de tuberculina.

La tuberculina inyectada encontraría los fermentos defensivos, y éstos, como hemos dicho, la descompondrían en sustancias mucho más tóxicas que ella misma (la tuberculina lisinizada de *Wolff-Eisner* o tubérculopirina de *Eber*), las cuales de por sí serían las que producirían las reacciones.

Cuando la tuberculina es inyectada en pequeña cantidad, las sustancias tóxicas se producirían también en

pequeña cantidad y serían incapaces de dar lugar a una reacción aparente (pero sí de excitar a las células a producir fermentos), siendo finalmente convertidas en sustancias atóxicas.

Pero, cuando la tuberculina ha sido inyectada en cantidad mayor y suficiente, las sustancias tóxicas, excesivamente abundantes en un momento dado, serían capaces de excitar al organismo, dando lugar a reacciones. La reacción cesaría cuando los fermentos defensivos hubieran convertido, también en este caso, las sustancias tóxicas en atóxicas (siempre y cuando la reacción no hubiera servido para exacerbar las lesiones existentes, que entonces actuarían independientemente).

Las reacciones de carácter general se explican con sólo pensar que las sustancias tóxicas intermedias irán a excitar los centros nerviosos, principalmente los de regulación térmica.

Pero en estas reacciones generales, no sólo intervienen los fermentos defensivos circulantes o libres, sino que la tuberculina inyectada estimularía a las células a producir fermentos, los cuales reaccionarían con ella y con la tuberculina que pudiera salir de los focos a consecuencia de una reacción focal simultánea.

La reacción focal se explicaría por la mayor capacidad reaccional ante la tuberculina de las células focales y próximas al foco. A su llegada, la tuberculina no solamente reaccionaría con los fermentos libres, sino que estimularía a aquellas células a la producción de fermentos defensivos, de manera que se produciría un aumento de fermentos que se pondrían en acción no solamente contra la tuberculina inyectada sino contra la existente en el foco, con lo que se determinaría una excesiva cantidad de sustancias intermedias tóxicas que serían causa de la reacción.

Hay que contar con este sobreestímulo, pues si no se produjera, la existencia de mayor cantidad de fermentos en los focos disolvería pronto y bien la tuberculina inyectada.

Esta estimulación a la producción de fermentos defensivos, local y general, de manera que, aumentando, no sólo obran contra la tuberculina inyectada, sino contra la existente en los focos, en contacto con todas las células de la economía, y en circulación, explica la desintoxicación por las inyecciones discontinuas de tuberculina, que rompen el equilibrio relativo existente en el organismo infectado entre la tuberculina producida en los focos y los fermentos defensivos producidos en las células. La desintoxicación significaría la reducción a sustancias inofensivas de la tuberculina preexistente.

Las reacciones cutánea, intracutánea, conjuntival, etc., se explicarían por la existencia en el organismo de una impregnación por la tuberculina que excita a todas las células a la producción de fermentos defensivos. Pero, además, es menester para que esta clase de reacciones se produzca que la tuberculina se deje colocada en puntos en que, por su vascularización menor, no pueda ser arrastrada velozmente por la corriente sanguínea y tenga tiempo de excitar localmente las células.

Hemos dicho que según *Wolff-Eisner* la reacción a la tuberculina es un caso de anafilaxia. Referiremos a las ideas de *Turró* las de anafilaxia.

Creemos que en la anafilaxia se trata de la producción de sustancias tóxicas por desintegración de una albúmina heteróloga inyectada, la cual ha sensibilizado primero al organismo. Sensibilizado quiere decir incitado a producir fermentos defensivos contra aquella substancia.

Esto es lo que sucede en la tuberculosis con la tuberculina, con la diferencia de que el veneno tuberculoso

necesita más tiempo para sensibilizar al organismo y para dar lugar a reacción que otra albúmina, por ejemplo la del suero. La producción de fermentos y la existencia de fermentos libres circulantes sería muy pequeña para la tuberculina y, en cambio, muy grande para la albúmina del suero, con lo que las reacciones serían bruscas y rápidas en este último caso por la abundancia de fermentos defensivos libres y más lentas en el primero por la existencia de los fermentos, principalmente en las células, y necesitarse un cierto tiempo para que aumenten y actúen.

La existencia del fermento preformado en gran cantidad en la sangre permite la transmisión pasiva franca de la anafilaxia para el suero y no la permite o sólo de un modo discutible para la tuberculina.

El éxito del procedimiento antianafiláctico de *Besredka* de las pequeñas dosis se explicaría porque se neutralizarían estos fermentos en circulación de una manera progresiva e insensible, antes de que las células los creen de nuevo en gran cantidad, permitiendo así luego soportar grandes cantidades de antígeno.

Estas ideas sobre la producción de la anafilaxia por fermentos celulares han sido expuestas en parte por *Vaughan* y *Wheeler* (1). Pero *Besredka* no se ha detenido suficientemente a considerarlas, como tampoco lo ha hecho con las de *Turró*. Y es que se ha encariñado demasiado, a nuestro juicio, con lo que él llama la *desensibilización*, explicando el *choque* o reacción anafiláctica físicamente por la mayor o menor rapidez en la desensibilización. «Representémonos — dice gráficamente — una bombona de ácido sulfúrico al que vamos a añadir agua. Si se vierte la totalidad de una sola vez, se produce

(1) VAUGHAN Y WHEELER: *Journ. of infect. diseases.* (1907) y *Zeitschr. f. Immunitätsf.* (t. XI, 1907).

una especie de *choque* o descarga explosiva, debida al desprendimiento rápido del calor de hidratación. Si, por el contrario, se vierte el agua a pequeñas dosis, aun progresivamente crecientes, se llega, gracias a una serie de choques insignificantes, a descargar o *desensibilizar* el ácido en poco tiempo, tanto que, después, se puede añadir toda el agua que se quiera sin que sea de temer accidente alguno.»

