

Anales de Medicina y Cirugía

PUBLICADOS BAJO LA DIRECCIÓN DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

Año XXIII - II Época

JULIO, 1947

Vol. XXII - Núm. 25

O R I G I N A L E S

Real Academia de Medicina de Barcelona

LA PATOGENIA DE LAS ENTEROPATÍAS MICROBIANAS (*)

Prof. Dr. VITTORIO PUNTONI

Catedrático de Higiene y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Roma

En el pasado se consideraba que todas las enfermedades microbianas que interesan el aparato gastrointestinal eran de origen entérico. Así se admitía que los gérmenes causantes penetraban a través de la boca y del estómago hasta llegar a su localización electiva: la luz intestinal. Una vez alcanzada ésta se multiplicaban, produciendo sus toxinas, y se creía que las lesiones entéricas se producían por una ofensa microbiana procedente de la luz intestinal. Los fenómenos generales y las alteraciones en los órganos internos se consideraban producidos por las toxinas elaboradas y absorbidas por la mucosa.

Esta concepción enterógena de las enteropatías microbianas fué aplicada tanto a los procesos idiopáticos como al cólera, la disentería bacilar, la gastroenteritis aguda y la apendicitis como a los que suceden en el curso de una enfermedad general como la fiebre tifoidea.

La teoría a que nos referimos se apoyaba en que los microbios específicos de las mencionadas enfermedades se encuentran en la luz intestinal, a veces en grandes cantidades, y en las lesiones histológicas de los órganos internos. Ahora bien; digamos ya que esto no significa en modo alguno que dichas enfermedades se adquieran por vía digestiva.

Las primeras objeciones a la teoría enterógena de las enteropatías microbianas proceden de SANARELLI en los años 1892 y 1894, a raíz de sus clásicos estudios sobre la fiebre tifoidea, continuados durante más de treinta años, y que motivaron una concepción absolutamente nueva y original de la patogenia del conjunto de las enteropatías.

La patogenia de la fiebre tifoidea

Durante mucho tiempo se consideró a la fiebre tifoidea como una infección típicamente intestinal, verdadera enteritis infecciosa específica, en la cual el bacilo de Eberth, después de atravesar impunemente la barrera gástrica, sería capaz de permanecer y proliferar en el contenido intestinal, y desde allí lesionar las paredes desde la mucosa. Este punto de vista hizo que se dieran a la fiebre tifoidea los nombres de «fiebre mucosa abdominal», «fiebre eruptiva entérica», «dotioenteritis», «tifo intestinal» y otros similares.

Ahora bien; incluso observaciones puramente clínicas debieran haber puesto en guardia contra esta interpretación, puesto que la fiebre tifoidea no comienza como una enteritis, los síntomas intestinales aparecen más o menos tardíamente, e incluso pueden faltar.

También del lado bacteriológico existían observaciones que contrastaban con

(*) Sesión científica del día 10 de junio de 1947. Presidencia: Prof. Peyrí. (Traducido del original en lengua italiana por la Redacción)

la idea fija del origen enterógeno, puesto que al principio de la enfermedad las deyecciones de los tíficos no contienen el bacilo, e incluso en el período de estado se hallan muy lejos de ser un cultivo puro del germen.

Las investigaciones experimentales de nuestro maestro SANARELLI, consiguieron desvirtuar completamente la teoría enterógena. Empleaba un bacilo tífico virulento, con una capacidad agresiva fijada mediante numerosos pases a través del peritoneo del cobayo y pudo observar que inoculando a estos animales por vía parenteral, los gérmenes se localizaban primeramente en la cavidad y en los órganos linfáticos (ganglios, bazo, etc.), determinando además una bacteriemia, antes de agredir el intestino. Los que se encontraban en éste procedían de las placas de Peyer, o bien eran transportados por la bilis. Las lesiones parietales eran causadas por las toxinas elaboradas por el bacilo de Eberth en sus órganos linfáticos. Tanto es así, que las alteraciones entéricas y en particular la tumeración y ulceración de las placas de Peyer, pueden ser reproducidas exclusivamente con la toxina tífica, sin que sea obligada la presencia de bacterias.

En cambio, no se observa nada de esto administrando el bacilo tífico por vía bucal, incluso en dosis masivas; el jugo gástrico lo destruye rápidamente y aunque cierto número alcancen el intestino, no encuentran allí el ambiente adecuado para su multiplicación y para atacar la pared. También la toxina tífica administrada por ingestión no origina ninguna de las típicas lesiones entéricas que se observan cuando se inyecta.

