Año 1903 — N.° 1396

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MÈDICAS

TRABAJO DE LAS GLANDULAS DIGESTIVAS

Y

MECANISMO DEFENSIVO DEL APARATO GASTRO-INTESTINAL

CONTRA LAS

TOXINAS

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

BERNARDINO F. DASSO

Ex-practicante de los Hospitales San Roque y Rawson

Trabajo hecho en el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas

BUENOS AIRES

La Semana Médica, Imprenta de Obras de Emilio Spinelli

737 — Callao — 737

1903

Año 1903 N.° 1896

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TRABAJO DE LAS GLÁNDULAS DIGESTIVAS

Y

MECANISMO DEFENSIVO DEL APARATO

GASTRO-INTESTINAL

CONTRA LAS

TOXINAS

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

BERNARDINO F. DASSO

Ex-practicante de Clínica Médica del Hospital de Clínicas

Trabajo hecho en el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas

BUENOS AIRES

La Semana Médica, Reconquista 25 (Casa de venta Viamonte)

1903

Año 1903 N.º 1396

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MÈDICAS

TRABAJO DE LAS GLANDULAS DIGESTIVAS

Y

MECANISMO DEFENSIVO DEL APARATO

GASTRO-INTESTINAL

CONTRA LAS

TOXINAS

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

BERNARDINO F. DASSO

Ex-practicante de los Hospitales San Roque y Rawson

Trabajo hecho en el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas

BUENOS AIRES

La Semana Médica, Imprenta de Obras de Emilio Spinelli
737 — Callao — 737

1903

Año 1903 N.° 1396

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TRABAJO DE LAS GLANDULAS MESENTERICAS

Y

MECANISMO DEFENSIVO DEL APARATO GASTRO-INTESTINAL

CONTRA LAS

TOXINAS

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

BERNARDINO F. DASSO

Ex-practicante de los Hospitales San Roque y Rawson

Trabajo hecho en el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas

BUENOS AIRES

LA SEMANA MEDICA, Imprenta de Obras de Emilio Spinelli
787 — CALLAO — 787

1903

La Facultad no se hace solidaria de las opiniones vertidas en las tesis.

Artículo 162 del R. de la F.

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Decano

Dr. D. EUFEMIO UBALLES

Vice Decano

Dr. D. PEDRO LAGLEYZE

Académicos Titulares

Dr. D. LEOPOLDO MONTES DE OCA
" " JOSÉ T. BACA
" " RAFAEL HERRERA VEGAS
" " JACOB DE TEZANOS PINTO
" " EUFEMIO UBALLES
" " JUAN R. FERNANDEZ
" " ENRIQUE E. DEL ARCA
" " PEDRO N. ARATA
" " MANUEL BLANCAS
" " ROBERTO WERNICKE
" " PEDRO LAGLEYZE
" " JOSÉ PENNA
" " LUIS GÜEMES
" " ELISEO CANTÓN
" " GREGORIO N. CHAVES

Académicos Honorarios

Dr. D. ERNESTO ABERG
" " EDUARDO WILDE
" " MARTIN SPUCH
" " TELÉMACO SUSINI
" " EDMUNDO NOCARD
" " EMILIO R. CONI
" " OLYNTHO DE MAGALHAES

Secretario

Dr. D. ZENÓN AGUILAR

Pro-Secretario

Dr. D. CARLOS ROBERTSON

ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Zoología Médica	Dr. Pedro Lacavera
Física Médica	„ Jaime R. Costa
Química Médica	„ Atanasio Quiroga
Botánica Médica	„ Lucio Durañona
Química aplicada á la Medicina	„ Pedro N. Arata
Histología teórico-práctica	„ Rodolfo de Gainza
Anatomía Descriptiva	„ Juan José Naon
Patología General y ejercicios clínicos	„ Roberto Wernicke
Anatomía Topográfica	„ Juvencio Z. Arce
Fisiología General y Humana	„ Pedro J. Coronado
Anatomía Patológica	„ Telémaco Susini
Bacteriología	„ Carlos Malbran
Higiene Pública y Privada	„ Julio Mendez
Materia Médica y Terapéutica	„ Justiniano Ledesma
Patología Externa	„ Obdulio Hernandez
Medicina Operatoría	„ Adalberto Ramaugé
Clínica Ginecológica	„ Enrique Bazterrica
„ Oto-rino-laringológica	„ Eduardo Obejero
„ Dermatológica y Sifilográfica	„ Baldomero Sommer
„ Epidemiológica	„ José Penna
„ Quirúrgica	„ Julian Aguilar
„ Neurológica	„ José M. Ramos Mejia
„ Médica	„ Luis Güemes
„ Médica	„ Francisco A. Sicardi
„ Oftalmológica	„ Pedro Lagleyze
Patología Interna	„ Marcial V. Quiroga
Medicina Legal	„ Francisco de Veyga
Clínica Quirúrgica	„ Antonio C. Gandolfo
„ Médica	„ Gregorio N. Chaves
„ Obstétrica	„ Samuel Molina
Toxicología Experimental	„ Juan B. Señorans
Clínica Pediátrica	„ Manuel Blancas
Clínica Médica	„ Abel Ayerza
„ Genito-urinaria (hombres)	„ Federico Texo
„ Psiquiátrica	„ Domingo Cabred
„ Quirúrgica	„ Vacante
„ Obstétrica	„ Eliseo Canton

ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas		Catedráticos sustitutos
Zoología Médica	Dr.	D. J. GREENWAY
Física Médica	„	JUAN JOSE GALIANO
Química Médica	„	FRANCISCO B. REYES
Botánica Médica	„	ROBERTO S. KOLBE
Química aplicada á la Medicina	„	FRANCISCO P. LAVALLE
Histología teórico-práctica	„	SAMUEL DE MADRID
Anatomía Descriptiva	„	JUAN D. PIÑERO JOAQUIN LOPEZ FIGUEROA
Patología General y ejercicios clínicos	„	GREGORIO ARAOZ ALFARO
Anatomía Topográfica	„	AVELINO GUTIERREZ FRANCISCO LLOBET
Fisiología General y Humana	„	HORACIO G. PIÑERO MARIANO ALURRALDE
Anatomía Patológica	„	JOSÉ BADÍA MARCELO VIÑAS
Bacteriología	»	JUAN CÁRLOS DELFINO LEOPOLDO URIARTE
Higiene Pública y Privada	„	VACANTE
Materia Médica y Terapéutica	„	ENRIQUE E. DEL ARCA ANGEL M. CENTENO
Medicina Operatoria	„	NICOLÁS REPETTO (en ejer.) LEANDRO V. VALLE
Clínica Ginecológica	„	ALFREDO LAGARDE JOSÉ F. MOLINARI
„ Oto-rino-laringológica	,	WENCESLAO TELLO ELISEO V. SEGURA
„ Dermatológica y Sifilográfica	„	M. ABERASTURY
Patología externa	„	PASCUAL PALMA DANIEL J. CRANWELL
Patología interna	„	VACANTE
Clínica Oftalmológica	„	FRANCISCO C. BARRAZA TEÓFILO A. MORET
Clínica Médica	„	PATRICIO FLEMING
„ Epidemiológica		
„ Quirúrgica	„	JUAN B. JUSTO ENRIQUE CORBELLINI
„ Neurológica	„	JOSÉ A. ESTEVES JOSÉ R. SEMPRUN
„ Médica	„	RICARDO COLON
Medicina Legal	,	DOMINGO S. CAVIA PEDRO BARBIERI (en ejer.)
Clínica Quirúrgica	„	DIÓGENES DECOUD
Clínica Médica	„	IGNACIO ALLENDE
Clínica Obstétrica	,	FANOR VELARDE ENRIQUE A. PARDO
Toxicología Experimental	„	J. ALBA CARRERAS
Clínica Pediátrica	„	FACUNDO LARGUÍA ANTONIO F. PIÑERO
„ Médica		VACANTE
, Génito-urinaria (hombres)	„	PEDRO BENEDIT (en ejer.)
„ Psiquiátrica	„	BENJAMÍN T. SOLARI JOSÉ T. BORDA
„ Quirúrgica		VACANTE
„ Obstétrica	„	ENRIQUE ZARATE

ESCUELA DE FARMACIA

Asignaturas		Cated. titulares
Botánica sistemática aplicada á la Farmacia.	Dr.	ADOLFO MUJICA
Química inorgánica aplicada . . .	„	MIGUEL PUIGGARI
Farmacognósia vegetal y animal . . .	„	JUAN A. BOERI
Química orgánica aplicada á la Farmacia .	„	PEDRO N. ARATA
Farmacia galénica (Técnica farmacéutica) .	„	J. MANUEL IRIZAR
Higiene	„	RICARDO SCHATZ
Química Analítica y Toxicológica . . .	„	ATANASIO QUIROGA
Ensayo y determinación de drogas . .	„	J. MANUEL IRÍZAR

Asignaturas		Cated. sustitutos
Botánica sistem. aplicada á la Farmacia.....		VACANTE
Química inorgánica aplicada.....		VACANTE
Farmacognósia vegetal y animal.....	Sr.	JUAN A. DOMINGUEZ
Química orgánica aplicada á la Farmacia.....		VACANTE
Farmacia galénica (Técnica farmacéutica)...		VACANTE
Higiene.....		VACANTE
Química Analítica y Toxicológica.....		VACANTE
Ensayo y determinación de drogas.....		VACANTE

ESCUELA DE PARTERAS

Asignaturas	Cated. titulares
Parto fisiológico y Clínica Obstétrica. .	Dr. JUAN R. FERNANDEZ
Partodistócico y Clínica Obstétrica . .	

Asignaturas	Cated. sustitutos
Parto fisiológico y Clínica Obstétrica.....	MIGUEL Z. O'FARRELL (en ejer.
Parto distócico y Clínica Obstétrica.....	VACANTE

ESCUELA DE ODONTOLOGIA

Asignaturas		Cated. titulares
Anatomía, Fisiología, Patología, . . .	Dr.	LEON PEREYRA
Cirugía Protética, Higiene, Materia Médica y Terapéutica dentarias, Medicina Legal . .	„	NICASIO ETCHEPAREBORDA

Asignaturas	Cated. sustitutos
Anatomía, Fisiología, Patología, ...	VACANTE
Cirugía Protética, Higiene, Materia Médica y Terapéutica dentarias, Medicina Legal....	VACANTE

PADRINO DE TESIS

Académico titular

y Profesor de Clínica médica

Doctor GREGORIO N. CHAVES

A LA MEMORIA

DE MI QUERIDO PADRE

A MI MADRE

A MIS HERMANOS

Al laborioso y competente Director

del

Laboratorio Central del Hospital de Clínicas

Doctor SILVIO DESSY

mi mas sincero agradecimiento por haberme

asesorado en el presente trabajo emprendido

por inspiración suya

CAPÍTULO I

Introdución

He elegido este tema por parecerme uno de los más nuevos y también uno de los que más palpitante interés tienen. La fisiología de las glándulas digestivas se ha en estos últimos años modificado casi totalmente; sobre este tema toda una falange de sabios en el misterio de los laboratorios científicos en Rusia, Francia, Alemania, Italia y Norte América están hoy mismo trabajando con ahinco.

No existiendo, pues, ningún trabajo de conjunto sobre este tema y siendo el material que me ha servido para copilar mi tesis esparcido en un gran número de revistas, muchas de las investigaciones de que voy á tratar, han aparecido en estos últimos meses, así es que creo haberme puesto al corriente con los conocimientos más recientes.

He tenido que tropezar con muchas dificultades, porque las investigaciones experimentales, las intervenciones quirúrgicas delicadas y nuevas me han llevado gran parte del tiempo, y especialmente por lo que se refiere á las investigaciones bibliográficas, quizá se deba á esta dificultad y no á falta de buena

voluntad si en algunos puntos mi trabajo dejara algo que desear; no pretendo tampoco haber hecho un tratado de fisiología de las glándulas digestivas, y me he limitado, ex profeso, á referir sobre ellas lo suficiente para dar una idea clara y neta de las modificaciones que el alimento sufre en el tubo gastro-intestinal, de las secreciones digestivas y del mecanismo por el cual ellas se producen.

He dejado á un lado, por cuanto no he creído necesario á la claridad de la exposición, todo detalle químico é histológico, que habría cansado inútilmente al lector y que, por otra parte, me habría sido muy fácil extractarlo de los textos corrientes.

El estudio del mecanismo de defensa del tubo gastro-entérico, contra las toxinas, ha sido también objeto de un gran número de investigaciones, pero gran parte de éstas fueron hechas en una época en que aun los conocimientos fisiológicos de la digestión no estaban muy bien estudiados; las otras, aunque más recientes, están lejos de contener conclusiones concordantes, así por ejemplo: mientras algunos autores (Charrín y otros), atribuyen á la mucosa gástrica una acción antitóxica, otros (Nencki, Sieber, etc.), no la reconocen: Ramnson dice que la toxina tetánica atraviesa el tubo gastro intestinal sin descomponerse y es eliminada por las materias fecales; otros (Nencki, Sieber S. Simanowick), han comprobado que es destruída en el intestino mismo; para algunos el hígado tiene una acción desemponzoñante, otros la niegan; y podría así multiplicar estos ejemplos.

Dadas estas incertidumbres en los resultados obtenidos, he creído muy oportuno estudiar este argumento que me fué propuesto por el competente doctor Dessy, contando en gran parte con su sabia dirección, pues el tema para mí era completamente nuevo.

Los animales que usé en mis experimentos, han sido los de sangre caliente (perros, conejos, cobajos), y de sangre fría (ranas, sapos).

Para estudiar la acción de la saliva, he recurrido á la secreción provocada en el perro por medio de una inyección de pilocarpina, como también á la del hombre normal, obtenida por salivación natural.

El jugo gástrico lo obtuve del perro por medio de una fístula gástrica; (hice también la fístula de Pawlow); estudié también la acción del contenido gástrico del feto (buey). El jugo entérico lo obtuve igualmente del perro por medio de una fistula de Vella-Thiry, teniendo la precaución de recogerlo durante el período de digestión.

Por faltarme tiempo, no he podido practicar la fístula pancreática, limitándome en este caso al estudio de las maceraciones ya recientes, y por esto conteniendo profermentos solamente, ya con maceraciones de 24 horas y más, que contenían los fermentos al estado definitivo.

La bilis de varios animales (buey, perro conejo y cobayo), fué obtenida en parte (perro) por medio de una fístula y en parte recogida asépticamente de la vesícula de animales recién muertos.

La toxina que empleé para mis investigaciones fué

la diftérica, preparada por el Dr. Dessy con los métodos conocidos,y que mataba un cobayo de 250 gramos en 24 á 48 horas á la dosis de $\frac{1}{100}$ de cent. ^{3}, conservada en pipetas de vidrios cerradas á la lámpara y conteniendo unas gotas de toluol.

Antes de entrar en materia, permítaseme dejar impreso mi agradecimiento al Dr. José Badía y su jefe de clínica Dr. José Traversaro, por las sabias lecciones recibidas, siendo su practicante; al Dr. Eduardo Rueda é Ignacio Allende y al profesor de Clínica Médica Dr. Gregorio N. Chaves por las atenciones inmerecidas recibidas de su parte; por el honor que me dispensa acompañándome como padrino en este acto.

CAPITULO II

Secreción salivar

Las glándulas salivares pueden dividirse, según la secreción que le es propia, en glándulas á secreción albuminosa, glándulas á secreción mucosa y glándulas mixtas: tipo de las primeras las glándulas parótidas del hombre y de los mamíferos y la sublingual del conejo; tipo de las segundas son gran parte de las pequeñas glándulas mucíperas que existen en la mucosa bucal. la sublingual y submaxilar de muchos animales, y tipo de las glándulas mixtas la glándula submaxilar del hombre.

No entraré en detalles anatómicos sobre sitio, estructura, inervación y vascularización de estas glándulas, limitándome á referir lo estrictamente necesario para mejor inteligencia del lector.

Las seis glándulas salivares que posee el hombre tienen más ó ménos una misma estructura histológica, están constituídas por un cierto número de túbulos glandulares que desembocan en pequeños conductos los cuales á su vez se reunen para formar los conductos excretores que dan salida á la secreción glan-

dular: estos túbulos glandulares tienen un trayecto tortuoso y están reunidos entre sí por medio de tejido conjuntivo para formar los acinus. Cada túbulo consta de una membrana basal y de células secretorias implantadas sobre ella y circunscribiendo la luz glandular; cada célula se alimenta por medio del plasma que le es dado por un tupido plexus de vasos sanguíneos que corren en el tejido intersticial: constan estas células de un protoplasma reticulado, entre cuyas mallas existe una substancia más transparente, el paraplasma, el cual contiene diferentes substancias y está relleno de masas granulosas.

Además, cada célula está provista de su núcleo, cuya posición es diferente en las distintas glándulas. Los alvéolos de las glándulas á secreción albuminosa contienen células ricas en albúmina, pero privadas de mucina, mientras que los de las glándulra á secreción mucosa contienen células ricas en mucina y pobres en albúmina, pero al lado de ellos, en las glándulas submaxilar y sublingual, existen también células ricas en albúmina.

La vascularización de las glándulas emana de los troncos arteriales, carótidas externa, auricular posterior y anterior, temporal superficial y transversal de la cara para la parótida; el tronco facial para la submaxilar; y la submentoniana y lingual para la glándula sublingual; para la inervación están provistas de una doble serie de fibras nerviosas, las unas que provienen del sistema cerebro-espinal y las otras del plexos simpático.

La cantidad de saliva eliminada por el hombre en 24 horas es, según Bidder y Schmidt, de 1400 á 1500 gramos; según Tuczet, 1 gramo de glándula durante el acto masticatorio produce 13 gramos de saliva por hora.