Besredka tiene tendencia a excluir del cuadro de la anafilaxia la reacción a la tuberculina.

Según él, faltan elementos muy importantes. Ante todo, la dificultad de hallar el anticuerpo anafiláctico o sensibilina (fermentos defensivos) en el suero.

Hasta *Bail* (1) han sido infructuosas todas las tentativas de hallarlo. Su experimento consiste en inyectar a un cobayo nuevo emulsión de tejidos tuberculosos, con lo que el animal se hace rápidamente hipersensible a la tuberculina, y a las veinte horas la inyección de tuberculina provoca en él trastornos graves que pueden terminar con la muerte. Ni la emulsión sencilla de órganos normales, ni la de órganos normales adicionados de bacilos tuberculosos provoca hipersensibilidad a la tuberculina. *Bail* deduce que sólo los órganos tuberculosos poseerían el poder de transmitir la anafilaxia pasiva a la tuberculina, pues en ellos existiría el anticuerpo anafiláctico o sensibilina.

Joseph (2) ha tratado de obtener esta anafilaxia pasiva con suero de carneros tuberculosos, que son muy sensibles a la tuberculina, pero sin éxito.

Esto no probaría nada en contra del experimento de *Bail*, pues el antígeno tuberculoso puede estar principalmente en los focos, como creemos y llevamos dicho nos-

(1) BAIL: *Zeitschr. f. Immunitätsf. Origin.* (t. IV y XII).

(2) JOSEPH: *Zeitschr. f. Immunitätsf. Origin.* (t. IV).

otros, y lo demuestran las investigaciones de *Karwacki* y *Czeslas Otto* (1) sobre la busca del anticuerpo tuberculoso en los esputos.

Lo que más valor pudiera tener contra la idea de que la tuberculina obre por acción anafiláctica sería que la sintomatología de la reacción a la tuberculina en cobayos tuberculosos — y puede añadirse en el hombre tuberculoso — es diferente de la típica anafiláctica.

Basta haber observado cómo muere un cobayo por anafilaxia y cómo muere un cobayo tuberculoso inyectado con tuberculina. El primero presenta en sucesión rápida (algunos minutos) síntomas de excitación y de parálisis. El segundo muere de una manera relativamente lenta (algunas horas) y sin grandes síntomas.

Quien haya tenido ocasión de observar en el hombre un caso de enfermedad del suero y otro de reacción violenta a la tuberculina, habrá notado una sintomatología bien diferente.

Creemos, sin embargo, que en la comparación se pierde de vista que la tuberculosis es una afección localizada y que la anafilaxia en ella es preferentemente, por no decir exclusivamente, local. Más bien es una anafilaxia según los experimentos de *Arthus* que según los de *Richet*.

En la comparación hay que tener también siempre presente que se trata de una enfermedad con agentes infecciosos capaces de evolucionar por cuenta propia, cuando les presta ocasión el haber motivado una reacción.

Wolff-Eisner mismo no ha tenido muy presente la importancia de la localización, pues explica mal con su teoría las reacciones focales.

(1) KARWACKI: *C. R. Soc. de Biol.* (25 de febrero de 1911) y KARWACKI y OTTO: *C. R. Soc. de Biol.* (25 de noviembre de 1911).

Sahli, doliéndose de ello, intenta interpretarle diciendo que pueden suceder dos cosas: 1.^a, que la lisina aumente rápidamente en cantidad a consecuencia de la inyección de tuberculina y provoque reacciones líticas violentas en los focos sobre la tuberculina allí acumulada, que serían causa de las reacciones inflamatorias que se manifiestan en forma de agravación pasajera; 2.^a, que la tuberculina inyectada, una vez lisinizada y transformada en una substancia muy tóxica, actúe en su nueva forma no solamente como agente piretógeno, sino también como irritante de los focos tuberculosos.

Sahli se inclina por esta segunda explicación, pues para admitir la primera sería menester que las reacciones general y local no fuesen — como lo son — simultáneas, toda vez que la producción y acumulación de anticuerpos dura mucho más que el período de incubación, algunas veces sólo de algunas horas, de la reacción a la tuberculina.

Nosotros creemos en la primera manera de ver, en el aumento de la lisina o fermentos defensivos, y ya dejamos escrito cómo interpretamos el hecho. La duración del período de incubación precisamente nos hace creer en que no es todo la lisina (o fermentos) *preformada*, es decir, libre, pues si esto fuera así, la reacción sería mucho más rápida de lo que acostumbra a ser, como ocurre en la anafilaxia típica.

Que la reacción a la tuberculina no se presente más que en animales tuberculosos (otra de las objeciones de *Besredka* contra la idea de anafilaxia en la reacción a la tuberculina) puede explicarse por dificultades en sensibilizarlos. La tuberculina sería una substancia poco tóxica, o mejor, que excitaría poco a la hipersensibilidad o producción de fermentos y es menester que el organismo se impregne de ella por la existencia de un foco.

En cuanto al fracaso del procedimiento de las pequeñas

dosis o de las dosis subintraentes en manos de *Bruyant* (1), hay que tener en cuenta que el cobayo es demasiado sensible a la tuberculosis y a la tuberculina como animal de experimentación para juzgar sobre él de procedimientos que pudieran llamarse terapéuticos. Pero, por otra parte, el procedimiento de las pequeñas dosis y de las dosis subintraentes es el que empleamos con éxito como desintoxicante o desensibilizante en el hombre, pues es la base de la tuberculioterapia.

(1) BRUYANT: *C. R. Soc. de Biol.* (t. LXX).