Fundándose en estos datos, SANARELLI formuló una nueva teoría patogénica de la fiebre tifoidea que puede resumirse así: El bacilo tífico que llega a la boca con el agua, los alimentos o en cualquier otra forma, no puede superar la barrera gástrica, pues es destruido. Es absorbido por los linfáticos bucofaríngeos que constituyen el anillo de Waldeyer, pasa a la sangre, alcanza los linfáticos intestinales y entonces invade las placas de Peyer, y el intestino por la electividad enterófila. También su toxina posee idéntico tropismo y se elimina a través de la mucosa intestinal determinando las lesiones anatómicas. La enteritis tífica es siempre secundaria, es de *origen hemático, no intestinal*; los bacilos tíficos que se encuentran en la luz proceden de eliminación, no ejerciendo actividad lesiva directa.

Los estudios bacteriológicos aplicados al hombre enfermo de tifoidea, debían apoyar rotundamente los puntos de vista de SANARELLI, pues, en efecto, al comienzo de la enfermedad el bacilo de Eberth se encuentra en la sangre y en los órganos linfáticos, no en el intestino.

La patogenia del carbunco intestinal

Los veterinarios han admitido de siempre una forma de carbunco intestinal primitivo y lo consideran como una manifestación idiopática equivalente, por analogía, a la pústula maligna de la piel. Se trataría, dicho en otras palabras, de una pústula maligna interna, a la que seguiría el cuadro septicémico. En favor de este punto de vista aducen que el carbunco de los herbívoros cursa con una sintomatología entérica dominante, encontrándose gravísimas alteraciones histopatológicas en el tubo digestivo.

La opinión expuesta fué sostenida principalmente por KOCH, GAFFKY y LÖFFLER, quienes admitían que las esporas carbuncosas, capaces de atravesar la barrera gástrica, encontraban buenas condiciones de germinación en el contenido intestinal alcalino, donde se realizaría una copiosa multiplicación bacilar con penetración en la mucosa, iniciándose de este modo el carbunco intestinal.

Este concepto se encontraba en oposición con la teoría sostenida primeramente por TOUSSAINT y luego por PASTEUR, ROUX y CHAMBERLAND, según la cual la bacteridia carbuncosa penetraría generalmente a través de ulceraciones o soluciones de continuidad de la mucosa bucofaríngea fáciles de producirse en los herbívoros, a consecuencia de la masticación de forrajes secos.

Para dar una confirmación experimental a sus ideas, KOCH y sus colaboradores imaginaron un procedimiento técnico para reproducir en los óvidos la por ellos llamada «infección natural». Con este fin introducían un cilindro de patata, dispuesto como estuche, una cantidad considerable de esporas, y luego cerraban cuidadosamente la abertura de modo que la superficie exterior del tubérculo no quedara en absoluto contaminada. Este cilindro se introducía mediante sonda hasta el estómago, para evitar que pudiera infectarse la mucosa bucofaríngea. Como los

animales así tratados enfermaban de carbunco, KOCH y sus discípulos concluyeron que la infección por vía enterógena era por completo evidente.

Sin embargo, esta deducción reposaba sobre una base falsa. Como hizo observar SANARELLI, no tuvieron en cuenta que los óvidos son ruminantes y tienen el estómago compuesto. Los cilindros de patata esporíferos que se introducían eran devueltos posteriormente a la boca, masticados y llevados de nuevo al estómago. El experimento mencionado, por lo tanto, no podía excluir la contaminación bucal.

Reemprendido el estudio del problema, SANARELLI demostró que las esporas carbuncosas resisten la acción del jugo gástrico y pueden alcanzar la luz intestinal, pero que son incapaces de germinar en su contenido, pues el jugo entérico les impide toda actividad biológica, a causa de sus propiedades antigermínicas. Aparte de que el colibacilo, huésped constante del intestino, es un antagonista del *bacillus anthracis*, tanto, que puede afirmarse que donde prolifera crea un ambiente por completo desfavorable a su pululación.

Estas observaciones bastaban por sí solas para excluir la posibilidad de una afección directa de las paredes digestivas por bacterias presentes en la cavidad intestinal.

Prosiguiendo sus investigaciones, provocó la infección de animales por vía parenteral, pudiendo así determinar graves lesiones entéricas, observando que siempre son secundarias al desarrollo de la infección hemolinfática general, y estableciendo que nunca se verifica un carbunco intestinal sin la existencia previa de una septicemia.