Por lo que se refiere á la composición química, me limitaré á recordar que 1000 partes de saliva contieden 992,9 (Berzelius), á 995,16 (Jambowitsch), de agua, y de 7,1 (Berzelius), á 4,84 (Jambovitsch) de substancias sólidas; éstas, formadas por sales (1,82 á 1,9 °/oo) muco y epitelio (1,4 á 1,62 °/oo), ptialina y otras substancias orgánicas (1,34 á 3,8 °/oo) y en la saliva humana solamente, según Grober (y también en las de algunos animales, según otros), rodanato de potasio.

Antes de ocuparme en particular de la composición química de la saliva quiero decir unas palabras sobre la función secretoria; sobre este argumento como sobre la función secretoria de las demás glándulas digestivas me referiré de un modo especial á las bellas investigaciones de Pawlow confirmadas por varios autores y en estos días por Molloizel.

La secreción salivar dependería según el resultado de estas investigaciones de dos acciones reflejas distinta: la una que tendría su punto de partida en las terminaciones nerviosas de la lengua y sería provocada por la acción mecánica ó química de las sustancias que se ponen en contacto con la mucosa lingual; y la otra sería una secreción psíquica provocada por un reflejo que tendría por punto de partida los órganos

de la vista y el olfato: lo que es más notable en este mecanismo secretorio es la adaptación de la calidad de secreción á la calidad de los alimentos ó sustancias que provocan la secreción; así Pawlow en sus investigaciones ha llegado á comprobar que si le colocamos á un perro en su cavidad bucal una sustancia, ésta provoca una sensación que al ser reconocida como inútil ó dañosa provoca en el 1er caso, si ésta es un ácido ó un cáustico un aflujo de secreción que disminuirá en mucho el poder de concentración de éstas; en el 2.º caso si es un tóxico el aflujo de secreción juega aquí el papel de líquido lavador, limpiando la cavidad bucal de todo el resto del veneno que podría más ó menos tarde ser absorbido y llevado por el torrente circulatorio á ejercer su acción nociva sobre el organismo. Asegura Pawlow que estas sustancias penetrando en la boca provocan una secreción salivar es porque existe ahí un sentido fisiológico determinado y no porque las terminaciones periféricas de los nervios centrípetos de la cavidad bucal posean especificidad propia y sea susceptible de ser exitada por todos los agentes; en apoyo de esto efectúa las siguientes experiencias; á un perro desvía el canal de la glándula *sub-maxilar* y lo fija en la piel del carrillo, le adapta un tubo para recojer la secreción: da al animal un trozo de carne y vé fluir una gran cantidad de saliva, ensaya con varias sustancias y obtiene siempre una abundante secreción: á otro perro fija el canal de la glándula *parótida* y vé que con un trozo de carne apenas la glándula da unas gotas de secreción, da

polvo de ésta y puede obtener un tubo lleno de secreción, el pan mojado no la provoca, el pan seco y rayado la da en abundancia, resulta pues que el aparato de inervación presenta diferencias reales, bajo el punto de vista de sus agentes excitadores de su sistema nervioso y que el aparato de inervación de la glándula parótida manifiesta un poder de selección notable para las sustancias que le son adecuadas y que la corriente concepción de excitación universal no es justa, puesto que estos hechos prueban la excitación específica.

La reacción de la saliva mixta es alcalina con la tintura de tornasol, correspondiendo el grado de alcalinidad á 0.8 % de carbonato de sodio, según Chittenden y Ely: esta reación podría volverse ácida según Sticker algún tiempo después de las comidas mientras Szabó la encontró constantemente alcalina aún en los casos de carie dentaria extensa, siendo solo por excepción en algunos de éstos ,ácida.

El peso específico de la saliva varía entre 1002 y 1008: el punto de congelación entre—0.07 y —0.34.

Los componentes sólidos principales son albumina, mucina, sustancia minerales y dos enzimas la *Ptialina* y *la Glucasa.*

Las sustancias minerales están constituidas por cloruros, bicarbonatos alcalinos, fosfatos, sulfatos, nitritos, amoniaco y rodanato de potasio; este último posee una acción antiséptica pero su cantidad siendo tan mínima no tiene valor bajo esta faz.

Los cuerpos que más importancia tienen en la saliva son los dos enzimas y de éstos la ptialina.

El proceso de secreción de estos enzimas parece que se pueda seguir en los cortes microscópicos de las glándulas comparativamente en reposo y durante la función; en el período de reposo la red protiplasmática está tan rellena de granulaciones que el núcleo es tapado por ellas; durante la secreción los gránulos se achican y disminuyen en cantidad y se acumulan en la luz glandular.

El proceso secretorio atraviesa pues por tres períodos 1.º apoderamiento en el torrente circulatorio del material alimenticio por parte de las células: 2.º elaboración de estos gránulos en el protoplasma celular y 3.º eliminación de ellos en los canalículos glandulares.

Todos estos procedimiento están bajo el dominio ó control de nervios especiales y diferentes para cada glándula.

No se ha llegado á probar completamente que las granulaciones antes dichas sean constituídas por enzimas quizá más bien se trate de pro-enzimas, de las cuales se originarían la diastasa y la Glucasa al atravesar la célula durante el proceso de secreción. Esto se deduce por analogía con la glándula pancreática que como veremos al tratar de ella presenta un aspecto microscópico muy semejante al de las glándulas salivares y posee sus enzimas al estado de zimógeno.

La cantidad de ptialina contenida en la saliva varía según los animales; parece que falta en los carníveros típicos; en el caballo estaría según Goldschmildt al estado de zimógeno y se modificaría en fermento

activo solamente durante la masticación: según Zweifel existe en el recién nacido únicamente en la glándula parótida, y Berger afirma que las glándulas salivares de embriones humanos de 7 á 8 meses contienen fermento amilolíptico.

La acción de la ptialina se ejerce exclusivamente sobre el almidón quien se transforma por un proceso hidrolítico en dextrina y azúcar. La naturaleza de estos últimos fué establecida no ha mucho tiempo, pues se creía antes que se tratase de glucosa, pero las investigaciones de Seegen y Nasse y de Musculus y Von Mering demostraron que por la acción de la saliva sobre el almidón y sobre el glicógeno, el azúcar que se forma es en máxima parte maltosa lo que fué confirmado más tarde por E. Külz y Vogel.

La presencía de glucosa en los productos que se obtienen por acción de la saliva y por acción del almidón sería debida á una inversión de la maltosa producida por el otro fermento que existe, la Glucasa.

Esta acción saccarificante de la saliva se cumple muy rápidamente en el hombre y yá en la boca misma Gaudenz vió que basta $^1/_2$ minuto para que la saliva pueda disolver y sacrificar cantidades considerables de amiláceas, de lo que por otra parte se puede persuadirse fácilmente haciendo esta sencilla experiencia: se toma un poco de engrudo hecho con almidón, se entibia y se agrega saliva se agita y se practica al poco rato la reacción de Felhing, obteniéndose la reducción del sulfato de cobre, lo que indica que ha tenido luga la sacarificación del almidón: la saliva del

perro no dá, lo que prueba que no tiene ptialina.

Reasumiendo el rol de la saliva, éste sería esencialmente doble, el de facilitar la masticación y deglución de los alimentos y el de disolver y sacarificar el almidón haciéndolo asimilable.

Del estudio de la composición química y de su rol fisiológico se puede deducir á priori que la saliva no debe tener acción alguna sobre las toxinas; si tenemos en cuenta como veremos en el VII capítulo al hablar de éstas, la mayoría de los autores se inclinan á creer que pertenecen al grupo de los cuerpos albuminoideos ó á un grupo muy afine á ellos y la saliva no posee ningún fermento que ataque á estos últimos.

Sin embargo he querido experimentar la acción de esta secreción sobre la toxina diftérica: experimenté con saliva de hombre normal y de perro; la 1ra. obtenida por salivación natural, la 2.ª por medio de una inyección sub-cutánea de pilocarpina, que como es sabido provoca la actividad secretoria de los diferentes aparatos glandulares del organismo.

La saliva humana puesta en contacto con engrudo de almidón lo sacarificó rápidamente mientras la de perro, no produjo modificación apreciable del mismo engrudo; puse entónces estas salivas en presencia de toxina diftérica agregando á 1 cents³. de secreción igual cantidad de veneno diftérico y dejé las mezclas en la estufa de 37° de 6 á 24 horas: la inyección á cobayos demostró que la toxina había guardado toda su actividad.

Repetí el experimento con la dósis mínima mortal de toxina obteniendo idéntico resultado.

Debo pues concluir que la saliva mixta del hombre y del perro no tiene acción ninguna sobre el veneno diftérico y probablemente no la tiene sobre las demás toxinas debido esto á su composición química.

CAPÍTULO III

Secreción gástrica

Seré poco extenso sobre la anatomía microscópica del estómago, lo suficiente para comprender su función. De las 4 capas que forman la pared estomacal, mucosa, sub-mucosa, muscular y serosa, la primera es la que más nos interesa y de ella me ocuparé exclusivamente.

El epitelio que tapiza toda la superficie de la mucosa gástrica, es cilíndrico mono estratificado, las células que ló constituyen presentan una porción basal más oscura en que está colocado el núcleo redondo ú ovalado y de una porción distal más clara que contiene gruesas granulaciones y que durante el período digestivo se modifican, transformándose en un pequeño cálice que ha vaciado su contenido.

La función de este epitelio es esencialmente protectora, es de él que proviene el mucus que tapiza la superficie interna del estómago.

A este mucus y al segregado por la mucosa intestinal se le atribuye por algunos autores una acción protectora contra las infecciones microbianas y espe-

cialmente contra infección tubercular. Es á la falta de esta capa de mucus que Behring atribuye la notable predispoción de los nourrisson y de los animales recién nacidos para la tuberculosis.

Además de este epitelio cilíndrico la mucosa gástrica posee dos clases de glándulas: las glándulas del fondo conocidas también con el nombre de glándulas á lab ó glándulas á pepsina y las glándulas pilóricas falsamente designadas también con el nombre de glándulas á mucus.

Las glándulas del fondo están constituídas por dos especies de células: las células adelomorfas ó principales y las células delomorfas ó de revestimiento. (Heidenhain).

Las células adelomorfas forman la masa principal de la glándula y circunscriben directamente á la luz glandular. Las delomorfas estan en la parte periférica, son más chicas y más oscuras aumentando en número al aproximarse al orificio de salida de la glándula.

Durante la secreción el aspecto y tamaño de estas células varía: en las células principales la parte que mira hácia la luz glandular se recarga de granulaciones análogamente á lo que vimos pasar en la glándulas salivares, mientras la porción basal contiene muy pocas granulaciones y su aspecto es más claro; estos gránulos constituyen el pro enzima péptico ó propepsina, y el pro-enzima lábico, pasando junto con el líquido de secreción á la luz glandular y por ésta á la cavidad gástrica.

Las células de revestimiento durante el período de secreción aumentan notablemente de tamaño y quizá sean las células secretorias de los ácidos del jugo gástrico comunicando con la luz glandular por medio de elegantes redes canaliculares que las envuelven una por una y desembocan en otros tantos pequeños conductos que á su vez comunican con la cavidad de la glándula como lo demuestra la coloración de la mucosa gástrica por el método de Golgi.

Las segundas especies de glándulas es decir las glándulas pilóricas contienen células que por su aspecto general se parecen mucho á las células fundamentales de las glándulas del fondo: se creía antes que ellas contubiesen una gran cantidad de mucina lo que explica el nombre de glándulas á mucina que se les daba; pero las investigaciones de Heidenhain demostraron que no participan en la produción de esta sustancia, sino que contienen ellas también los zimógenos de que hemos hablado.

En la porción intermedia entre la región del fondo y la del píloro la mucosa gástrica contiene las dos especies de glándulas mezcladas.

Además de estas dos especies de glándulas á las cuales les está confiada la parte más importante de la secreción se han descripto otros dos grupos glandulares: uno situado en el punto de pasaje del estómago al duodeno, al lado de las glándulas pilóricas típicas, constituídas por glándulas parecidas á las de Brünner y Lieberkhün: otro en el cardia, en la zona intermediaria entre el exófago y el estómago, constituídas por

glándulas tubulosas compuestas, parecidas á las de Brünner y pilóricas.

Los nervios que presiden la función gástrica son de dos clases, los unos de origen cerebro espinal que llegan al estómago por medio del neumogástrico, los otros de origen simpático provienen del plexus solar.

Sobre la función de las glándulas gástricas nos han dado mucha luz las preciosas investigaciones de Pawlow y sus discípulos.

Dos son los mecanismos principales de la secreción gástricas, los dos debidos á una acción refleja. El primero que tiene su punto de partida en los órganos sensitivos de la extremidad cefálica (vista, olfato y gusto), que se trasmite al estómago por medio del neumogástrico. El segundo que toma su origen en la mucosa gástrica y es debido á la acción de substancias químicas ó alimenticias sobre las terminaciones nerviosas de la mucosa.

De estas dos secreciones, la primera ó secreción psíquica ó de apetito, es mucho más importante que la segunda, y sobre su existencia ya habían llamado la atención Bidder y Schmidt en 1852, Schiff en 1865, Richet 1878 y Lanotzky en 1892.

Pero el mecanismo íntimo de dicha secreción, algo de concreto lo sabemos después de los trabajos de Pawlow iniciados en 1899 con la señora Schumow Simanowsky.

Para estudiar la secreción psíquica, Pawlow imaginó de asociar á la fístula gástrica la exofagotomía pudiendo, de tal manera, recoger jugo gástrico per·

fectamente puro; cuya secreción era provocada por una alimentación ficticia.

En efecto, el exófago seccionado, se suturaba sus dos extremidades á la piel del cuello, de manera que el alimento suministrado al perro no llegaba al estómago, sino que salía por el extremo superior del exófago; como consecuencia de esta alimentación ficticia, á los 5 minutos de empezada la masticación, salían de la fístula gástrica las primeras gotas del jugo gástrico, continuándose la secreción varias horas y alcanzando á sacar de un solo perro cantidades notables de jugo que en animales de gran talla pueden llegar hasta 500 gramos.

Esta secreción psíquica se produce, no solamente cuando el perro siente el sabor del alimento, sino que también cuando lo huele ó lo ve simplemente, siempre que tenga apetito (secreción de apetito).

Parece, pues, que este mecanismo de la secreción gástrica es efectivamente el más importante, puesto que el contacto directo de las substancias alimenticias con la mucosa gástrica (suministración del alimento por la fístula), no provoca secreción sino después de varias horas.

La resección del neumogástrico impide la producción de la secreción psíquica, lo que demuestra que este nervio conduce el estímulo secretorio reflejo de los centros nerviosos á la mucosa gástrica.

Que la acción mecánica de los alimentos sobre la mucosa gástrica no influya en lo más mínimo sobre la producción de la secreción, Pawlow lo demuestra

irritando de varias maneras la mucosa, directamente al través de la fístula gástrica; con ninguna de estas excitaciones mecánicas se consigue obtener ni una sola gota de jugo gástrico, ni tampoco cuando la irritación se extiende á la totalidad de la mucosa, como en el caso de que por la fístula se proyecte un chorro de arena, ó se introduzca en la cavidad un balón de goma, insuflándolo después con gas, hasta llenarlo por completo.

La secreción gástrica puede ser producida también, como dijimos, por acción química directa de los alimentos sobre la mucosa gástrica; estos estudios comenzados por Heidenhain con su estómago aislado, no nos explicó completamente el mecanismo de esta secreción, sino hasta que Pawlow imaginó su operación del pequeño estómago.

Esta operación consiste en hacer un pequeño estómago tubular á expensas de la gran curbadura, soldando su extremidad libre á la pared abdominal y separando por un doble tabique mucoso del restante del estómago: en esta operación hay que cuidar de salvar por completo todas las conexiones nerviosas.

Siendo así hecho el pequeño estómago, viene á quedar como un espejo del grande, así por ejemplo: si el alimento excita el gusto, olfato ó vista, del perro, al producirse la secreción psíquica en el gran estómago, se produce al mismo tiempo en el pequeño: igualmente la excitación química de la mucosa del gran estómago produce, por vía refleja también, la secreción del pequeño.

Pawlow estudió varios de los excitantes químicos de la secreción gástrica: el agua por sí sola está en condiciones de producir una secreción, aunque pequeña, como lo demostró primero Heidenhain.

Los más potentes excitadores de la secreción química son: el extracto y jugo de carne, el caldo, etc., mientras la clara de huevos, el almidón son completamente inactivos; y nótese que estos resultados fueron obtenidos suministrando dichas substancias al través de una fístula practicada en el gran estómago y también para evitar el mecanismo psíquico, en perros dormidos ó en los cuales había sido seccionado el neumogástrico, que, como sabemos, es el conductor de la excitación secretoria psíquica.

Un efecto secretorio notable lo poseen los mismos productos de la digestión: si introducimos en el gran estómago el contenido gástrico de otro perro muerto en pleno período digestivo, vemos al poco rato salir del pequeño estómago una cantidad notable de jugo ácido.

Al lado de estas substancias que provocan la secreción química, y de las indiferentes hay un tercer grupo constituído especialmente por las substancias grasas, que no sólo no provocan secreción, sino que tienen una acción inhibitoria; en efecto, si introducimos en el gran estómago aceite de olivas y provocamos la secreción psíquica, la cantidad de jugo recogido del pequeño estómago es mucho inferior á la que suele obtenerse normalmente.

