

REVISTA MEDICA DE BOGOTA

Organo de la Academia Nacional de Medicina

REDACTORES

Doctor Roberto Franco F.
Doctor Martín Camacho.

Doctor Rafael Ucrós.
Doctor Pablo García Medina.

Notas sobre las neumonías epidémicas

por el doctor MIGUEL ARANGO M. (de Barranquilla).

Las siguientes notas que hemos escrito respecto a la neumonía epidémica que hubo en la Costa Atlántica durante los meses de abril y mayo de este año, no tienen la pretensión de ser finales. Esperamos completarlas más tarde con nuevas observaciones.

Hacia los primeros días del mes de abril de este año la Junta de Higiene del Atlántico tuvo conocimiento de que en las aldeas de Usiacurí e Isabel López se había presentado una epidemia de pulmonía tan grave que todos los afectados morían. Las investigaciones que se hicieron demostraron que el primer enfermo de Usiacurí fue un individuo que volvía de la región bananera de Santa Marta, quien pasó ya enfermo por Barranquilla, y fue a morir a aquel pueblo el 19 de diciembre de 1913, de pulmonía. Pronto la señora esposa de ese enfermo fue atacada y pereció. El médico que

asistió a estas personas, enfermó a su vez y fue a morir a Sabanalarga, de donde fue transportado a Isabel López, lugar de su nacimiento, para ser inhumado allí.

Tal fue el principio conocido de la epidemia en esas poblaciones. Los casos se sucedieron rápidamente, mostrando la enfermedad una contagiosidad intensa, hasta el punto de que el siete de abril ya había seis enfermos en Usiacurí y ocho en Isabel López, todos los cuales terminaron fatalmente, llegando así la mortalidad al 100 por 100.

La enfermedad apareció en varios lugares de la Costa con caracteres siempre análogos. Por los datos comunicados puede afirmarse que en Usiacurí se presentaron once casos con ocho muertos; en Isabel López, diez y seis con catorce muertos; en Baranoa, tres con dos muertos; en Sabanalarga, tres con dos muertos; en Barranquilla, siete con cinco muertos; en Calamar, tres con dos muertos. En esos días se comunicó que en Santa Marta ocurrieron tres enfermos con dos muertos y en Ciénaga tres con tres muertos. Los casos de Santa Marta fueron dos enfermos llegados a esa ciudad de Orihueca (zona bananera) y el otro, un contaminado en el hospital.

En Suan, población colocada en la margen izquierda del río Magdalena, se presenta-

ron en el mes de marzo siete casos que no fueron comunicados a las autoridades sanitarias durante esos días de alarma. Los datos referentes a esta pequeña epidemia de Suan los debemos al señor Joaquín Lafaurie, Alcalde de ese Distrito, quien conoció bien a los enfermos. Por la importancia y por no haberse tenido noticia de ellos, resumimos esos casos así:

1º R. A. fue atacada de fiebre y esputos de sangre durante un puerperio, hasta allí normal. No ha sido posible trazar la contaminación de este primer enfermo, que entró en convalecencia y curó.

2º y 3º, dos niños de ocho y diez años, hijo y hermano, respectivamente, de la señora R. A., en cuya casa vivían; se creyó que no era la misma enfermedad, pues no se presentaron síntomas pulmonares, sino alta fiebre, *bubones inguinales*, que supuraron pronto. Murieron a los dos días.

4º V. R., prima hermana de la señora R. A., a quien asistió y quien presentó síntomas análogos, murió a los diez días.

5º J. G., prima hermana de V. R., a quien asistió; fue contaminada pero se salvó.

6º M. M. era vecina de J. G.; enfermó con síntomas análogos, pero mucho más intensos. Sucumbió a las cuarenta y ocho horas.

7º R. P. fue el último caso; se salvó, pero sufre aún de los bronquios.

Tenemos pues que según esos datos suministrados por el señor Joaquín Lafaurie, se presentaron siete casos en aquel pueblo, con cuatro muertos; debemos agregar que Suan está en frecuentes relaciones con las poblaciones vecinas; que no hay acumulación en sus habitantes, ni han llegado recientemente allí personas, de fuera más de lo habitual.

Por poco que nos detengamos a estudiar estas pequeñas epidemias de neumonías se pueden hacer las siguientes observaciones :

1ª La enfermedad es bastante contagiosa, y esta gran contagiosidad se ha visto bien marcada en todas las poblaciones atacadas. Tenemos un primer hecho establecido, a saber: que estas neumonías tropicales se extienden rápidamente a causa de su gran poder contagioso, contrastando así con lo que se observa en lo misma entidad en los climas fríos. Además, estas neumonías tropicales son de desarrollo rápido y están muy lejos de ofrecer la marcha cíclica que ofrece la neumonía franca de los climas fríos.

El doctor S. Darling, quien como se sabe califica estas neumonías de neumococcias, reconoce que es altamente contagiosa; para explicar esa contagiosidad de la infección neu-

nocéceica en los trópicos supone la simbiosis con un organismo ultramicroscópico, que aún no se ha hallado.