Sacrificando en serie a los animales de experimentación y mediante procedimientos bacteriológicos e histológicos, pudo ver que las bacterias carbuncosas presentes en la sangre se infiltran en las formaciones linfáticas enterales a consecuencia de hemorragias capilares o por diapedesis, y también en los sistemas glandulares de las mucosas del estómago e intestinos, en donde penetran y causan gravísimas destrucciones, eliminándose luego en cantidades prodigiosas.

En estos hechos se advierte una notable analogía con lo que sucede en la fiebre tifoidea. La enteritis carbuncosa es secundaria a la septicemia; es, por tanto, de origen hemático, no enterógeno; las bacterias carbuncosas que se encuentran en las deyecciones proceden de eliminación, y no representan en absoluto los agresores inmediatos de la mucosa.

La patogenia del cólera

Hasta ahora hemos considerado los casos de enteropatías microbianas, que podríamos llamar secundarias, en cuanto son consecuencia de una localización primitiva del germen específico en el sistema hemolinfático.

Pasemos ahora a considerar las enteropatías denominadas primitivas, teniendo en cuenta que la afección entérica o gastroentérica es la que precede toda otra localización o efecto a distancia. El cólera asiático representa el tipo más característico de estas últimas.

La opinión sobre la patogenia del cólera antes de los estudios de SANARELLI era en extremo sencilla: el vibrión colérico llegado a la boca del hombre, se ingiere, atraviesa el estómago y una vez en el intestino se multiplica y elabora sus toxinas, que lesionan la pared intestinal y se dispersan luego por la circulación, absorbidas a través de la mucosa.

Ahora bien; una objeción, por otra parte sencilla, viene a levantar las dudas más legítimas, pues ¿cómo el vibrión colérico, tan en extremo sensible a los ácidos, es capaz de atravesar la barrera gástrica? SANARELLI, que se planteó este problema, ha podido afirmar que el jugo gástrico fulmina instantáneamente los vibriones, y por tanto no puede aceptarse en modo alguno que el estómago sea una vía de tránsito. Entonces, ¿cómo se realiza la infección intestinal?

Para responder a esta pregunta, dicho autor inició sus investigaciones estudiando la llamada peritonitis cólica del cobayo. Es bien sabido que la inoculación de una pequeña dosis de vibriones en el peritoneo del cavia no determina su muerte de modo sistemático, y si ésta ocurre siempre era atribuida a una peritonitis, a pesar de que no existían entonces datos muy convincentes a este respecto, debido a que las observaciones se efectuaban generalmente en el líquido peritoneal y no en el peritoneo. Estudiando el comportamiento de éste último observó que inmediatamente después de la inoculación, los vibriones se adhieren en masa al epi-

plón, y las investigaciones realizadas para explicar el fenómeno llevaron a aceptar la existencia de un galvanotropismo, puesto que el epiplón, en condiciones normales posee una carga eléctrica positiva, mientras los vibriones la tienen negativa.

Si la dosis inoculada es subletal, la intensa leucocitosis que se desarrolla a nivel del epiplón llega a limitar y destruir la masa de vibriones, pero si la dosis es letal, penetran en masa en los linfáticos y de éstos al sistema circulatorio, y entonces por un fenómeno biológico de atracción que SANARELLI denominó *gastro-entero-tropismo* van a localizarse en la pared gástrica e intestinal que representa su meta y su natural emunctorio.

En consecuencia, mientras el peritoneo y la sangre representan etapas transitorias de los vibriones, que pronto se liberan de ellos, las paredes intestinales se cargan de los gérmenes y se ven sujetas a una gravísima gastroenteritis que es la verdadera causa de la muerte del cobayo.

En la autopsia de estos animales se encuentra una extrema escasez de vibriones en el peritoneo, y una completa esterilidad de los restantes órganos y tejidos, excepto el intestino y su contenido, que contienen enorme cantidad de los mismos.

La elaboración de la toxina colérica en el espesor de la pared intestinal explica las lesiones gravísimas que se forman en el intestino y los fenómenos generales consecutivos.

Un hecho análogo se observa inoculando los vibriones por otra vía, como la intravenosa o la subcutánea. Los gérmenes sólo se encuentran transitoriamente en la circulación general, pues son atraídos irremisiblemente por las paredes gastro-intestinales, donde andan y segregan las toxinas. También por esta vía se manifiesta el típico fenómeno de *gastro-entero-tropismo*, dominante en la patogenia del cólera.