La secreción química no es debida al hecho de que

las substancias que provocan la secreción se absorban en el canal digestivo y sean llevadas por medio del torrente circulatorio á los centros de los nervios secretorios ó á las glándulas pépticas mismas excitándolas en efecto, las substancias que provocan la secreción química, si cuando son introducidas en el estómago, no la produce más si son introducidas por el recto; debo, pues, concluir que también esta secreción es producida por un acto reflejo: éste se verifica por acción de las substancias alimenticias ó de sus productos de digestión sobre la mucosa gástrica y sobre la del duodeno, como resulta de las experiencias hechas por Pawlow y sus discípulos.

La secreción gástrica es ácida en todos los animales vertebrados; por ser imposible conseguir jugo gástrico del hombre en estado de pureza, la constitución química no es conocida exactamente.

La secreción gástrica pura obtenida de un perro operado con el método de Pawlow, se presenta como un líquido perfectamente claro y transparente, de sabor ligeramente ácido y con un peso específico de 1,003 á 1,0059, sus componentes principales son, el ácido clorhídrico y los enzimas.

El H Cl se encuentra en proporción de 5 á 6 °/oo en el jugo gástrico del perro (Pawlow), y 5,20 °/oo en el jugo gástrico del gato (Riasantzn): mientras en el jugo gástrico humano sería de 2 á 3 °/oo; pero, como éste no se ha podido conseguirlo puro, esta cantidad debe ser mayor.

En el perro, según algunos autores, parece

que, á más del H Cl, exista normalmente pequeña cantidad de ácido láctico que puede existir en el estómago humano solo ó junto con ácido acético, butírico y sulfociánico (Nencky y Sieber), después de una abundante alimentación de hidratos de carbonos.

El concepto antiguo de que el ácido clorhídrico no se encontrara al estado libre, fué echado por tierra por las investigaciones de Schmidt (1852), que demostraron que su cantidad, no sólo es suficiente para saturar las bases y para combinarse con las substancias albuminosas del alimento, sino que hay un superávit, así que en cualquier momento de la digestión el contenido gástrico es ácido, mientras en ayunas, como es notorio, la reacción del mucus que tapiza la pared, es constantemente alcalina.

Después del ácido clorhídrico los componentes más importantes del jugo gástrico son los fermentos; hasta la fecha han sido descriptos tres enzimas como constituyentes normales *la pepsina*, *el lab y la lipasis*.

Pepsina.—Este fermento puede obtenerse de la mucosa gástrica, extrayéndola con glicerina ó digiriéndolo con una solución de ácido clorhídrico al 2°/₀₀: en el primer caso se obtienen soluciones más puras que con el segundo; con éste se arrastran muchos albuminoides que forman parte de la mucosa estomacal, pero con ninguno de los dos métodos se obtienen soluciones suficientemente puras que permitan estudiar la constitución química de este fermento.

Debemos á los trabajos de Pekelharing, de Nencki y Sieber un método para aislar este fermento al estado de pureza— este método consiste en dializar á la temperatura de 0° el jugo gástrico obtenido del perro, por el método de Pawlow (secreción psíquica): se obtiene de esta manera un precipitado en donde existe gran cantidad de pepsina, casi pura, que puede purificarse más disolviéndola en ácido clorhídrico diluído y dializándola nuevamente.

Haré caso omiso de todas las otras investigaciones antecedentes á las de estos autores, y me limitaré á referir solamente los resultados obtenidos por ellos sobre la constitución química de este fermento.

De 6 análisis elementales, Pekelharing da una media de la camposición química, que es: C. 51,99, H 7,07 N. 14,44 S. 1,63 y Nencki y Sieber dan: C. 51,26 H. 6,74 N. 14,33 S. 1,5.

En la pepsina se encuentra cloro, este no es debido á impureza de preparación sino que forma parte esencial de la molécula; llegó aislar también una albúmina que el autor le dá el nombre de ácido pepsínico y concluye diciendo que por sus caractéres químicos este fermento es un cuerpo albuminóide.

Nencki y Sieber consideran á la pepsina como una molécula gigante constituída con un núcleo proteíco formado de ablumosa, lecitina y ácido clorídrico: puesto que estas moléculas secundarias pueden producir acciones diferentes, la molécula gigante que resulte de ellas tendrá diferentes funciones; así que una molécula de pepsina puede digerir la albúmina, co-

agular la leche y transformar las albumosas en plasteinas: una molécula gigante así constituída es natural que sea muy sensible á la acción de los reactivos químicos, así que la esperanza de conseguir enzimas químicamente puros es ilusoria hasta que no se haya encontrado métodos de investigación menos violentos.

Los autores clasifican también á la pepsina como un cuerpo albuminoíde, apesar de que hay preparaciones de pepsina que no dan la reacción de estos cuerpos.

La pepsina como los demás fermentos posee un pro-fermento ó zimógeno al cual los autores han dado el nombre de pepsinógeno ó propepsina. Esta sustancia descubierta por Schilff, fué hallada por Langley y últimamente por Glaessener que ha hecho un estudio muy perfecto de ella: se altera con la temperatura, no dializa, filtra muy difícilmente por bujías, se destruye por los alcalis libres, salvo el carbonanto de sodio en solución no muy concentrada, los ácidos pueden segun el estado de ionización, transformarlos en fermento activo lo que se produce con los ácidos fuertes en fracciones de segundos: las sales neutras son indiferentes, la bilis y el jugo entérico pueden alterarla: por su constitución química está muy cerca de los fermentos y en su transformación en estos es debido probablemente á una acción hidrolítica debida á los H— ionios.

Sobre el lugar de produción de la pepsina estamos iluminados por las investigaciones de Glaessener; la producida en el fondo es veinte veces más abundante que la del piloro, de la cual difiere por algunas pro-

piedades; la pepsina pilórica en efecto actúa con reacción ácida, neutra ó ligeramente alcalina, conduce muy rápidamente á la escisión los cuerpos albuminoídeos que dan la reacción del triptófane, no se puede obtener con los métodos comunes para preparar la pepsina del fondo.

El autor llama á la pepsina del piloro pseudo-pepsina.

A diferencia del fermento amilolíptico que se encuentra en gran abundancia en el mundo vegetal, la pepsina excepción hecha tal vez con la *Drosera* que es una planta insecticida, parece existir exclusivamente en los animales, pero no habiendo estudios exactos sobre la constitucion química de la enzima proteolítica de esta planta y perteneciendo los enzimas encontrados en otras, al grupo de los enzimas trípticos es muy probable que no se trate de pepsina sinó de tripsina.

Tampoco conocemos microbios que segreguen pepsina mientras conocemos muchos que segregan fermento amilolíptico, tríptico y según las últimas investigaciones también quinasis.

La pepsina no actúa sobre los cuerpos albuminoídeos en solución que tengan reacción neutra ó alcalina, mientras los disuelve y transforma si la reacción es ácida: el ácido por sí mismo incapaz de producir estas modificaciones sino después de un tiempo bastante largo.

Si hacemos actuar una solución de H Cl muy débil sobre fibrina cruda esta no se disuelve á la temperatura ambiente, ni al cabo de varios días, mientras es

suficiente agregar una pequeña cantidad de pepsina para que la digestión se produzca rápidamente, lo mismo sucede si en vez de fibrina emplearamos clara de huevo cocida.

El grado de acidez que más favorece la acción proteolitica de la pepsina es diferente según la naturaleza del cuerpo albuminoídeo sobre el cual actúa; en todos los casos hay un grado óptimo, arriba y debajo del cual la digestión se cumple con más dificultad. (1)

El acumulamiento de los productos de la digestión obstaculizan la acción específica de la pepsina análogamente á lo que sucede con todas las demás enzimas; creo inútil entrar en más detalles sobre las condiciones que pueden favorecer ó dificultar la acción de este fermento in vitro y en el organismo.

La acción de la pepsina puede estudiarse in-vitro é in-vivo; el primer método inaugurado por Reaumur y Spallanzani permite seguir detalladamente las varias faces del proceso digestivo las cuales voy á reasumir muy brevemente: como la diastasa de la saliva no transforma directamente el almidón sino que le hace sufrir una série muy larga de modificaciones antes de llevarlo hasta la transformación final en azúcar, igualmente la pepsina no íransforma directamente las sustancias proteícas en peptonas sino que las modifica sucesivamente simplificándolas cada vez más hasta llevarlas al útimo térmimo peptonas.

En el producto de la digestión artificial ó espontánea

---

(1) Según los trabajos de Slis J. con una acidez de 1 °/₀₀ la albúmina de hueso se digiere en 1 hora y 1/4 con una solución de 3°/₀₀ en 2 y 1/4 y una 5°/oo 4 horas.

de una substancia proteica por acción de la pepsina, encontramos tres diferentes formas principales de cuerpos albuminoideos: la sintonina que es químicamente un albuminato acido, la albumosa y la peptona: no describiré los caracteres químicos de estos cuerpos, para no aislarme del tema, pudiendo el lector consultar cualquier tratado de química biológica moderno.

El proceso íntimo de la peptonización de las substancias proteicas parece constituído, según las investigaciones de Kühne y Chittenden en una depolimerización de la molécula proteica primítica, acompañada de una hidratación; pasemos al estudio del segundo fermento.

Siguiendo por orden de importancia, el segundo fermento contenido en el jugo gástrico es el Lab ó Quimosina.

Este fermento es seguramente uno de los más difundido en la naturaleza; existe en las secreciones de muchos microbios, en el jugo de muchas plantas y en una gran cantidad en las vísceras de los animales, siendo, sin embargo, diferente en su constitución molecular, según su origen, como han demostrado las investigaciones recientes, fundadas sobre el método de los anti-cuerpos específicos (así, por ejemplo, inyectamos á un conejo un extracto de flor de cardos que contiene lab, en las venas; después de cierto tiempo el suero de ese conejo impide que la leche se coagule con el extracto de dicha planta; pero ese suero no impide la coagulación con otra sustancia que contenga

lab, así con el cuajo, el anti·cuerpo que se forma en el conejo, actúa solamente sobre el lab animal y no sobre el vegetal: esto dice que hay varios fermentos lab.)

En los órganos animales el lab ha sido encontrado á más del estómago en el páncreas de muchos animales (cerdo buey oveja, caballo perro gato y hombre), en varios órganos (testículo, hígado, pulmón, riñón, bazo, mamas, tiroides, cerebro, intestino, sangre y ovario), aunque en pequeña cantidad.

También el lab como la pepsina se segrega al estado de pro-fermento su cuna parece ser en el fondo del estómago, en efecto en la secreción pilórica no existe lab. (1)

Las céluluas que lo produce serían según Glaessener las células de revestimiento de las glándalas del fondo y el autor dice que su antigua denominación de células á lab es justa y por otra parte sabemos que en las glándulas del piloro faltan.

No ha sido obtenido hasta la fecha el lab al estado de pureza así que su composicicn química no la describe, limitándome á decir que posee todas propiedades que caracterizan á los fermentos solubles ó enzimas.

La cantidad de este fermento contenido en el estómago varía según la edad, de las investigaciones de Zuntz y Stemberg se deduce que el estómago del adulto contiene mucho más lab que el del nourrisson, lo que hace pensar que el lab no influya sobre la absor-

---

(1) Este hecho ha sido aprovechado últimamente para el diagnóstico de sitio del carcinomia gástrico.

ción de la caseina, en efecto la leche cuajada con el lab se digiere mucho menos rápidamente in-vitro que no la leche normal y esta es la razón porque el adulto aprovecha menos de la caseina que el recién nacido; el lab parece ser más bien un producto de intercambio del organismo puesto que lo encontramos en gran cantidad en órganos como el testículo, estómago de los pájaros ranas y peces que no toman leche.

El lab actúa en soluciones neutras ó ligeramente ácida ó alcalinas; un pequeño exceso de alcali ó ácido destruye rápidamente el enzima á la temperatura ordinaria.

La acción específica del lab es la de precipitar la caseina de sus soluciones, transformándolas en para caseína (queso) y lacta-albúmina, condición indispensable de esta precipitación, es la presencia en el líquido de sales de cal, en efecto si privamos á la leche de sus sales de cal agregándole ácido oxálico ú oxalato de amonio, que transforma las sales solubles en oxalatos insolubles de cal, el lab no ejerce más su acción precipitante.

No entro á estudiar el mecanismo íntimo de la acción del lab que ha sido argumento de una serie grandísima de publicaciones, pues este fermento no tiene importancia alguna con el mecanismo de defensa del tubo gastro-entérico contra las toxinas.

Lipasis.—Este fermento menos importante de los dos ya descriptos fué descubierto por Marcet en el año

1858. Se le puede extraerlo del fondo del estómago por medio de la glicerina, filtra al través de bujías, es sumamente sensible á la acción de la pepsina y del H Cl su poder lipolíptico depende de la fineza de la emulsión de las grasas.

El H Cl disminuye el poder lipolíptico del extracto glicérico de la mucosa mucho más que el del jugo gástrico mientras el Hidrato de sodio en pequeñísima cantidad destruye el poder lipolíptico del jugo gástrico, siendo su acción sobre el extracto glicérico casi nula; esto hace pensar que quizá la mucosa gástrica lo contenga al estado de prolipasis ó zimógeno.

La digestión de las grasas no se cumple en el estómago sino en el intestino como veremos al tratar dicho capítulo, la importancia pues de este fermento es muy poco al respecto de mi tema.

De lo expuesto se deduce ya teóricamente que solo dos sustancias pueden actuar sobre las toxinas; una la pepsina y la otra el ácido clorhídrico.

La primera por sí sola no debería tener acción alguna sobre las toxinas puesto que no la tienen sobre los demás cuerpos albuminoídeos sin el concurso del ácido: éste podría actuar por si solo porque como resultados de los trabajos ya citados puede digerir á la larga las albúminas sin necesitar del concurso de un fermento proteolíptico y porque «como es sabido puede ligarse á la molécula albuminosa» produciendo los albuminatos ácidos.

CAPITULO IV

Secreción pancreática

El páncreas es una glándula acino tubular muy semejante á las glándulas salivares, dividida en lóbulos y lobulillos separados por tejido conjuntivo, y cuyos canalículos excretores desembocan en dos conductos más grandes, el conducto de Wirsung y el conducto accesorio de Santorini.

Las células secretorias corresponden por su extructura á las de las glándulas albuminosas pareciéndose mucho á las células de la parótida, son células cónicas que contienen una gran cantidad de gránulos muy refringentes (gránulos de zimógenos) en la parte de la célula comprendida entre el núcleo y la luz glandular; la porción basal de estas células es clara posee el núcleo y no contiene gránulos.

Análogamente á lo que sucede en las glándulas salivares los gránulos de zimógeno disminuyen de la mitad distal de la célula durante el período de la digestión y se acumulan en la luz glandular: en reposo de la glándula, los gránulos se reforman (Heidenhain).

Entre los acinus glandulares se encuentran unos is-

lotes celulares descriptos por Langherans que difieren de las células glandulares por faltarles la zona granulosa; estas células forman cordones á lo largo de ámplios capilares sanguíneos atribuyéndosele una importancia especial en la produción de la secreción interna del páncreas y según varios autores serían sitio especial de alteración en la diabetis de orígen pancreático.

La vascularización de esta glándula emana de tres fuentes distintas: de la arteria hepática, de la esplénica y de la mensentérica superior; está inervada por el plexus solar.

Como para la secreción gástrica describiré dos factores de los cuales depende en condiciones normales, la secreción pancreática, un factor psíquico y un factor químico; de este último por ser el más importante me ocuparé primero.

El estimulante fisiológico de la secreción es según las investigaciones de Pawlow y sus dicípulos, el H Cl del estómago: el mecanismo de acción de este agente ha sido objeto de muchas investigaciones por parte de de este gran fisiólogo ruso, como también de muchos otros observadores especialmente de la escuela francesa é inglesa.

Dos mecanismos parece posible á primera vista, uno que el H Cl gástrico actúe por medio de la circulación sanguínea sobre el páncreas y el otro que su acción se ejerza por el contacto del ácido con las terminaciones nerviosas de la mucosa, contacto que daría lugar á una secreción refleja por parte del páncreas.

En el primer caso la producción de ácido en la ca-

vidad gástrica durante la digestión aumentaría la alcalinidad de la sangre y esta modificación en la constitución sanguínea actuaría sobre las células pancreáticas y excitaria su función secretoria.

Había, en la admisión de esta hipótesis, una correlación muy lógica entre la secreción ácida gástrica y la secreción alcalina del páncreas: la molécula del Cloruro de sodio que se divide y que vá una parte al estómago á formar el H Cl y la otra al páncreas para asegurar la alcalinidad de su secreción, vendría á recomponerse en el momento del contacto de las dos secreciones: bajo el punto de vista fisiológico este mecanismo satisface, porque sabemos que el jugo pancreático actúa óptimamente en medios alcalinos y el H Cl provocando una correspondiente secreción de jugo vendría á ser neutralizado haciéndose de tal manera la reacción del ambiente intestinal favorable á la acción especifica de los fermentos pancreáticos.

Sin embargo, esta explicación tan seductora, cae bajo el peso de la experimentación.

En efecto el H Cl actúa provocando la secreción pancreática solamente cuando llega á ponerse en contacto con la mucosa duodenal. Este mecanismo de acción ha sido descubierto también por Pawlow y sus discípulos: si seccionamos transversalmente el estómago á la altura de la región pilórica é introducimos una solución de H Cl en la cavidad gástrica, el páncreas queda en reposo, pero si la solución, la introducimos en la extremidad pilórica la secrecion pancreática

aparece en el momento que el ácido llega á tocar la mucosa duodenal.

Pawlow admite que el ácido actúe sobre la secreción pancreática por vía refleja, lo que no parece probable puesto que una inyeccion directa de ácido en las venas no provoca secreción ninguna por parte del páncreas.

Sin embargo la experiencia de Bayliss y Starling publicada á mediados del año pasado demuestran claramente que no es este el mecanismo de acción del H Cl sobre la secrecion pancreática.