Queda por explicar cual es la vía que utiliza el vibrión colérico para llegar hasta el intestino en las infecciones naturales. Para aclarar este punto SANARELLI realizó experimentos sobre conejos lactantes, dentro de los diez primeros días consecutivos a su nacimiento, para hacerlos receptivos a las infecciones por vía natural, es decir la boca, como ya había demostrado hacia tiempo MEISCHNIKOFF. Incluso en este caso la barrera gástrica es insalvable, y los vibriones para evadir este obstáculo natural han de alcanzar el intestino por otra vía. Estos gérmenes administrados por la boca son absorbidos por vía linfática sobre todo a nivel del anillo de WALDEYER, y llegan a la sangre, mediante los vasos linfáticos. Posteriormente son atraídos hacia el intestino gracias al repetidamente aludido fenómeno de *gastro-entero-tropismo*. Por analogía procederá admitir que en el hombre ocurren hechos semejantes.

Del conjunto de estas investigaciones resultaban tres hechos fundamentales:

1.º La absoluta imposibilidad de que los vibriones coléricos atraviesen el estómago.

2.º La permeabilidad para los mismos de la mucosa bucofaringea.

3.º El enterotropismo y la eliminación de los gérmenes a través de la pared intestinal.

Por lo tanto, los vibriones que con tanta profusión se encuentran en el intestino de los enfermos, no son gérmenes en vías de desarrollo, sino procedentes de eliminación a través de la mucosa, de los que por este medio se desembaraza el organismo. La imposibilidad de que ejerzan acción lesiva ha sido comprobada, también por SANARELLI en otra serie de investigaciones, que demostraron como el jugo intestinal es desfavorable al desarrollo de los vibriones, y que, hecho paradójico, la inoculación directa de los gérmenes en el intestino de los animales de experimentación es la sola vía por la cual resultan inocuos.

Queda aún una fase para explicar en la patogenia del cólera: *la algidez*. Es sabido que el cólera humano no consiste sólo en una enteritis más o menos grave. Comienza, efectivamente, como una enteritis corriente, pero al llegar a un cierto punto explota el síndrome algido, constituido principalmente por la tríada: hipotermia, anuria y depresión circulatoria, aparte de calambres musculares y síntomas asfícticos.

Todas las anteriormente citadas investigaciones de SANARELLI consiguieron provocar una enteritis mortal en los animales de laboratorio, pero no el cuadro algido. Dicho autor intentó resolver el problema, y basándose en que en el cólera humano existe una frecuente movilización y aumento de virulencia del colibacilo, que fácilmente abandona la luz intestinal, sospechó que el cuadro algido podría ser deter-

minado por una combinación polimicrobiana, iniciando investigaciones en este sentido.

Pudo observar que inoculando cobayos por vía peritoneal, con una pequeña dosis, ciertamente subletal de vibriones, y al cabo de 6-7 horas otra dosis completamente inocua de cultivo de colibacilos o de filtrado de los mismos por vía endovenosa, se presentaba casi inmediatamente un ataque caracterizado por hipotermia, polipnea y taquicardia, contracturas y fenómenos asfícticos, síndrome que ofrecía una gran semejanza con el cuadro de algidez humano. En la autopsia de los animales así tratados se comprobaba regularmente una gastroenteritis descamativa agudísima con grave estado congestivo y a veces hemorrágico, nefritis aguda e hiperviscosidad sanguínea.

Hechos análogos y aún más demostrativos se pueden obtener en los conejos con una técnica algo diferente, que consiste en inocular vibriones por vía endovenosa, y después de 34 horas, cuando éstos han desaparecido de la circulación general y se han localizado en la pared del intestino, inyectar, también por vía endovenosa una pequeña e inocua cantidad de colibacilos o de *B. proteus*. También en estos casos se presenta súbitamente o al cabo de pocas horas una violenta crisis mortal con grave enteritis descamativa agudísima y presencia en la luz intestinal de grandes cantidades de epitelio y de vibriones.

A causa de esta intensa descamación SANARELLI designa este cuadro morbo con el nombre de *epitalaxis* *επιτελισ* epitelio, y *αλλαξίς* caída). Ha sido denominado posteriormente por SRODOWSKI y BREN *fenómeno de SANARELLI*, y esta fué la base de todas las investigaciones que llevaron a SANARELLI y también a SCHWARZMANN a la concepción del nuevo fenómeno anafilactoide que ha tomado el nombre de *alergia hemorrágica*, y resulta del contacto de dos antígenos bacterianos con formación de una toxina ananactizante.

Para SANARELLI en este caso particular el contacto se efectúa entre el vibrión cólico y otros gérmenes que se hallan frecuentemente en el espesor de la pared intestinal y precisando más, en el espesor de los linfáticos de la misma.