Si bien es cierto que la inyección de H Cl en las venas no da lugar á fenómenos secretorios, es también cierto que maceraciones de mucosa duodenal en soluciones clorhídricas inyectadas en el torrente circulatorio, provocan una rápida y abundante secreción pancreática.

Debemos, por lo tanto, admitir, que al ponerse en contacto el H Cl con la mucosa duodenal, se origina una substancia que, absorbida por la sangre, actúa de una manera específica sobre la célula pancreática, excitando su función secretoria.

Es, por consecuencia, muy justificado el nombre de «*secretina*» que Baylíss y Starling han dado á este principio hipotético.

Si bien la secretina no ha sido aislada químicamente, poseemos pruebas indirectas de su existencia, y conocemos su manera de comportarse con respecto á algunos agentes físicos.

Un experimento muy ingenioso que demuestra la

existencia de la secretina en la sangre en el momento del pasaje del quimo ácido en el duodeno, lo debemos á Henríquez y Hallion, quienes inyectaron á un perro con fístula pancreática temporánea en el duodeno una solución de H Cl al 5 °/₀₀ y en el momento que empezaba á establecerse la secreción pancreática transfundieron la sangre arterial á la vena de otro perro, tambien con fístula pancreática temporánea, observando inmediatamente la producción de secreción pancreática; lo que demuestra que en la sangre transfundida existía una substancia excito-secretoria específica, la secretina.

Una hipótesis era posible sobre la naturaleza de esta substancia, y es que fuese idéntica á otra de que me ocuparé más adelante, descubierta por Pawlow, y que tiene por objeto activar á los zimógenos del jugo pancreático inactivos, quiero decir, la «*entero-quinasis*».

Este fermento tiene por sitio de producción también la porción duodeno y eyuanal del intestino, pero difiere de la secretina porque, mientras el calor lo destruye, este no tiene acción sobre la secretina.

Haré notar, á propósito de esta última substancia, que ella actúa lo mismo si las soluciones que la contienen antes de inyectarlas en las venas son neutralizadas.

El jugo pancreático segregado bajo la influencia de la secretina, no tiene acción proteolítica ninguna, no dependiendo esto por falta de tripsina, sino que de encontrarse ésta al estado de zimógeno: es suficiente agregarle á este jugo inactivo un poco de entero-qui-

nasis, para conferirle un poder proteolítico notable.

Además del mecanismo descripto de la acción específica de la secretina, que se ejerce por medio de la circulación sanguínea, Wertheimer y Lepage admiten una secreción refleja provocada por el contacto del ácido sobre las terminaciones nerviosas de la mucosa duodenal, puesto que vieron producirse la secreción pancreática en condiciones que excluyen la penetración en la circulación general de las substancias que se hayan originado al nivel de la región excitada por el ácido.

También los alimentos y algunas substancias químicas pueden provocar la secreción: es suficiente la introducción de agua ó de grasas en el estómago de perros con fístula pancreática, para ver salir de ésta el jugo.

Es probable que en estos casos también el mecanismo sea siempre el mismo; en efecto, las materias grasas pasan al duodeno emulsionadas y ácidas, y la acción secretiva se manifiesta solamente cuando las grasas llegan en contacto con la mucosa duodenal: por lo que se refiere al agua, sabemos que suele provocar una pequeña secreción de jugo gástrico ácido, y que éste actuaría de la misma manera sobre la mucosa duodenal.

Sin embargo, Pawlow sobre la base de algunos experimentos que hizo en su laboratorio, el Dr. Valther cree de poder afirmar que grasa y agua actúan por sí mismas y que son verdaderos excitantes específicos de la secreción pancreática.

Poco se sabe sobre la interesante cuestión de si existe una influencia psíquica sobre la secreción pancreática. La vista del alimento es suficiente para provocar en un perro con fístula, la secreción del jugo pancreático, péro puesto que al mismo tiempo se produce secreción gástrica (psíquica), no podemos afirmar que la secreción pancreática en este caso no sea debida más bien á la acción de la secreción gástrica psíquica sobre el duodeno – : existen algunos hechos, sobre los cuales no insistiré, pues no están debidamente comprobados, y no nos autorizan admitir la existencia de una secreción psíquica.

El jugo pancreático tiene siempre reacción alcalina, y á menudo contiene gran cantidad de albúmina. La cantidad segregada en 24 horas corresponde en el perro, según Pawlow, á 21,8 cent.^{3} por kilo de peso.

La composición química del jugo pancreático normal del hombre no es conocida: existe solamente un trabajo é incompleto de Glaessener (1903), del cual voy á extractar las conclusiones más importantes: recogió el jugo pancreático en una mujer que se le había efectuado una intervención quirúrgica en las vías biliares, y se había colocado un tubo de drenaje en el conducto Wirsungiano: el jugo que fluía del tubo, era claro, de reacción alcalina y de un peso específico bajo; la cantidad diaria era de 700-900 cent.^{3}, en ayunas recogía de 14-18 cent.^{3} por hora, durante la digestión la cantidad variaba hora por hora, aumentaba durante las primeras 4-5 horas, para disminuir después paulatinamente.

Muy importante también por las posibles aplicaciones á la química, me parece el hecho de que la suministración de H Cl aumentaba la secreción pancreática casi el doble; no produjeron efecto manifiesto las grasas ni los álcalis, que en los perros aumenta la secreción pancreática.

El examen químico de esta secreción dió el resultado siguiente: contenía rastros de albúmina (albúmina, globulina, fibrinógeno y núcleoproteido), no daba las reacciones del azúcar, era muy alcalino (fenolftaleína). En las experiencias de digestión artificial, no modificaba en lo más mínimo la fibrina y la albúmina: todas las tentativas para activar la acción proteolítica por medio de los ácidos orgánicos é inorgánicos, ó por medio de de los álcalis, no dieron resultado, quedó también sin efecto la adición de jugo entérico de perro.

Pero, si se agregaban cantidades mínimas del jugo obtenido, sometiendo á una presión de 300 atmósferas pedazos de intestino humano, el jugo pancreático adquiría un notable poder proteolítico.

Resulta, pues, de esto, que la secreción pancreática del hombre es completamente inactiva sobre los cuerpos albuminoideos, pero contiene manifiestamente un proenzima de la tripsina. Este profermento es activado por la secreción del intestino delgado y adquiere, de tal manera, enérgico poder proteolítico sobre los albuminoideos.

El líquido pancreático del perro es claro, incoloro y sin olor: de los elementos que lo constituyen nos

interesan en manera especial los fermentos, de los cuales conocemos hasta la fecha tres: uno diastásico, uno lipolítico y otro proteolítico.

Se ha discutido mucho si estos fermentos se eliminan al estado definitivo ó al estado de profermento; Pawlow admite que los enzimas pancreáticos pueden ser segregados, ya como profermentos, ya como fermentos indistintamente, verificándose una ú otra modalidad de secreción, según la calidad del alimento; por ejemplo: una alimentación cárnea determina la secreción de la tripsina al estado de fermento definitivo, mientras si ésta es á base de grasa ó de almidón, la tripsina es segregada al estado de profermento, no siendo su presencia directamente útil para la digestion de estas substancias: pero, según Delezenne, los fermentos pancreáticos, en condiciones normales, se eliminan siempre al estado de zimógenos.

En la fístula pancreática permanente de Pawlow el conducto se fija á la pared abdominal junto con el fragmento de mucosa duodenal en que desemboca. Delezenne demostró que si se recoge el jugo pancreático por medio de una sonda, de las partes profundas del conducto, el líquido que se obtiene, puesto en presencia de fibrina, es constantemente inactivo, mientras que si recogemos la secreción pancreática, aplicando un embudo de vidrio en la región de la fístula, como lo hace Pawlow, el jugo que obtenemos es, por lo general, activo: la razón de esta diferencia es fácil de explicar; en el primer caso obtenemos la secreción pancreática pura; en el segundo caso obtenemos

la secreción más una pequeña cantidad de jugo entérico, segregado por el pequeño fragmento de mucosa suturada con el conducto, á la pared abdominal.

Así como la secretina es el agente específico que estimula la secreción pancreática, la entero-quinasis es el agente específico que, actuando sobre el jugo pancreático inactivo, le confiere el poder digestivo, por cuanto transforma los profermentos que éste contiene en fermentos definitivos.

La entero-quinasis es un verdadero fermento, puesto que presenta todas las propiedades que caracterizan á los enzimas, el calor la atenua y despues la destruyen; los metodos físicos químicos que suelen emplearse para precipitar los enzimas de las soluciones, precipitan á la entero-quinasis, la fibrina sustrae la entero-quinasis de los líquidos en que está contenida.

La cantidad de entero quinasis segregada por la mucosa del intestino delgado disminuye progresivamente desde el píloro hasta la válvula ileo cecal, en las últimas punciones del ileo falta casi por completo, mientras existe en gran cantidad en el duodeno.

Delezenne se preocupó de verificar, cuales elementos celulares la segregan y encontró que haciendo maceraciones de mucosa en correspondencia á las placas de Peyer (en el perro) y otras con mucosas que están al lado de dichas placas, vió que las primeras poseen una acción activante sobre el jugo pancreatico inactivo, mucho mayor que las segundas: es decir que contienen una mayor cantidad de entero-quinasis.

El lugar de producción de este fermento sería pues

el aparato linfático de la mucosa intestinal. Prosiguiendo sus investigaciones Delezenne, encontró que el exudado purulento de un abceso estéril, producido por una inyección subcutánea de esencia de trementina, activa netamente al jugo pancreatico inactivo: la entero-quinasis sería entonces de origen leucocitario.

Este hecho tiene una importancia capital porque explica como el jugo pancreatico recogido de un perro con fístula temporanea sea á veces activo y á veces inactivo: en el 1er caso correspondería á las condiciones normales; el traumatismo operatorio había sido ligero, la secreción pancreatica no había sufrido; en el 2º caso sería patológico; el trauma operatorio habría producido alteraciones circulatorias en la glandula y el jugo segregado por esta, ya no sería normal, conteniendo leucocitos como lo demuestra el examen microscópico del líquido centrifugado: los leucocitos contienen, como hemos dicho, entero-quinasis y esta activa al jugo pancreatico.

Delezenne ha encontrado que muchos microbios segregan la entero-quinasis.

De los tres fermentos que existen en la secreción pancreatica, el que más bien se conoce por su acción y composición, es la tripsina. Sobre su composición química nada cierto sabemos, pues no ha sido posible hasta la fecha á este como á ninguno de los otros fermentos poderlos conseguir al estado de pureza: me limitaré pues á tratar de una acción fisiológica específica.

Esta consiste en la propiedad de disolver y transfor-

mar los albuminoideos en solución alcalina, neutra ó muy lijeramente ácida: á deferencia de la pepsina la tripsina disuelve la fibrina sin hincharla. El grado de alcalinidad que más favorece la acción proteolítica de este fermento corresponde á una solución de 3 á 4°/oo de carbonato de sodio: los acidos impiden la acción de la tripsina si son libres, pero no si son combinados con las albuminas al estado de albuminatos acidos.

La acumulación de los productos de la digestión obstaculizan la acción digestiva de este fermento.

Como producto de la digestión triptica (de la fibrina) han sido descriptos los siguientes: albumosa, peptona, leucina, tirosina, acido asparagínico, lisina, lisatinina, arginina, histidina, amoníaco y los llamados cromógenos proteicos ó triptofane.

En el intestino se agregan á esta acción de la tripsina, la acción de los jugos entericos y de los bacterios, por lo que, se originan otros productos de escisión de molecula proteica.

La tripsina actúa también sobre la gelatina que transforma en peptona (peptona de gelatina) sobre el tejido colágeno, pero después de haber sufrido este la acción del calor húmedo á 70°, sobre el cartilago hialino que disuelve en parte, sobre las sustancias elásticas, sobre las membranas amorfas y sobre las membranas de las celulas grasosas, mientras no tienen acción sobre la kitina, ni sobre las sustancias corneas, ni sustancias grasas, ni hidrocarbonados.

En las glándulas pancreáticas de los cerdos y de algunos herviboros existe un fermento que coagula la

leche en solución neutra ó alcalina y que parece no ser idéntica á la tupsina:

Se ha encontrado este fermento en muchas plantas.

El otro fermento del jugo pancreático, la esteapsina ó fermento lipolíptico señalado por primera vez por Cl. Bernard en 1846 y confirmado después por Wenki, tiene dos acciones: por un lado emulsiona las sustancias grasas y por el otro divide á estas en ácidos grasos y glicerina: este proceso en resumidas cuenta no es sino un proceso análogo á la saponificacion, una escisión hidrolítica: la grasa neutra absorbiendo agua se divide en ácido grasos y glicerina: los ácidos grasos en la usina intestinal se combinan con los alcalis y se transforman en jabones.

La esteapsina ha sído muy poco estudiada y hasta se ha dudado de su existencia creyéndose que la escisión de las grasas neutras fuese la obra de los microbios: pero las investigaciones de Nencki, Danileswskt y otros observadores han puesto fuera de duda su existencia.

Una actividad de este fermento puesto en evidencia por Nencki y utilizado despues para el estudio de los fermentos lipolípticos en general es la de desdoblar el salol en ácido fénico y ácido salicílico.

La diastasa pancreática aunque tal vez no idéntica á la ptialina es muy parecida en su acción á este fermento.

Actúa sobre el almidon crudo y cocido á la temperatura óptima de 37° á 40°, transformándolo en dextrina, isomaltosa, maltosa y una pequeña parte en glu-

cosa: esto parece depender de la presencia en el jugo pancreático de una pequeña cantidad de invertina.

De los trabajos de Pawlow se deduce que la cantidad de los fermentos contenidos en el jugo pancreático no es constante, prevaleciendo uno ú otro segúu el régimen de alimentacion.

Había pues una adaptacion de la secrecion al trabajo que le es exijido á los órganos digestivos en geneeal: así pues cuando hay preponderancia de sustancias grasas, prevalecerá en el jugo pancreático la esteapsina, y habrá prevalencia del fermento amilolíptico cuando la alimentacion fuese constituída de amiláceos especialmente.

CAPITULO V

Secreción entérica

En el intestino encontramos las mismas capas que en el estómago, la serosa, la muscular, la submucosa; y la mucosa; esta constituye la superficie interna, es de aspecto irregular por la presencia de repliegues circulares que son más abundantes en la parte superior del intestino (valvulas conniventes de Kerkring) y de vellosidades situadas en el intestino delgado que hacen proeminencia en la mucosa; al lado de estas se encuentran, tanto en el delgado como en el grueso, depresiones en forma de glándulas tubulosas, que penetran en la base de las vellosidades (glándulas de Galeati ó Lieberkuhn).

El epitelio que recubre la mucosa ya se levanta para tapizar las vellosidades, ya se hunde para revestir las glándulas: está formado por células cilíndricas, mono-estratificadas, su protoplasma finamente granulosa, su núcleo ovalar situado comúnmente en la mitad inferior de las células, las caras laterales de estas no tienen membrana, solo poseen una cutícula finamente estriada que le es característica: el extremo inferior de

estas células es mucho más ancho que el superior y reposa sobre la membrana basal.

Al lado de estas células cilíndricas, se encuentran otra especie, las llamadas células caliciformes esparcidas entre las primeras, pero mucho más abundante entre las glándulas del intestino grueso: son células productoras de mucus; aún no se ha comprobado si estas células son una forma especial ó si son células del epitelio cilíndrico que han sufrido una metamorfosis.

En el fondo de las glándulas de Lieberkuhn se encuentra una forma particular de células con gruesas granulaciones, tomadas por la mayoría de los autores como células glandulares especiales y por otros como un estado de involución de las células caliciformes: estas células són llamadas células de Paneth.

A más de las glándulas de Lieberkuhn, encontramos en el intestino, pero solamente desde la porción terminal del píloro hasta la desembocadura del canal colédoco otra clase de glándulas cilíndricas también casi idénticas á las que existen en el píloro: son las glándulas de Brunner.

La túnica propia formada por tejido conectivo reticular, contiene una cantidad variable de células linfáticas esparcidas en una especie de tejido adenoideo: este tejido se encuentra en pequeña cantidad cerca de las glándulas y es mucho más abundante en las vellosidades, donde forma la parte central. Los leucositos abundan en toda la túnica propia y forman espesamientos densos y esféricos bien limitados: cuando es-

tos espesamientos son aislados, se les llama folículos solitarios, y si son reunidos en grupo, forman las llamadas placas de Peyer: los folículos se encuentran en todo el tubo digestivo y las placas existen únicamente en el intestino delgado y con mayor abundancia en el ileon.

Dos son las funciones importantes del epitelio intestinal conocidas hasta hoy: la absorción de las materias nutritivas y la secreción entérica: la primera se efectúa por medio de los espacios intercelulares, así, por ejemplo, una gota de grasa neutralizada por la secreción misma de la célula atraviesa el margen cuticular, se divide en finas gotitas en los espacios intercelulares, atraviesa la membrana basal que no opone mayor resistencia y penetra finalmente en los espacios linfáticos y de ahí es transportada por el vaso quilífero central á la circulación.

La segunda función es efectuada por las células caliciformes que segregan mucus y las glándulas de Lieberkuhn que segregan también substancias que van á formar parte de los componentes del jugo entérico.

Las glándulas de Brunner segregan, según Glaessner, un fermento que digiere en suluciones ácidas, alcalinas ó neutras rápidamente la albúmina hasta dar la reacción del triptofane.

Para el estudio del jugo entérico, es necesario aislar una ansa intestinal, manteniendo sus conexiones con el mesenterio y fijando una de sus extremidades á la pared abdominal, mientras la otra se la deja libre en

el peritoneo después de cerrarla (fístula de Thiry). Vella ha modificado esta operación suturando las dos extremidades á la pared abdominal (fístula de Vella-Thiry). En ayunas es muy escasa la cantidad de jugo que sale de la fístula, mientras su cantidad es notable durante el período de la digestión (5 á 6 horas después): el jugo entérico que se obtiene de esta manera, es un líquido ligeramente opalino, transparente, de reacción netamente alcalina, que contiene en suspensión pequeños copos de mucus.

Poco sabemos del mecanismo nervioso que preside la secreción del jugo entérico; la acción mecánica directa provoca simplemente la secrecion de la parte acuosa mientras el contacto con la mucosa de los productos de la digestion pancreática determina una secrecion limitada en el punto en que se establece dicho contacto: este mecanismo es muy lógico si tenemos en cuenta que la progresión del alimento en el intestino delgado se hace muy lentamente, pues si fuese suficiente el contacto de los productos de la digestión tríptica con las partes superiores del intestino á provocar la secrecion en toda su extensión, había entonces una fuerte producción de jugo que no tendría utilización inmediata.

El jugo que se obtiene por este mecanismo, ó durante la digestion, en los animales operados con fístula de Vella Thiry, contiene algunos fermentos que han sido incompletamente estudiados.

Han sido descriptos; una diastasa que actúa sobre el almidon y sobre el glicógeno, un fermento lab que

coagula la leche, un fermento emulsionante de las grasas y un fermento que invierte la sacarosa en destroso: según Schiff y Vella el jugo entérico posee también un poder proteolítico sobre todas las sustan· proteícas, hecho este negado por muchos otros observadores (Thiry, Bastianelli, Wenzet).

Al lado de estos fermentos, cuya importancia en los fenómenos digestivos es seguramente secundaria, existen otros muy bien estudiados en estos últimos tiempos y cuya importancia es capital: el primero de estos fermentos es la *erepsína* descubierta por Cohnhein y cuya acción fisiológica es la de escindir ulteriormente los productos de la digestión péptica y tríptica.

Sabíamos que por acción de la pepsina y tripsina sobre los cuerpos albuminoídeos se produce principalmente albumosas y peptonas, pero nada sabíamos de lo que sucedía de las peptonas en el intestino: no era absorbida como tal, puesto que no era posible con las reacciones que la caracterizan demostrar su presencia al nivel del epitelio intestinal.

Por otra parte no conocemos procesos sintéticos por obra de los cuales las albumosas y peptonas fuesen transformadas nuevamente en albúminas para ir á formar parte integrante de los tejidos: para algunos autores, especialmente rusos, la sintesis de la albumina y de los productos de su escision tendría lugar en el mismo estómago por obra del fermento lab.

Pero estas investigaciones repetidas nuevamente por Sieber demostraron lo falso de esta hipótesis.

Cohnhein, haciendo actuar maceraciones intestina·

les sobre las productos de la digestión péptica ó tríptica, encontró que en los líquidos de los experimentos desaparecía la reacción de la peptona, mientras aparecian cuerpos cristalinos en gran mayoría constituídos por leucina y tirosina.

Las maceraciones de mucosa herbida no tiene más acción, siendo por lo tanto demostrado que el cuerpo que produce la transformación ulterior de la peptona pertenece á la familia de los enzimas; á este fermento Cohnhein le dió el nombre de «erepsina» del griego ερειπω yo escindo.

La fisiología de la digestión, que nos ha demostrado todos los pasajes sucesivos por los cuales la compleja molécula proteica pasa, simplificándose cada vez más, hasta llegar á productos cristalinos, nos deja completamente á oscuras sobre las modificaciones ulteriores de estas sustancias.

Es sin embargo muy probable que al lado de estos fermentos desintegrantes existan en la pared intestinal ó en el hígado ó en la sangre misma, fermentos integrantes que transformen estos productos cristalinos en las albúminas que van á constituir parte integrante de los varios órganos y parenquimas.

Sabemos que una albúmina extraña al organismo no puede, cuando es inyectada bajo la piel ó en el torrente circulatorio, entrar á formar parte del organismo, siendo rápidamente eliminada: por otra parte el método biológico infinitamente más sensible que el método químico, nos ha demostrado que las sustancias proteícas, pertenecientes á especies animales aún entre

si vecinas, son fundamentalmente diferentes. Siendo por lo tanto imposible una directa asimilacion de las sustancias proteícas, se comprende la necesidad de desintegrarlas por medio de la digestión para poder despues en el trabajo sucesivo integrarlas adaptándolas á las nuevas condiciones del organismo en que fueron introducidas.

El segundo de los fermentos que existe en el jugo entérico, de mucha importancia también, es la entero-quinasis de la cual me he ocupado al hablar del páncreas y que tiene por acción fisiológica activar los profermentos de la secreción de dicha glándula.

Hablé lo suficiente de este fermento, pero no puedo dejar de recordar una comparacion muy justa hecha por Delezenne entre este fermento y la sensibilisatriz ó cuerpo intermediario de los sueros bactericidás y citotóxicos.

Es sabido que la acción específica de estos sueros se manifiesta según la genial teoría de Ehrlich por acción de dos cuerpos: la sensibilisatriz que posee una doble afinidad por el bacilus ó célula y la alexina ó complemento, que en la bacteriolosis y en la citolisis representan el fermento digestivo.

Algo de semejante pasa en la digestión tríptica de los albuminoídeos; la sensibilisatriz sería representada en este caso por la entero-quinasis y la alexina ó complemento por el profermento tríptico: este no puede actuar solo sobre la molécula proteíca, como la alexina no puede actuar sola sobre los microbios ó células, es necesario la acción sinérgica de las dos sustancias

para que pueda cumplirse el fenómeno digestivo.

La semejanza parecerá todavía más grande cuando se piense que la albúmina puede sustraer la entero-quinasis de sus soluciones, análogamente á lo que vemos suceder con los sueros bacteriolíticos ó citolíticos en que bacilo ó célula pueden sustraer del suero la sensibilisatriz.

Por fin tengo que nombrar nada más, á la secretina, que tiene por acción activar la secreción pancreática; de ella ya me he ocupado.

CAPITULO VI

Hígado y bilis

Se puede distinguir en el hígado la parte glandular propiamente dicha, que preside á la secrecion y el aparato excretor, que recoje desde la fuente de elaboración, la secreción para llevarla hasta la parte superior del intestino.

El hígado es una glándula tubulosa formada de lóbulos, separados unos de otros por tejido conjuntivo que toma su orígen de la cápsula de Glisson, que reviste la superficie exterior, estos se presentan como prismas poligonales, redondeados superiormente y aplastados en su parte inferior: la extructura lobular es muy aparente en los animales donde el tejido conjuntivo está muy desarrollado. Estos lóbulos tienen 1 á 2 m.m. de largo y están colocados en las divisiones de la vena hepática como los túbulos glandulares á sus conductos excretores, están separados unos de otros por espacios triangulares ó fisuras: en el centro de los lóbulos existe una vena, la vena centro lobular adherente al tejido.

Al rededor del lóbulo, en las fisuras ó espacios triangulares exísten, la vena porta, la arteria hepática, los canales biliares, los vasos linfáticos envueltos por una

vaina de tejido conjuntivo: entre la vena hepática que es central y las venas portas que son periféricas existen capilares que llevan la sangre de la periferia al centro del lóbulo, formando en el interior de éste una red venosa radiada, unida entre sí por anastomosis transversales: en estas mallas formada por estos capilares y los canalículos biliares, están colocadas las células hepáticas; estos son elementos poliédricos privadas de membrana y poseen un protoplasma finamente granuloso y fibrilar que en la parte central de la célula forma una red con mallas anchas y en la periferia más estrecha; el cuerpo celular contiene espesas gotitas de grasas, de glicógeno, de bilis y de pigmento. Las células hepáticas poseen uno ó dos núcleos.

Entre las células corren los capilares biliares formados por una escavación ó gotera de las caras celulares vecinas, estas no poseen pared propia son directamente limitados por la condensacion cuticular del proto plasma; según Browicz el orígen de los capilares biliares se encontraría en el núcleo de la célula hepática llegando á encontrar en el interior de éste gotitas de bilis. Por medio del método de Golgi se pueden poner en evidencia el trayecto de los conductos biliares y de los vacuolos secretorios; estos últimos son considerados por algunos autores como gotas de bilis formando parte del cuerpo celular, las cuales cuando han alcanzado cierto tamaño vuelcan su contenido en los capilares biliares que corren en la superficie de las células.

El tejido conjuntivo que reune todos los vasos entre los cuales se encuentran los canalículos biliares es, como ya he dicho, una dependencia de la cápsula de Glisson, que, penetrando en el parénquima glandular con las ramas de la vena porta, se extiende en los espacios perilobulares, donde forma una envoltura, que en el hombre es incompleta y que en algunos animales (cerdo), es completa: está compuesto de células estrelladas, fibras conjuntivas y fibrillas de tejido elástico.

La irrigación sanguínea del parénquima hepático es efectuada por la arteria hepática que le suministra poca cantidad de sangre, y por la vena porta que le lleva la mayor parte, junto con el material para la elaboración de la bilis y para su nutrición.

La vena porta se divide al penetrar al tejido conectivo intralobular en pequeñas ramas, las cuales van á la periferia del lóbulo, dividiéndose aún en una red capilar que se dirige al centro de éste, donde la vena central ó intralobular recoge la sangre; ésta desemboca en las vena suprahepáticas que, á su vez, desembocan en la cara inferior.

Los vasos arteriales tienen una importancia secundaria al respecto de la vascularización del hígado; su territorio capilar está limitado casi exclusivamente al tejido conectivo interlobular, donde nutren á los conductos biliares y las venas.

Junto al sistema de canalículos biliares que representan la vía de excreción de la célula hepática, se encuentran, según Browicz, en el interior de las célu-

las, vías especiales de nutrición (vías nutriticias), formadas por un sistema de canalículos muy delgados, que están en íntima relación con los capilares sanguíneos; estos canalículos llevan á las células, como material de nutrición, no solamente substancias líquidas, sino que también corpúsculos sanguíneos rojos, los cuales van hasta el núcleo de las células hepáticas, donde, bajo la influencia de la substancia nuclear, son disueltos y proveen material paro la formación de los pigmentos biliares; éstos, recogidos por los capilares biliares intracelulares, son llevados fuera de ella: en vista de esto, debemos, pues, atribuir al núcleo una función secretoria y productora de los pigmentos biliares.

Los vasos linfáticos en parte forman en la cápsula de Glisson una red llamada vasos línfáticos superiores y en parte penetran en los lóbulos, acompañando á los vasos sanguíneos, se internan en los lóbulos hasta continuarse con los espacios linfáticos perivenosos (venas suprahepáticas).

El conducto biliar hepático está constituído por un epitelio cilíndrico monoestratificado, conteniendo en su túnica propia pequeñas glándulas mucosas.

La vesícula está tapizada por células de epitelio cilíndrico y contiene en su pared pequeña cantidad de glándulas mucosas también.

Para el estudio de la secreción de esta glándula, se ha practicado, como para las demás secreciones, la fístula (Schwan 1844), que puede ser completa si, además de la fístula, se practica la ligadura del canal

colédoco. Pawlow va modificado esta operación, suturando el orificio natural del colédoco con un fragmento de mucosa y el ansa intestinal correspondiente á la pared abdominal.

La secreción externa de la bilis difiere de las que hasta ahora hemos estudiado por ser continua: parece que la cantidad depende del estado que se encuentra el animal, en ayunas ó en el periodo digestivo; pero todas las deducciones á este respecto son inseguras, por ser ya en condiciones normales muy variable la cantidad de bilis segregada en los diferentes momentos del día.

La cantidad de bilis segregada en 24 horas en el perro es de 2,9 á 36,4 gramos por kilo de peso (Heidenhain): en el hombre parece oscilar entre 514-950 cent.^{3} en las 24 horas.

La bilis es una mezcla de la secreción de las células hepáticas y mucus que segregan las glándulas de los conductos y de la vésicula; su peso específico, mayor en la bilis contenida en la vesícula que en la del hígado, es de 1010 á 1040; su reacción es alcalina con la tintura de tornasol y ácida con la fenolftaleína (Chittenden), su color varía en las diferentes especies animales, desde el amarillo oro hasta el amarillo moreno, desde el verde oliva hasta el verde azulado; en el hombre es genaralmente de un color amarillo oro á amarillo moreno; su sabor es amargo y su olor en algunos animales recuerda á la tintura de almizcle.

Los constituyentes específicos de la bilis son los

ácidos biliares combinados con los álcalis, los pigmentos biliares, más pequeñas cantidades de lecitina, colestearina, grasas neutras, jabones, úrea y substancias minerales representadas principalmente por cloruros y fosfatos de calcio, magnesio y fierro.

Los ácidos biliares se dividen en dos grupos principales: el grupo del ácido glicocólico y el del ácido taurocólico, el primero existe en la bilis del hombre y del buey, falta completamente en la de los carnívoros, no contiene azufre y, calentado con los ácidos ó los álcalis, se transforma en ácido colálico y glicocola; el segundo existe en la bilis del hombre, de los carnívoros y de algunos herbívoros, contiene azufre y calentado con los ácidos y los álcalis, se transforma en ácido colálico y taurina: el primero de los cuales se encuentra en el contenido intestinal como producto de escisión de la bilis.

Estos ácidos biliares se encuentran combinados en la bilis con los álcalis y con preferencia con el sodio., excepción hecha para los peces de mar en que están combinados con el potasio.

Acido glicocólico y taurocólico no son, como hemos visto, sino combinaciones del ácido colálico con la glicocola y la taurina: además de este ácido colálico habría, según Schotten y Lassar Cohn, en la bilis humana, otros dos ácidos afines, el felínico y el coleínico.

Los pigmentos biliares descriptos hasta el presente en la bilis son muchos, pero gran parte de ellos no existen en la bilis normal sino en la cadavérica y en

los cálculos biliares: en condiciones fisiológicas existen en la bilis sólo dos pigmentos, uno rojo amarillo, la bilirubina y otro verde, la biliverdina.

El primero contiene menos oxígeno y puede transformarse en el segundo por un simple hecho de oxidación y viceversa; el segundo puede, por un proceso de reducción, transformarse en el primero.

Por acción del hidrógeno al estado naciente, estos dos pigmentos se transforman en hidrobilirubina que existe normalmente en el intestino y que tiene mucho de semejante con la urobilina de la orina y con la estercobilina de las materias fecales; pequeñas cantidades de hidrobilirubina pueden existir en la bilis humana en condiciones normales: bilirubina y biliverdina coexisten generalmente en la bilis, pero mientras en los carnívoros prevalece la primera, en los herbívoros la cantidad de la segunda es mayor; en el hombro hay prevalencia de una ú otra, según la clase de alimentación.

Recordaré que la bilirubina con muchas probabilidades deriva de la hematina, á cuya composición química mucho se aproxima.

En los cálculos biliares, además de estos dos pigmentos, han sido descriptos otros con los nombres de bilifuscina, biliprasina, bilihumina, bilicianina y coletelina; pero no entraré en más detalles químicos de la bilis, porque me alejaría demasiado de mi tema.

Sobre el orígen de los pigmentos y de los ácidos biliares existe una muy extensa literatura: seré breve,

me limitaré hacer una somera exposición de los trabajos más importantes.

Se trata de saber si estas sustancias son elaboradas en el hígado mismo ó si se originan en la sangre y se eliminan por esta glándula.

Para los ácidos biliares tenemos las investigaciones de Kobner que extirpando el hígado en ranas no vió acumularse ácidos biliares en la sangre, ni en los tejidos, lo que había debido suceder si el higado fuese simplemente el órgano de secreción de estos ácidos, mientras constató esta acumulación en la sangre y tejidos después de ligar el canal colédoco.

Ludwig y Fleischl hicieron experimentos análogos en los perros y encontraron que á la ligadura del conducto colédoco sigue una absorción de los constituyentes de la bilis por los vasos linfáticos del hígado y el pasaje de aquellos á la sangre por intermedio del conducto toráxico: si además del colédoco ligamos el canal toráxico ya no se encuentran ácidos biliares en la sangre lo que debería suceder si estos ácidos se originasen en otros órganos ó tejidos además del hígado.

Los pigmentos biliares se originan también en su mayor parte en el hígado, pero pueden originarse en otros tejidos por ejemplo del pigmento sanguíneo; en los viejos derrames sanguíneos existe un pigmento, la hematoidina que tienen una constitución química idéntica á la bilirubina, además existen en los casos de infiltración ó derrames hemorrágicos, pigmentos que dan la reacción de Gmelin característica de los pigmentos biliares: pero la fuente principal es el híga-

do, la bilirubina se origina por una transformación del pigmento hemático como ha sido demostrado por una larga serie de experimentos: en esta transformación el pigmento sanguíneo, pierde su fierro (la bilirubina no tiene fierro) el cual se almacena en el hígado bajo forma de combinación proteíca.

He dicho que la secreción de la bilis es contínua, lo mismo no sucede con la excreción de ella en el duodeno; esta se produce períodicamente, coincidiendo con el período de la digestión en que el quimo ácido proveniente del estómago, penetra intermitentemente en el duodeno; en ayunas la bilis se acumula en la vesícula biliar.

De las investigaciones de Bruno resulta que no pasa bilis al duodeno sino cuando el estómago contiene alimentos y que la excreción dura hasta que el estómago haya vaciado su contenido, para terminar apenas esto ha sucedido. Este mecanismo de excreción está reglado por un esfinter que comprime el colédoco en su desembocadura y por un mecanismo nervioso reflejo, cuyos estimulantes específicos son los productos de la digestión gástrica de los alimentos mismos y más especialmente grasas, sustancias proteícas y las sustancias extractivas de la carne, no se ha demostrado la existencia de una secrecion psíquica de la bilis análoga á la que hemos visto para la saliva y para el jugo gástrico.