El fenómeno de la *epitalaxis* no se obtiene fácilmente, son precisas dos condiciones: un vibrión recientemente aislado y que el experimento se realice en plena estación estival.

Otras enteropatías

Cuando SANARELLI en 1916 hubo establecido la patogenia del cólera, me encargó que efectuara investigaciones paralelas sobre la disenteria bacilar. Trabajando con bacilo de SHIGA virulento me fué fácil atestiguar que también para este germen la acidez gástrica constituye una barrera intranqueable, y que introducido por vía parenteral demuestra tener un marcado enterotropismo, que en el conejo se ejerce sobre el colon, en lugar de sobre el intestino delgado como sucede con el vibrión cólico.

La guerra me impidió llevar a término y publicar estas investigaciones, que también fueron efectuadas por BESREDKA, después que este autor tuvo conocimiento de los trabajos de SANARELLI sobre el cólera.

ALESSANDRINI realizó análogas investigaciones con similares resultados, experimentando con el paratífus murino; y aunque no existan datos particulares puede presumirse que el mismo mecanismo patogénico valdrá también para la gastroenteritis ordinaria y para las ordinarias, enterocolitis agudas y crónicas.

En cuanto al ataque apendicular agudo, SANARELLI ve en el mismo un fenómeno de alergia hemorrágica muy análogo a la *epitalaxis*, debido al contacto entre los microbios que se encuentran en los linfáticos apendiculares con gérmenes circulantes. Y, en efecto, el ataque apendicular puede seguir, incluso de manera seriada, a epidemias de anginas, de influenza, de escarlatina y de otras enfermedades.

Resumiremos en pocas palabras las concepciones de SANARELLI respecto a la patogenia de las enteropatías microbianas:

1. No es admisible una lesión enterógena (es decir, procedente de la luz intestinal), ya porque el estómago representa de ordinario la tumba de los microbios patógenos que se degluten, o porque el ambiente intestinal es desfavorable a la multiplicación de los gérmenes patógenos.

2. Que dichos gérmenes alcanzan la pared intestinal por vía hematógena, y realizan su actividad en el espesor de la misma.

3. Los gérmenes patógenos que se encuentran en la luz intestinal durante el transcurso de las enteropatías proceden de eliminación.

Aplicaciones prácticas

Las investigaciones de SANARELLI y el enunciado de su teoría sobre la patogenia de las enteropatías microbianas, se han reflejado también en el campo terapéutico.

Un primer punto se refiere a la inutilidad de los desinfectantes intestinales administrados por vía bucal. Si la agresión de la pared del intestino no procede del lado de la luz intestinal, y si los gérmenes patógenos allí existentes proceden de eliminación, es evidente que será innecesario destruirlos, aparte de que una verdadera desinfección en el vivo no tiene posibilidades de logro.

El concepto de que las enteropatías son consecutivas a la localización secundaria por vía hemática, y a la colonización y multiplicación de los gérmenes en el espesor de la pared entérica, concede la máxima importancia a todas las aplicaciones de vacuno-profilaxis y vacuno-terapia.

Por último, SANARELLI estudió también el mecanismo de acción de la crenoterapia en las enteropatías microbianas subagudas y crónicas, llegando a afirmar que disminuyen el microbismo de la pared intestinal. Como ya señalamos, existen gran número de gérmenes en el espesor de la misma, en especial donde existen linfáticos, cuyo origen, según SANARELLI, es hemático, no enterógeno, es decir que se trata probablemente de microbios penetrados en el organismo a través de la mucosa bucal o de otras mucosas, y que tienden a eliminarse a través de la pared entérica. Esta acción eliminadora, en condiciones normales, es debida, según los trabajos de SANARELLI, a que posee una carga eléctrica igual a la de la mayor parte de los microbios que le alcanzan.

Siempre que, por condiciones especiales, los linfáticos intestinales posean una carga eléctrica opuesta, los microbios serán fijados y por tanto podrán originar alteraciones crónicas o subagudas.

Las aguas minerales y, especialmente las cloruradas sódicas, tendrían el poder, por medio de un juego de electrólitos, de cambiar el signo eléctrico de los coloides haciéndolos similares a los bacterianos, reanudando entonces la pared intestinal su acción expulsiva.

* * *

Al terminar esta conferencia, mi pensamiento se vuelve a la memoria de mi venerado Maestro Prof. Giuseppe Sanarelli, víctima hace ya más de siete años, de una de estas enfermedades que tan magistralmente estudió.