La bilis no contiene enzimas en cantidad notable: han sido descriptos sin embargo un enzima sacarificante y otro proteolítico, pero ambos estarían contenidos

en cantidades tan pequeñas que no le podemos atribuir ninguna importancia fisiológica en los procesos de la digestion.

Sobre los productos de la digestion gástrica, la bilis tiene una acción nociva bien establecida, puesto que precipita la pepsina ó le impide su acción proteolítica; este hecho tiene una importancia notable, si se piensa que la pepsina tiene una acción nociva sobre la tripsina, siendo por lo tanto necesaria su eliminación para que el jugo pancreático pueda ejercer libremente su acción sobre el quimo: el hecho de que el colédoco desemboque al mismo lado que el canal de Wirsung ya hace pensar que la bilis debe actuar sobre la secreción pancreática: en efecto ella favorece la acción específica de los tres fermentos pancreáticos y más especialmente á la esteapsina.

La bilis tiene una acción antipútrida muy marcada sobre el contenido intestinal.

Aunque me seduzca en mucho la idea de entrar á tratar las secreciones íntimas del hígado, argumento que constituye uno de los capítulos más brillantes de la fisiología, me veo obligado á no tocarlo, pues no tiene relación directa con mi trabajo.

De los trabajos ya existentes y de mis experimentos sobre la defensa del tubo gastro-entérico contra las toxinas, se deduce como veremos, que esta glándula no ejerce influencia alguna, sobre dichos venenos; pero sin embargo no pasaré por alto la acción desempozoñante del hígado sobre los venenos que provienen del intestino, del resto del organismo ó del exterior.

ACCIÓN DESEMPONZOÑANTE DEL HÍGADO

Al hígado se le atribuye una acción antitóxica sobre muchos venenos que tienen su origen en el organismo ó que provienen del exterior: es cosa ya conocida que una substancia que resulta tóxica cuando es inyectada bajo la piel, no lo es, ó lo es mucho menos, si es suministrada por vía gástrica: la razón de este hecho la encontramos en parte en el poder protector del epitelio gastro intestinal, para otros venenos en la acción destructora ejercida por los jugos digestivo y para otros, en fin, en la acción antitóxica del hígado.

Toda una serie de alcaloides es desemponzoñada cuando atraviesa el hígado: Schiff (1861), demostró que una dosis de nicotina que mata, si se inyecta en una vena periférica, pierde su acción si es inyectada en la vena porta ó sus accesorias.

Triturando hígádo y mezclándolo con nicotina, ésta pierde sus propiedades tóxicas, mientras su poder tóxico no se modifica, si la mezclamos con tejido muscular ó renal; lo mismo sucede para con la estricnina, la cicutina, la veratrina, la cafeína, la atropina, el curare, la hyociamina, la adrenalina, etc., etc.

También venenos minerales pueden ser absorbidos y acumularse en el hígado, para pasar después pau latinamente al organismo por medio de la bilis (plomo, cobre, fierro, arsénico, etc.).

Esta acción antitóxica del hígado fué demostrada por Heger (1873-77), por medio de la circulación artificial en el órgano extraído del animal; encontró que

el hígado puede absorber y retener del 25 al 50 % de los alcaloides que lo atraviesan.

Esta acción antitóxica la ejerce constantemente, por cuanto modifica las substancias tóxicas que le llegan á diario del intestino. Roger demostró, en efecto, que la sangre de la vena porta, antes de llegar al hígado, contiene una notable cantidad de substancias tóxicas.

Parece que el hígado no tenga solamente la acción desemponzoñante sobre los venenos que le llegan del intestino, sino que acumula y destruye los que circulan ó se originan en lo restante del organismo.

Para estudiar la acción desemponzoñante del hígado, fué imaginado por Eck (1877) una operación que tenía por objeto unir la circulación porta con la de la vena cava inferior, de manera tal, que todos los productos tóxicos provenientes del tubo gastroentérico pasasen directamente á la circulación general, sin atravesar el hígado. Los resultados obtenidos por medio de esta operación por Hahn, Massen, Nencki y Pawlow (1892) fueron, que los animales, después de unos días, presentaron fenómenos de autointoxicación, consistentes en alteraciones sensoriales y motrices que llegaban hasta la producción de verdaderos ataques de convulsiones epileptiformes; pero esto se manifestaba solamente en los perros, que se les había hecho comer mucha carne.

Nencki y Hahn encontraron en la orina de estos animales gran cantidad de ácido carbamico y Pawlow y Massen vieron producirse los mismos fenómenos

convulsivos, inyectando en las venas de perros normales soluciones de carbamatos de sodio ó de calcio, sacando en conclusión que el agente tóxico en dichos animales operados de fístula de Eck, es el ácido carbámico que, en condiciones normales, es transformado por las células hepáticas, dando lugar á la formación de úrea, ácido carbónico y agua.

En la orina de estos perros se encuentra constantemente disminución de úrea, presencia de ácido carbámico y aumento de amoníaco y de ácido úrico, lo que confirma la hipótesis de que la úrea se origina en el hígado.

Queirolo modificó la fístlta de Eck interponiendo entre porta y cava un tubo de vidrio, dejando libre la circulación de la vena cava, mientras que Eck cerraba la extremidad inferior de ésta, haciéndose la circulación por las colaterales.

En estas condiciones experimentales los perros aún cuando sometidos á una alimentación puramente carnivora no manifiestan fenómenos de auto intoxicación; otros experimentadores, Schupper Magnanimi (1905) De Filippi (1899), llegaron á conclusiones que en parte confirman las de los experimentadores rusos y en parte á las de Queirolo; la explicación de estos hechos contradictorios no es fácil de darse, pero los experimentos referidos más arriba, demuestran sin duda alguna que el higado tiene una acción antitoxica.

Otra operación practicada con el fin de demostrar el lugar de producción de la urea y pigmiento biliares, y en las aves del acido urico, es la extirpación del

higado llevada á cabo por primera vez por J. Müller (1844) y repetida después por Kunde (1850), Moleschoff (1852), Minskoswki etc., los animales que habían sufrido esta operación vivieron poco tiempo, muriendo en estado de colapsus y coma, algunas veces procedido de ataques convulsivos.

Sobre los venenos de origen microbianos, esta acción antitóxica admitida por algunos, negada por otros, no ha sido nunca demostrada con evidencia, aún más, hay quien afirma que al atravesar el filtro hepático, algunas toxinas aumentan su poder tóxico.

Si no se ha llegado á demostrar una acción antitóxica de esta glándula, respecto á estos venenos, casi todos los autores están contestes en admitir que éste órgano posee una acción bactericida, debida esta según las últimas investigaciones, al glicogeno hepático.

CAPITULO VII

Composición química de las Toxinas

La misma oscuridad que reina sobre la constitución química de los fermentos digestivos, encontramos en el estudios de las toxinas: sobre este argumento pocos trabajos se han hecho y los resultados de estos han aumentado más el caos, pues son entre sí contradictorias; la escasez de investigaciones y las conclusiones diferentes son debidas esencialmente á la naturaleza misma de las toxinas, venenos sumamente alterables y dificiles por lo tanto de separar con los métodos violentos que posee la química, de las soluciones en que están contenidas.

A. Gautier dá de las toxinas la siguiente definición: «el conjunto de sustancias orgánicas de caracteres químicos mal determinados, que generalmente no actúan sobre la economía sino después de un cierto tiempo, de incubación y que son aptos para provocar en el organismo modificaciones profundas más ó menos durables de la nutrición y de la salud»: esta definición muy vaga, por cierto, no nos dá ninguna luz sobre la constitución íntima de estos cuerpos y solo se limita á tratar su acción fisiológica.

Oppenheimer, en el capítulo de «Venenos Bactéricos», del tratado de bacteriología de Kollee y Wassermann (1902), caracteriza las toxinas, diciendo: «que son de extructura química completamente desconocida, extraordinariamente alterables, muy sensibles á la influencia de débiles acciones químicas y especialmente al calor; no son cuerpos albuminoideos ni toxalbaminas y presentan una gran analogía con los fermentos; fisiológicamente poseen una toxicidad extremamente alta que supera en mucho á la de todos los venenos conocidos»: excepcionalmente actúan ipsofacto; por lo general necesitan un período de incubación; además están caracterizadas por su acción extrictamente específica.

Según Ehrlich, las toxinas son venenos constituidos por dos agrupaciones atómicas específicas, una haftofora á la cual es debido el fijarse de la toxina sobre la célula del organismo y otra toxofora que sería la portadora de la acción tóxica.

Bajo el punto de vista químico, las toxinas han sido consideradas hasta estos últimos tiempos como pertenecientes al grupo complejo de las sustancias proteicas, sin embargo, algunos autores piensan que se trata en estos casos de productos impuros, sustancias proteicas que habrían sido arrastradas en los procesos de precipitación empleados para aislar las toxinas.

Dos son los argumentos principales sobre que se basan los que niegan la naturaleza proteica de las toxinas: el primer en que han sido obtenidas (Brieger) toxinas que no dan las comunes reaciones de los cuer-

pos albuminoideos, y el segundo que pueden obtenerse toxinas en medios de cultura privados de albumina (Uschinsky).

Pero ní el uno ni el otro de estos argumentos tienen á mi parecer valor decisivo; el primero porque muy poco se sabe de los caracteres químicos de los proteicos en general, existiendo entre ellos algunos que no poseen una ú otra de las reacciones que los caracterizan y el segundo porque muy bien pueden los bacterios fabricar proteina por síntesis, no teniendo en cuenta los resultados obtenidos, cultivando microbios sobre terrenos privados de albúmina, están bien lejos de ser exentos de crítica, por lo que se refiere á la producción de toxina en dichos medios.

Creo por lo tanto que si no tenemos argumentos para afirmar con seguridad que las toxinas pertenecen al grupo de las sustancias proteicas, no tenemos tampoco razones más convincentes para afirmar lo contrario.

Sin embargo debo decir, que las toxinas son consideradas, aún por aquellos que no la consideran cuerpos albuminoídeos, como pertenecientes á un grupo muy afine á ellos, con los cuales tienen en común un gran número de propiedades, (molécula gigante, no dializan, desnaturación por los ácidos, el calor y algunos oxidantes y por la electricidad, precipita con el sulfato de amonio y magnesio y con las sales de los metales pesados).

Una prueba indirecta de la naturaleza proteíca de las toxinas es la acción destructora que ejercen sobre

ellas, aquellos jugos digestivos que contienen fermentos proteolíticos.

No trataré del mecanismo de acción de las toxinas, ni de las modificaciones que sufren estas cuando son introducidas en el organismo por la vía subcutánea ó venosa, ni de la acción recíproca de la toxina y de la antitoxina, siendo estos tópicos extraños á mi tema: simplemente recordaré que de la toxina diftérica que es la que he empleado en mis experiencias y de otras pocas, se conocen por el mérito de Ehrlich dos estados que voy á tratar someramente: el *toxoide* y la *toxona*.

La molécula de la toxina diftérica está constituída como ya dije de un grupo haftóforo y otro toxóforo; en ciertas condiciones el grupo toxóforo puede modificarse de manera tal que su acción tóxica desaparece quedando íntegro el grupo haftóforo; esta toxina así modificada, que ha perdido su poder tóxico, es llamada por Ehrlich *toxoide*. La propiedad que caracteriza principalmente este cuerpo es que inyectado en el organismo da lugar á la formacion de antitoxina sin intoxicarlo: el grupo haftóforo que en el toxoide está íntegro se adhiere á las cadenas laterales de las células por las cuales tiene afinidad, á lo que estas reaccionan produciendo nuevas cadenas laterales, cuyo exceso pasa á la sangre y constituye la antitoxina.

El toxoide es un producto de modificación de la toxina, mientras que las toxonas son productos primitivos de secreción microbiana, que se encuentra en los líquidos de cultivos, al lado de la toxina.

Las toxonas difieren de las toxinas porque poseen un grupo toxóforo menos activo que ellas y además un grupo haftóforo igual al de la toxina; su inoculación en el organismo provoca igualmente la producción de antitoxina.

De las toxonas y de los toxoides no conocemos la constitución química, como no la conocemos de las toxinas; he hablado de ellas porque tratando el mecanismo defensivo del epitelio gastro-intestinal contra las toxinas debo forzosamente discutir si el ambiente gastro-intestinal está en condiciones de modificar las toxinas en toxoides.

CAPITULO VIII

Trabajos anteriores

Los trabajos hechos para dilucidar el mecanismo defensivo del tubo gastro-intestinal contra las toxinas no son muchos, y los resultados obtenidos, no son entre sí, como ya dije, concordantes.

No trataré por separado cada uno de esos trabajos, limitándome á referir solamente los resultados obtenidos por los varios autores en ralación con cada una de las secreciones de tubo gastro-intestinal.

a.) *Saliva.*— Casi todos los autores están de acuerdo en admitir que la saliva no tiene acción ninguna sobre las toxinas; sin embargo Carrieré ha encontrado que la diastasa salivar tiene una acción destructora sobre dichos venenos.

b.) *Jugo gástrico*:—La pepsina por sí sola no es muy activa, según Canieré, lo es según Nencki y Charrin; el H Cl no tendría mucha importancia según Charrin, Nencki y Ramson.

c.) *Jugo pancreatico.*—Según Necnki es más activo sobre la toxina difterica, que no sobre la tetánica, Cha-

rrin y Levaditi tiene acción destructora sobre la toxina difterica,

d.) *Higado* y *Bilis*.—Según Tessier y Guirnard, L. Padoa, etc , algunas toxinas aumentan su poder tóxico cuando son inyectadas en la vena porta; Charrin y Cassin piensan que en ciertos casos el higado, pueda disminuir la toxicidad de algunas toxínas. Por lo general los autores no le reconocen al higado ninguna acción protectora; de las investigaciones de Nencki, etc., se deduce que las bilis ayuda notablemente la acción destructora ejecutada por el jugo pancreático sobre las toxinas.

e.) *Acción anti-tóxica del epitelio gastro-intestinal*—Admitida por Charrin sobre la base de pocos é inconcluyentes experimentos, es negada por la mayoría de los que se han ocupado de este argumento.

f.) *Acción de los bacterios intestinales*.—Admitida por Fermi, Pernossi, etc., negada por casi todos los demás experimentadores.

h.) *Acción del mucus*.—Se le admite una acción protectora contra las infecciones microbianas, pero no tiene según la mayoría de los autores acción ninguna sobre las toxinas.

Según Ramson, que ha quedado solo en sostener la teoría, de que el tubo gastro intestinal no modifica de ninguna manera á las toxinas (tetánica) que sería eliminada sin modificaciones.

CAPÍTULO IX

Parte experimental

El primer punto de que me ocupé en mis investigaciones experimentales fué, como es natural, verificar si la toxina difterica, introducida en el tubo gastro-enterico, por vía bucal ó rectal, en el animal joven ó adulto, durante el período de digestión ó en ayunas, tuviese poder patogeno: esta era suministrada ya directamente haciéndola caer gota á gota en la retro-cavidad bucal de los animales en experiencia, ya por medio de una sonda introducida hasta el estómago ó en el recto cuidando de no producir lesiones en estos órganos; los reultados que obtuve cstán de acuerdo con lo que la observación cuotidiana nos enseña y con la experiencia de los muchos investigadores que me han precedido: esto es que la toxina difterica aún suministrada en dosis, tal que inyectada bajo la piel, había podido matar a mil cobayos de 250 gramos cada uno, resulta por esta vía perfectamente inofensivo.

Dos hipótesis eran por lo tanto posibles: ó la toxina atravesaba el tubo gastro-enterico sin modificarse

y era eliminada por el recto ó era desemponzoñada en varios de los segmentos del aparato digestivo.

Para verificar la primera hipotesis recogí las materias fecales de un chanchito de la India, al cual le había introducido en el estómago, por medio de una sonda de goma, 10 cent.^{3} de toxina, trituré estas con solución fisiológica de cloruro de sodio, filtré por papel y esterelizé el filtrado durante 24 horas con cloroformo, en pipetas de vidrio cerradas á la lámpara; de un segundo chanchito recogí á las dos horas de inyectada la toxina en el estómago, el contenido del intestino delgado y lo traté de la misma manera: la inyección subcutánea de 2 á 5 cent.^{3} de estos líquidos provocó en el punto de inoculación un ligero edema más notable en la 1.^{ra} experiencia, pero fugaz y que se reasorbió á los pocos días sin perjudicar ulteriormente la salud de los cobayos: resulta pues de estas investigaciones que la toxina difterica no pasa á las materias fecales sino que desaparece antes de llegar al recto.

No me preocupé de controlar si dicha toxina era eliminada por el filtro renal por parecerme inútil esta investigación, que por otra parte ya había sido hecha por otros con resultados negativos (Nencki, Sieber). En efecto, para que se eliminase por el riñón, la toxina debía antes ser modificada en el organismo, no siendo concebible que pudiera atravesarlo sin modificaciones ó sin ejercer su acción tóxica sobre las células parenquimatosas, que tienen afinidad para ella.

En el caso de que fuese eliminada con la orina después de haber sido descompuesta en el organismo,

me habría sido imposible reconocerla en esta secreción y siempre habría quedado no resuelto el problema del lugar donde la toxina era modificada.

Desapareciendo pues en el tubo gastro-enterico antes de llegar al recto, las hipotesis que me parecieron posibles eran las siguientes: 1º ó la toxina era absorbida por el tubo intestinal sin sufrir alteraciones y era desempozoñada en el higado: 2º ó bien la toxina era destruída por acción de los muchos fermentos segregados por las glándulas digestivas, ó era destruida por acción de los microbios y de los fermentos de origen microbianos que existen en cantidad bastante notable en la boca, estómago é intestino especialmente en el grueso: 3º otra de la hipotesis que se presentaba como posible era, que la toxina sufriese por parte de algunas de las células del aparato gastro-intestinal una acción antitóxica.

Sabemos por las geniales investigaciones de Ehrlich que las moléculas de las toxinas están compuestas de dos agrupaciones que son designadas por el sabio alemán con los nombres de grupo haptoforo y grupo toxoforo: el 1º grupo posée afinidad para ciertas agrupaciones moleculares de determinadas células del organismo, y llegando en contacto con estas se liga á las mismas y neutraliza su afinidad: es pues por medio de este grupo haptoforo que el 2º grupo toxoforo ejerce su acción tóxica sobre las células.

Estas agrupaciones moleculares de las células que se ligan al grupo toxoforo las llama Ehrlich cadenas laterales: la célula que ha perdido parte de sus cade-

nas laterales por haberse combinado con el grupo toxoforo del veneno bacterico, las regenera en exceso y este exceso pasa á la sangre constituyendo la antitoxina; siendo así, las antitoxinas vienen á ser un constituyente normal del organismo producidas en exceso, á consecuencia de la acción estimulante de los venenos microbianos.

Wassermann y Takaki dieron la prueba experimental mostrando la realidad de esta teoría, por cuanto probaron que la sustancia nerviosa puesta en contacto in vitro con la toxina tetánica, la neutraliza; lo que demuestra que en la célula nerviosa existen cadenas laterales que ligan al grupo haptoforo á la toxina tetánica ó en otros términos que en la célula nerviosa existe normalmente la antitoxina tetánica.

Aplicando esta teoría al argumento que me ocupa, era necesario investigar si acaso no existiese en algunas de las células con que se pone en contacto la toxina diftérica al ser introducida en el tubo gastro-intestinal, esas cadenas laterales (antitoxina) que ligasen á la toxina y la hicieran así desaparecer.

Para delucidar este punto heché mano á las experiencias in vitro é in vivo; las primeras las efectuaba poniendo en contacto en tubos exterilizados y en presencia de cloroformo para asegurarme el no intervento de acción microbiana, la toxina y las células parenquimales de las varias glándulas digestivas de perro, conejo y sapo. Estas mezclas eran mantenidas durante 12 á 15 horas en hielo y después algunas horas en la estufa de 37°: los resultados obtenidos fueron comple-

tamente negativos con las parenquinas de las glándulas salivares, estómago, intestino y higado (1), inseguras (algunas veces positivas otras negativas) con la glándula pancreática (2).

Repetí algunos de estos experimentos in vivo procediendo de la siguiente manera; á un animal en ayunas (perro ó conejo) practicaba la laparotomía con todas las reglas del arte y de la antisepsia, extraía una ansa del intestino delgado y ligaba un segmento de ella con sus vasos y nervios correspondientes: inyectaba toxina en la luz intestinal y cerraba el vientre; después de un lapso de tiempo que variaba de 1 á 3 horas abría de nuevo y resecaba el ansa ligada, vaciaba su contenido en un tubo esterilizado, agregaba cloroformo, dejando la mezcla reposar durante varias horas, filtraba después por papel é inyectaba el filtrado en la hipodermis de un cobayo: la toxina no había sufrido modificacion alguna puesto que mataba al chanchito con las alteraciones típicas de la intoxicacion diftérica.

Repetí estas experiencias en el sapo y en la rana, en ayunas desde varios meses, siendo en ellos los efectos del traumatismo operatorio y de la supresion de la circulacion mucho menos notables que en los animales de sangre caliente; los resultados obtenidos concuerdan con los que obtuve en el conejo y en el perro.

A esta experiencia podría objetársele que por la supresion de la circulacion, han sido alteradas las con-

---

(1) Los animales que no sirvieron para la experimentación estaban en ayunas.
(2) Con esta glándula no he experimentado si no en perros y conejos.

diciones fisiológicas del epitelio intestinal y que muy bien podría existir en el intestino normal una accion antitóxica y que habría desaparecido por los efectos de la ligadura de los vasos y nervios. Pero la experiencia ya referida de Wassermann y Takaki demuestran que estas acciones antitóxicas se producen también con los parenquimas muertos y por otra parte sabemos que todas las antitoxinas conocidas hasta la fecha neutralizan á las toxinas también in vitro.

Aunque pareciera poco probable que esta accion antitóxica, no existente en los parenquimas, pudiese existir en las secreciones de las glándulas digestivas, experimenté con aquellas, que de las investigaciones que referiré más adelante resultaron poseer una accion destructora sobre la toxina.

Sometí dichas secreciones á la temperatura de 70° durante algunas horas para evitar la acción de los fermentos; en estas condiciones los jugos digestivos puestos en presencia de toxina diftérica no la alteran, ni después de un contacto de muchas horas. No destruyéndose la antitoxina por la temperatura expuesta, resulta pues de estas experiencias que los jugos digestivos no poseen accion antitóxica.

Para ser más completo y sacarme toda duda al respecto inyecté en un mismo animal (cobayo) la dosis mínima mortal de toxina bajo la piel en un flanco y en el otro jugo activo de las glándulas digestivas. Todos los animales tanto los inyectados con toxina y saliva como los que recibieron jugo gástrico ó pancreático ó bilis y toxina murieron, lo que demuestra

una vez más que estas secreciones están desprovistas de poder antitóxico, que si hubiese existido no habría dejado de evidenciarse en las condiciones experimentales referidas, como se pone en evidencia en las mismas condiciones el poder antitóxico de la antitoxina sobre la toxina,

Que no se trate solamente de una accion desemponzoñante del hígado se prueba con la inyeccion directa de toxina en la vena porta; es muy fácil por medio de una laparotomía sacar una ansa de intestino delgado é introducir una sutil aguja muy oblícuamente en una de las venas mesentéricas inyectando la toxina lentamente en ella sin que se produzcan hemorragia ni embolias: los animales morían constantemente con la dosis mínima mortal, presentando á la autopsia las lesiones que caracterizan la intoxicacion diftérica (edema pulmonar, derrame seroso en las pleuras, hemorragias en las cápsulas suprarenales, focos de necrosis hialina en el hígado). En estos casos como era natural practicaba cultivos de la sangre del corazon y peritoneo para asegurarme que no había ocurrido una infeccion operatoria á la cual podría atribuirsele la muerte.

Hasta el momento ninguno de los tres mecanismos imaginados me había dado la explicacion buscada del desemponzoñamiento de la toxina diftérica, quedaba pues á investigar la accion específica de los fermentos digestivos.

Comenze por la saliva á la cual como hemos visto algunos autores atribuyen una accion bactericida; mez-

clé in vitro en presencia de cloroformo saliva mixta de hombre o de perro con la dosis mínima mortal de toxina y con múltiples de ella; dejé la mezcla de 1 á 24 horas en la estufa de 37°, inyectándola después bajo la piel de los cobayos: en todos los casos la saliva se demostró completamente inactiva: las mezclas mataban constantemente á los chanchitos á los cuales eran inyectados.

Para estudiar la accion del jugo gástrico y entérico, hice experimentos in vivo é in vitro, en los primeros me guiaba este concepto: establecer si durante el período digestivo desaparece la toxina en el estómago ó intestino.

Las experiencias con el estómago las hice solamente en los animales de sangre fría (sapo y ranas) por tener estos animales un estómago de dimensiones relativamente pequeñas y ser menos sensibles al trauma operatorio como tambien por ser posible mantener estos animales durante mucho tiempo en ayunas y estudiar por lo tanto la accion del órgano independiente de sus secreciones; este procedimento experimental era lógico puesto que sabemos por los trabajos de Pawlow que la introduccion directa de las sustancias alimenticias ó nó en el estómago no provoca por vía refleja secrecion alguna.

Estas experiencias, hechas en animales en ayunas, y repetidas con el intestino podian iluminarse tambien sobre una eventual accion del jugo entérico en ausencia de tripsina á la que por muchos autores se le atribuye la accion destructora del jugo entérico sobre las toxinas.

Aislado el estómago de la rana ó sapo de sus conexiones nerviosas y vasculares, introducía en la cavidad, por medio de una jeringa de Pravaz, 1 á 2 centímetros de toxina de título ya conocido, cerraba la pared abdominal con una pinza de compresión y al cabo de 1 á 2 horas resecaba el estómago y vertía su contenido sobre un filtro é inyectaba del filtrado una cantidad correspondiente á la dosis mínima mortal ó sus múltiples: todos los animales inyectados murieron.

Esta experiencia nos demuestra que ni el mucus, ni los elementos de la mucosa gástrica fijan, alteran, ó destruyen la toxina.

En una segunda serie de investigaciones, inyectaba la toxina en el estómago en ayunas (desde algunos meses), cerraba el piloro respectaba los nervios y vasos, al cabo de tres ó seís horas resecaba el estómago y repetía con el líquido contenido en él las mismas manipulaciones que en la experiencia anrerior; los cobayos inoculados con una dosis correspondiente á la mínima mortal ó á doce ó quince veces esta última, sobrevivían.

En una tercera serie introducía en el estómago 1 cent.^{3} de leche y obturaba el piloro, á las 2 horas después inyectaba en el estómago 1 cen.^{3} de toxina, lo aislaba en seguida de todos sus conexiones vasculares y nerviosas, dejaba en reposo al animal durante 2 horas más al cabo de los cuales repetía lo mismo que en las experiencias anteriores: en este caso todos los cobayos sobrevivían:

Resulta pues de estas investigaciones que la toxina

diftérica se *digiere*, destruye ó modifica durante el trabajo digestivo.

Las mismas tres series de investigaciones las repetí para el intestino: ligaba una ansa intestinal en los puntos en que se producen las anastomosis de dos venas mesentéricas vecinas para respetar en lo posible la circulacion é inervacion del tratus del intestino ligado.

Los resultados obtenidos concuerdan perfectamente con los arriba mencionados es decir: 1.º que el intestino en ayunas con sus vasos y nervios ligados no modifica en lo más mínimo la toxina; 2.º que en ayunas, pero respectando vasos y nervios la toxina desaparece por completo: 3.º que durante el trabajo digestivo la toxina es digerida, destruida ó transformada.

En la 2ª serie de mis investigaciones la toxina desaparecía de la luz intestinal, no la contenía la mucosa puesto que las maceraciones de esta en solución fisiológica se demostraron desprovistas de toxicidad para el cobayo.

Habiendo pues ya demostrado que el hígado no posee accion desemponzoñante la conclusion lógica que se deduce es que la toxina inyectada provoca por vía refleja la secrecion del jugo entérico y este digirió, destruyó ó transformó la toxina.

Los experimentos con intestino no solamente fueron hechos en sapos y ranas sino que también en perros y conejos siempre con el mismo resultado.

De ellos se puede deducir tambien que la leche y

el caldo son sustancias que estan en condiciones de provocar la secrecion refleja del jugo entérico y que este en el caso que la toxina diftérica sea un albuminoideo probablemente la destruye por su accion proteolítica.

Para las secreciones in vitro procedí de la manera siguiente: recogí la investigación gástrica psíquica de un perro operado con el método de Pawlow, y la secreción intestinal de otro perro portador de una fístula de Vella-Thiry, teniendo la precaución de recoger esta última durante el período de la digestión intestinal, es decir, á las 5 ó 6 horas de suministrado el alimento; de esta manera las secreciones gástricas y entéricas estaban completamente puras y libres de los productos de la digestión.

Antes de proceder á estos experimentos, quise asegurarme que dichas secreciones esterilizadas con cloroformo y conservando su poder digestivo, eran completamente innocuas para los animales de experiencia; en efecto, ni la inyección intravenosa de 1 á 2 cent.^{3} de estos jugos produjo alteraciones visibles en el estado de salud de los cobayos.

Mezclando jugo gástrico con cantidades variables de toxina y dejando la mezcla en la estufa de 37° durante 1 á 6 horas é inyectando ésta bajo la piel de los cobayos, éstos no demostraron malestar alguno. La cantidad de jugo gástrico empleado en estas investigaciones fué constantemente de 1 cent.^{3}, la de toxina varió de 1 á 200 dosis mínima mortales, quedando, pues, demostrado de esta manera que, el jugo gás-

trico digiere, destruye ó transforma la toxina diftérica.

Pero quedaba aún para demostrar si esta acción desemponzoñante era debida al ácido clorhídrico ó á la pepsina ó á la acción sinérgica de estos dos cuerpos.

En un primero experimento hecho con jugo gástrico neutralizado exactamente, me demostró que dicha secreción en esta condición, es completamente inactiva aún después de una permanencia durante 6 horas en la estufa de 37°.

Si la acción destructiva fuese debida al ácido clorhídrico solamente, una solución de éste que tuviese el mismo título de acidez que nuestro jugo gástrico empleado, habría debido producir el mismo resultado.

Sabemos por trabajos recientes que el ácido clorhídrico por sí solo es capaz de desintegrar la molécula albuminoidea y transformarla á la temperatura de 37° en albumosas y peptonas; pero estas transformaciones son mucho más lentas que las correspondientes producidas por la acción sinérgica de la pepsina y ácido clorhídrico.

Los resultados obtenidos de mis experiencias sobre la acción del ácido clorhídrico diluído al mismo título que el jugo gástrico empleado, concuerdan perfectamente con los datos apuntados; en efecto, la acción del ácido clorhídrico sobre la toxina, aunque manifiesta, era mucho menor que la acción del jugo gástrico, mientras 1 cent.^{3} de éste destruye en 1 hora á 1 cent.^{3} de toxina; una cantidad igual de solución de ácido clo-

rhídrico necesita 8 horas para producir el mismo efecto.

Si el jugo gástrico se inyecta al animal en experiencia, separadamente de la toxina ó en seguida de hecha la mezcla ó al cabo de 1 hora manteniéndola en frío; el animal siempre muere, confirmándose de tal manera que la destrucción de la toxina no es debida á una acción antitóxica.

Aunque pareciéndome casi imposible que la acción destructora sobre la toxina fuese un atributo no de la pepsina pero sí del lab que siempre la acompaña, y con el fin de establecer si este fermento tuviera alguna acción por sí mismo, experimenté con el líquido contenido en el estómago de un feto bovino; este líquido se presentaba de aspecto lechoso con mucho mucus, de reacción alcalina, no conteniendo pepsina (1) y conteniendo lab en gran cantidad, pues coagulaba rápidamente la leche. El contacto de este líquido con la toxina diftérica en las condiciones experimentales arriba indicadas, no produjo modificación alguna en su toxicidad.

Hice también algunos experimentos para establecer si en la gastritis experimental el poder destructor del jugo gástrico sobre la toxina diftérica se modifica: produje ésta introduciendo por la fístula en el estómago del perro 10 cent.^{3} de estracto de vermouth, que es una de las substancias que más ha sido empleada para el estudio de las gastritis experimentales:

---

(1) Como lo probó una experiencia de digestión in vitro sobre fibrina, hecha después de haber acidificado el líquido.

al dia siguiente de propinarle dicho extracto, recogí la secreción psíquica que se produjo en cantidad mucho menor á la que se producía en condiciones normales.

El grado de acidez de esta secreción era un poco superior á la mitad de la normal: los experimentos de digestión artificial de la fibrina hechos comparativamente con esta secreción patológica y con la normal, me demostraron que el poder digestivo de la primera era mucho inferior que el de la segunda, é igualmente inferior resultó la acción de esta secreción sobre la toxina diftérica, mientra 1 cent.^{3} de secreción normal destruía á 37°, 1 cent.^{3} de toxina en 1 hora — la misma cantidad de secreción patológica necesitaba más de 5 horas para producir el mismo efecto, esto me induce á creer que no sólo el ácido clorhídrico estaba en diminución sino que también la pepsina, aunque no haya hecho experimentos en este sentido para establecer si así era efectivamente.

El jugo entérico obtenido de la manera ya expuesta, lo mezclé en las mismas proporciones empleadas para el jugo gástrico con la toxina, en presencia siempre de cloroformo, esta mezclas las mantenía en la estufa de 37° durante 1 á 6 horas, inyectándola después á los cobayos.

Los resultados obtenidos en los numerosos experimentos hechos, fueron siempre constantes: ninguno de los cobayos murió, mientras morían todos los inyectados con mezclas correspondientes á las anteriores, pero que en vez de jugo normal, contenían jugo

hervido: el contenido intestinal del feto bovino (de reacción ácida), se mostró completamente inactivo en presencia de toxina después de un contacto de 6 horas.

Para estudiar la acción del jugo pancreático, me he servido de páncreas de buey triturado, agregándole dos volúmenes de solución fisiológica toluolizada, filtraba por papel; para obtener una maceración activa, es decir, que contenga los fermentos al estado definitivo, dejaba el páncreas con la solución durante 24 horas; las experiencias de digestión artificial con fibrina, me demostraron la actividad de dicha maceración, experimenté entonces con la toxina, siguiendo el mismo plan que para las demás secreciones, los resultanos que obtuve fueron los siguientes: después de un contacto de 1 á 3 horas, 1 cent.^{3} de esta maceración no destruye completamente á 1 cent.^{3} de toxina, sino que la atenúa notablemente; la destrucción se obtiene completa recién á las 5 horas en la estufa de 37°.

Si la maceración de páncreas fuera hecha con glándulas extraídas de cadáveres frescos, la acción sobre la toxina era nula, como así también si hervimos la maceración dejada 24 horas en solución, antes de ponerla en contacto con la toxina.

Con la bilis recogida asépticamente de la vesícula biliar del buey y de la fistula en el perro puesta en presencia de toxina y dejada en la estufa de 37°, de 1 á 10 horas, no conseguí destruir ni atenuar la toxicidad de la toxina diftérica.

Las conclusiones que pueden legítimamente dedu-

cirse de mis experiencias saltan á la vista. La saliva ni la bilis que no tienen acción proteolítica, no alteran visiblemente la toxina diftérica; lo mismo sucede para el páncreas si hacemos las maceraciones con glándulas frescas, es decir, si empleamos un líquido en que los fermentos propios de esta glándula estén al estado de profermentos ó proenzimas.

El jugo gástrico, entérico y pancreático activo destruyen la toxina diftérica, cuando son mezclados con ésta al estado natural, es decir, cuando contienen fermentos activos, puesto que si destruimos éstos por el calor ó por otros medios, son completamente inactivos; el mismo efecto destructor se obtiene cuando se inyecta la toxina en el estómago ó intestino durante el período de la digestión.

¿De qué naturuleza es la modificación sufrida por la toxina en el tubo gastro-entérico? no podría con seguridad establecerlo, pues me ha faltado el tiempo para hacer experimentos directos para dilucidar este punto; por este motivo me veo obligado, pues, á referir simplemente cuales son á mi juicio las investigaciones que deben hacerse para resolver este problema: si cultivamos el bacilo diftérico en un medio líquido desprovisto de albumosas y de peptonas, y si hacemos actuar el jugo gástrico sobre la toxina así obtenida, podría investigarse después si en la mezcla aparecen á cabo de un cierto tiempo de contacto, las reacciones de las albumosas ó peptonas; para el jugo pancreático podrían repetirse experiencias análogas, mientras que para el jugo entérico se debería diri-

gir la atención con preferencia á investigar la eventual presencia de productos cristalinos de la digestión (leucina y tirosina), etc.; habiendo las investigaciones de Cohenhein puesto en claro la existencia en dicho líquido de un fermento—la erepsina—que, no sólo actúa sobre los productos de la digestión péptica y pancreática, sino que también sobre algunos cuerpos albuminoideos (caseína, clupeína).

En cada una de las secreciones que hemos visto actuar sobre la toxina diftérica, están contenidos varios enzimas: en el jugo gástrico la pepsina, el lab y una pequeña cantidad de lipasis; en el jugo pancreático la tripsina, la steapsina y el fermento amilolítico; en el jugo entérico la enteroquinasis, la erepsina, un fermento proteolítico, otro emulsionante de las grasas y otto que invierte la sacarosa en destrosa; de todos estos fermentos hay que excluir el fermento amilolítico que existe en gran cantidad en la saliva que no tiene acción sobre la toxina: igualmente con la lipasis que falta en el jugo entérico que es el que en mis experiencias se demostró poseer la acción más poderosa: la enteroquinasis tiene una acción definida, que es la de transformar los profermentos pancreáticos en fermentos, no se le conoce hasta hoy ninguna acción digestiva directa, y sería poco lógico, por lo tanto, atribuirle la acción desemponzoñante del jugo entérico; quedan, pues en pie y bien manifiesta, la acción de la pepsina, tripsina, el fermento proleolítico del jugo entérico y la erepsina.

Todos estos fermentos son proteolíticos y la toxina

diftérica es, según las investigaciones más acreditadas, una substancia proteica, es de consecuencia muy lógica el pensar, y quizá más, asegurar que el mecanismo de defensa del tubo gastro-entérico contra los venenos microbianos consista, ni más ni menos, en un hecho de simple digestión.

BERNARDINO F. DASSO

15 Julio 1903.

Buenos Aires, Julio 17 de 1903

Nómbrase al Académico Dr. José Penna, al Profesor titular Dr. Julio Mendez y al Profesor suplente Dr. Horacio G. Piñero, para que, constituidos en Comisión revisora, dictaminen respecto de esta tesis, de acuerdo con el art. IV de la Ordenanza vigente sobre exámenes.

E. Uballes
Zenón Aguilar.

Buenos Aires, Agosto 10 de 1903.

Señor Decano:

Transcribo á continuación el acta labrada con motivo de esta tesis: «En la Facultad, á 7 de Agosto de « 1903, reunida la Comisión que subscribe, encar- « gada de dictaminar respecto á la admisibilidad « de la tesis del ex-alumno Sr. Bernardino Dasso, « que versa sobre «Trabajo de las glándulas diges- « tivas y mecanismo defensivo del aparato gastro- « intestinal contra las toxinas», resolvió admitirla». Con lo que terminó el acto.

Firmados: José Penna.—Julio Mendez.—Horacio G. Piñero.—*Cárlos Robertson*, Pro-Secretario.

Zenón Aguilar.

Buenos Aires, Agosto 10 de 1903

Entréguese esta tesis al interesado para su impresión, debiendo fijarse por Secretaría, el día en que haya de ser sostenida.

E. Uballes
Zenón Aguilar.

PROPOSICIONES ACCESORIAS

El trabajo de las glándulas digestivas en relación con la clínica.

—

Acción biológica de la toxina diftérica.

—

La defensa orgánica como carácter biológico.

BIBLIOGRAFIA

J. P. PAWLOW . . . . . *El trabajo de las glándulas digestivas (1991).*

L. LUCIANI . . . . . *Fisiología del hombre (1901).*

A. EWALD . . . . . *Patología de la digestión (1888).*

A. GAUTIER . . . . . *Las toxinas microbianas y animales (1896).*

KOLLE Y WASSERMANN . . *Tratado de Bacteriología (1902)*

OLOF HAMMASTER. . . . . *Tratado de química biológica (1899).*

GREEN-WINDISCH . . . . . *Los enzimas (1901).*

L. SZYMONOWICZ. . . . . *Histologia y Anatomía microscópica (1900).*

BIBLIOGRAFÍA DE REVISTAS

C. Carriére . . . . . *Acción del Jugo Gástrico sobre los Bacilus de la tuberculosis* (Compte Rendu) año 1901 pág. 1098.

V. Henri y Malloizel . *Variación de la actividad diastásica de la saliva submaxilar en relación con la naturaleza del excitante.* (Compte Rendu), pág. 331, 1902.

Kresteff S. . . . . *Contribución al estudio de la secreción del jugo pilórico* (Disertación Inaugural), Ginebra 1899.

Szabó J. . . . . *Sobre la reacción química de la saliva* (Orvosi Hetilap, pág. 490, 1900.

Morano e Baccarani. . *La tossicitá della saliva mista dei sani e malati* (La Settimana Medica dello Speziale), Nº 27, 1899.

Pignatti G. e Baccarani *La tossicitá della saliva mista di soggetti sani e malati,* (La Settimana Medica), pág. 289, 303, 316; 1899.

Sawr en J. . . , ... *Material para la fisiología y patología de las glándulas gástricas en el perro* (*Laboratorio de Pawlow*). (Tesis Inaugural), St. Petereburgo 1900.

MOORE B. Y BERGIN T . . *La reacción química del contenido intestinal, según los diferentes reactivos empleados, y sobre el jugo entérico obtenido por medio de una fístula hecha arriba de la válvula íleo-cecal.* (American Journal of Physiology), Tomo 3, pág. 316 325, 1900.

POTTEVIU H. . . . . *Sobre la presencia de diastasas digestivas en el meconiun del recién nacido* (Comptes rendus); Tomo 52, pág. 589 591, 1900.

LUSCHI S. . . . . *Ricerche sperimentali intorno al glicogene epatico nei morbi infettivi.* (Il Policlinico), Tomo 8, pág. 161, 1900.

BIEFELD P. . . . . *Sobre el poder amilolítico de la saliva* (Zeitschz. f. Biologie), Tomo 41, pág. 360 367, 1901.

GROBER J . . . . . *Sobre las oscilaciones en la cantidad del rodanato de la saliva, y sobre las causas de estas variaciones en el hombre sano y enfermo.* (Deut. Arch. f. Klin. Med.), Tomo 69, páginas 243-257, 1901,

GAUDENZ J. . . . . *Sobre despedazamiento y solución de las substancias alimenticias por medio de la masticación.* (Arch. f. Hygiene), Tomo 39, pág. 230 251, 1901.

GÖTZ M. . . . . *Importancia del desmenuzamiento de los alimentos para la digestión péptica de la albúmina.* (Disertación Inaugural), Würtemberg 1900.

HERZEN A. . . . . *Contribuciόu á la fisiología de la digestión.* (Fflügers's Archiv), Tomos 84 y 85, pág. 101-114, 1901.

TROUIN A. . . . . *Sobre el poder digestivo de la secreción gástrica.* (Comptes rendus), Tomo 53, pág. 590-593, 1901.

THEOHARI A Y BABES A. *Alteraciones histoquímicas de las glándulas gástricas por ácidos del alcohol.* (Comptes rendus), Tomo 53, pág. 185-186, 1901.

HIRSCH A . . . . . *Acción de la morfina sobre el estómago.* (Cent. f. innen Medicin.), Tomo 22, pág. 33-47, 1901.

ROSENBERG S. . . . . *Sobre relaciones entre bilis y digestión de los albuminoideos.* (Archiv. f. Anat. u. Phys.), pág. 528-531, 1901.

KRÜGER F. . . . . *Contribución al conocimiento de la acción cuantitativa de la pepsina.* (Leitischz. f. Biol.), Tomo 41, página 388-392, 1901.

KRÜGER F. . . . . *Ulteriores investigaciones sobre la acción cuantitativa de la pepsina.* (Leitschz. f. Biol.), Tomo 41, página 467-483, 1901.

WERTHEIMER E. . . . . *Sobre las propiedades digestivas del jugo pancreático en los animales en ayunas.* (Comptes rendus), Tomo 53, pág. 139-141, 1901.

CAMUS L. Y GLEY E. . . *Sobre secreción pancreática en los perros en ayunas.* (Compte rendus), Tomo 53, pág. 191-194, 1901.

VERNON H. M. . . . . *Las condiciones de la acción de la tripsina sobre la fibrina.* (Journ. of Physiol.) Tomo 26,pág. 405-426,1901.

DELEZENNE C. . . . . *Acción del jugo entérico sobre la acción tríptica de los albuminoideos.* (Comptes rendus), Tomo 53, páginas 1161-1164, 1901.

KUTSCHER F. Y SEEMANN J. *Contribución al conocimiento de la digestión en el intestino delgado.* (Ceistrulb. f. Physiol.), Tomo 15, páginas 275-276, 1901.

OKER BLOM M. . . . . *Líquidos animales y tejidos bajo el punto de vista físico-químico.* (Ver á P. Flüger's Archiv.), Tomo 85, páginas 543-575, 1901.

HEDON E. . . . . *Sobre resorpción de los azúcares en relación de la presión osmótica.* (Archiv. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie), Tomo 7, pág. 163-181, 1900.

KOHLBRUGG J. A. F. . . *La autoesterilización del intestino y la importancia del processus vermiformis.* (Congreso de Rótterdam), 1901.

KOHLBRUGGE J. A. F. . *Investigaciones sobre el "trætus intestinalis„.* (Feestbundel D. S. Tolmo), pág. 121, 1901.

FRONIN A. Y MOLINIER M. *Acción del alcohol sobre la secreción gástrica.* (Comptes rendus), Tomo 53, pág. 418-420, y Tomo 132, pág. 1001-1003.

SIUMITZKY S. . . . . *Sobre la influencia que ejerce la retensión biliar sobre la actividad secretoria de las glándulas gástricas.* (Berl. Klin. Wocheuschr.), pág. 1078-1081, 1901.

LECOUTE P . . . . . *Sobre función gástrica é intestinal; estudio fisiológico.* (La Cellule), Tomo 17, pág. 283-322, 1900.

NENKI M. Y SIEBER N. . . *Contribución al conocimiento del jugo gástrico y constitución química de los enzimas.* (Zeitschr. f. phys. Chemie), Tomo 32, pág. 291-319, 1901.

GLAESSNER K. . . . . *Sobre los estudios anteriores de los fermentos gástricos.* (Hofmeister Beitrüge zur chem. Phys. u. Pathol.), Tomo 1, pág. 1-23, 1901.

GLAESSNER K. . . . . *Sobre la distribución local de los profermentos en la mucosa gástica.* (Hofmeister Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.), Tomo 1, pág. 24-33, 1901.

GLAESSNER K. . . . . *Sobre transformación de las mucosas através de la mucosa gástrica.* (Homeister Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol.), Tomo 42, pág. 328-338, 1901.

VOLHARD F. . . . . *Sobre el fermento lipolítico del estómago.* (Zeitschr. f. klin. Med.), Tomo 42, pág. 414-429 y 43, 397-419, 1900-1901.

GLAESSNER K. . . . . *Sobre la función de las glándulas de Brunner.* (Hofmeister's Beitr. zur chem. Physiol. u. Cathol.), Bd. 1, p. 105, 1901.

CONUHEIM O. . . . . *Modificaciones de la albúmina á través de la pared intestinal.* (Zeitschr. f. Physiol. Chemie), Bd. 33, pág. 451-465, 1901.

NAGANO. . . . . *Observaciones sobre una fístula de Thingen en el hombre.* (Mitteilungen a den Grenzgebieten d. Medic. u. Chirurgie), Tomo 9, pág. 393-404, 1901.

SIMON O. Y ZERNER TH. . *Investigaciones sobre el poder digestivo del jugo intestinal.* (Arch. f. Verdannungskraukheiten), Tomo 7, pág. 271-275, 1901.

MOCHIZUKI J. . . . . *Sobre resorpcion de los cuerpos albuminoideos á través de la mucosa del intestino grueso, según investigaciones con enemas lúricos.* (Ar. f. Verdannungskr.), Tomo 7, pág. 221-233, 1901.

WAYMOUTH REID E. . . . *Resorpcion intestinal del maltoio.* (Journal of Physiology), Tomo 26, pág. 427-435, 1901.

ALBERTONI. . . . . *Comportamiento y accion de los azúcares en el organismo.* (Accad. di scienze di Bologna), Febraio 1901.

BARBIANI. . . . . *Sobre el poder absorbente del intestino grueso para las substancias medicamentosas y alimenticias.* (Policlínico), Tomo 8, Roma 1901.

PETRONE. . . . . *Investigaciones comparativas sobre la accion protectora del hígado en los animales jóvenes y adultos.* (La Pediatría), N° 11, 1900.

SCALA A. . . . . *Investigaciones sobre la naturaleza química del Lab.* (Le stazioni sperimentali agrarie italiane), Tomo 33, entrega 6ª, 1900.

NOBERCOURT P. Y MERLILEU P. . . . . *Existencia de un fermento que escinde el salol en los organos humanos y animales, como también en la leche de la mujer y en la perra.* (Comptes rendus soc., biologie), Tomo 53, pág. 148-149, 1901.

CANO-BRUSCO . . . . . *Sobre destruccion del veneno tetánico en el intestino.* (Societá medico-fisica di Sassari), Enero 1901.

BALDWIN E. R. Y LEVENE P. A. . . . . *Accion de los enzimas proteolíticos sobre las toxinas bactéricas.* (Journal of Medical research), Tomo 6, páginas 120-134, 1901.

HAYASKI H. . . . . *Ulteriores investigaciones sobre la naturaleza química de la toxina tetánica.* (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak.), Tomo 47, pág. 9-18, 1901.

CARRIÉRE G. . . . . *Sobre el destino de la toxina tetánica introducida en el tubo intestinal de los animales.* (C. R. de la Société de Biologie) Tomo 51, pág. 179-190, 1901.

CHARRIN Y LEVADITI. . . *Accion del páncreas sorre la toxina diftérica.* (C. R. de la Société de Biologie), Tomo 51, pág. 215-218, 1899.

PALTSCHIKIWSKI. . . . . *Contribucion experimental á la cuestion de las modificaciones del suero antidiftérico y de la toxina diftérica introducidas en el canal digerente.* (Botkius Hospitalzeitung), 9, 1898-1981: 1899.

PADOA G. . . . . *Diferencia de acción de la toxina tífica y diftérica inyectadas en el porta ó en la yugular.* (Riforma medica), N° 96, 1899.

NENCKI M. SIEBER N. Y SCHOMNOW-SIMANOWSKI *Desemponzoñamiento de las toxinas por medio de los jugos digestivos.* (Centrrlb. f. Bakt.), Tomo 23, N° 19 y 20, 1899.

MICHAILOWITZ J . . . . . *Influencia de la bilis sobre algunas especies microbianas.* (Inaug. Dissert.), St. Petersburgo, 1898.

SALKOWSKI E. . . . . *Acción de los antiséptico sobre las toxinas*, (Bed. klin. Wochenschr.), 545-549, 1898.

EHRLICH P . . . . . *Sobre constitución del veneno diftérico.* (Deut. med. Wochenschr.), pág. 597-600, 1898.

KIRIKOW. . . . . *Sobre modificaciones del jugo gástrico en las enfermedades del hígado y en la diabetes azucarada.* (Inaug. Diss.) St. Petersburgo, 1898.

SABRAZÉS. . . . . *Acción del jugo gástrico sobre las propiedades morfológicas y la virulencia del bacilo de Koch.* (C. R. de la S. de Biologie), Tomo 50, pág. 644-646, 1898.

CHITTENDEN H , MENDEL B. Y JACKSON C. . . . *Sobre la influencia del alcohol y de las bebidas alcohólicas sobre la digestión.* (Amer. Jonrnal of Physiol.), pág. 164-209, 1898.

GIUTL F. . . . . *Manera de comportarse de la pepsina en las enfermedades del estómago.* (Arch. f. Verdannungskrank.), Tomo 4, pág. 252-274, 1898.

CHITTENDEN H. Y ALBRO A. *Influencia de la bilis y sales biliales sobre la digestión pancreática.* (American Journal of Physiol.), Tomo I, pág. 307-336, 1898.