2^o La mortalidad ha sido siempre elevada, pues sumando todos los casos que se comunicaron, se llega a cuarenta y nueve con treinta y cinco muertos; e incluyendo los casos del Suan tenemos cincuenta y seis con treinta y nueve muertos. Así pues, la mortalidad general es de más de 70 por 100. Ahora bien: el doctor Darling, en su relación de lo que ha sucedido en la zona del Canal, nos dice que se observó la mortalidad de 52 por 100 en los peones de Colombia, en quienes siempre fue elevada. Podemos establecer sobre estos datos el hecho de que la mortalidad de la neumonía en la zona del Canal fue menos elevada que la observada entre nosotros, al menos a juzgar por la relación de los casos que se han registrado. Pero el estudio de la mortalidad es todavía más importante cuando se observa la variación que sufre durante el curso de las epidemias. En Usiacurí los seis primeros casos sucumbieron todos, dando una mortalidad de 100 por 100; y de los cinco últimos murieron dos, o sea el 40 por 100. En Isabel López los ocho primeros casos tuvieron también un 100 por 100, y los ocho últimos sólo el 75 por 100 de mortalidad.

A juzgar por los pocos datos que pudimos obtener el año pasado, la mortalidad en Santa Marta sufrió igual variación. Parece que esta marcha de la mortalidad es carácter general de las grandes infecciones, como la peste, el cólera, etc., etc. En Hamburgo el cólera fue siempre fatal en los primeros meses, y disminuyó la mortalidad de una manera notable después, salvándose casi todos los atacados al final de la epidemia. Este hecho fue favorable a ciertas medicaciones, llamadas específicas, que se preconizaban como infalibles.

La contagiosidad misma, y con ella la extensión de la enfermedad, parecen seguir igual variación, y son al principio más marcadas. La falta de observaciones bien llevadas, así como la existencia de casos que quedan ignorados, hacen que estos hechos epidemiológicos no hayan sido bien notados entre nosotros.

Es oportuno citar aquí conceptos autorizados que ayudarán seguramente a corregir algunas ideas erróneas, tal como la basada en el supuesto de que las epidemias se detienen rápidamente. En lo que se refiere a las epidemias de peste nos dice J. F. Payne:

«Es un hecho notable que cuando una epidemia de peste empieza a declinar, su infectividad en las casas infectadas se pierde

rápidamente, de manera que personas sanas pueden vivir casi impunemente en las casas infectadas por enfermos y aun dormir en las camas de ellos. Esto se observó en Londres en 1665; en las varias epidemias de Constantinopla, Egipto y Bombay en 1897 a 1898. El fenómeno no se explica hasta ahora.

«La rapidez de la extensión de la peste es muy variable, pero generalmente es pequeña. La enfermedad emplea semanas o meses para pasar de una parte a otra de una ciudad; la extensión es lenta, y algunos la han comparado a la mancha de aceite en el papel.»

Estos caracteres de las epidemias pueden explicarse por la disminución rápida de la virulencia y la poca resistencia a las condiciones del medio ambiente del agente o agentes (si se admite la hipótesis del doctor Darling) causantes de estas neumonías de los trópicos.

3^ª Debemos establecer también como un hecho adquirido el de que la enfermedad que ha reinado en nuestra Costa en este año es la misma que reinó epidémicamente en Santa Marta durante el mes de abril del año pasado. Este es un hecho admitido por todos los que entre nosotros se han ocupado en esta enfermedad. Además, según el doctor Darling es la misma enfermedad que se ha presentado en la zona del Canal de Panamá y en las minas

del sur de Africa, donde él, atendiendo al llamamiento de los directores de las minas, fue a estudiar la epidemia. El doctor Darling nos dice: «La historia de los casos de Usiacurí es idéntica a la de los de Panamá y de Africa del Sur.»

Entre nosotros los síntomas observados son siempre unos mismos, según los que los han observado. La historia clínica de los casos que ocurrieron en Santa Marta no la conocemos sino de referencia, pues ni estos ni el material de estudio que tanto solicitámos desde esta ciudad, se nos enviaron. Todo hace pensar que el cuadro clínico coincidiera con lo observado en el Atlántico en el presente año. Según los doctores De la Hoz y Calvo se trata de una neumonía grave y rápidamente mortal. Fundado en los informes de los médicos encargados de ese estudio, diremos que el cuadro es más o menos éste: fiebre alta y continua; tos; dolor en el pecho; esputos sanguinolentos y adherentes al vaso, a veces verdaderas hemoptisis; estado general septicémico, que va agravándose hasta la muerte. Duración, de dos a ocho días.

4^º El doctor Darling nos dice en su exposición que en la zona del Canal observó desde 1905 la neumonía franca lobar asociada a septicemia, sinositis, empiema, etc. «Las sinositis

fueron de los senos frontales, maxilares, esfenoidales y células etmoidales. En casos de neumonía neumocócica, esta asociación fue común, y en casos de meningitis neumocócica se encontraron más de 90 por 100 asociados a sinusitis.»

Estos hechos son de grande importancia, pues ponen de relieve un notable carácter de las epidemias observadas por el doctor Darling en la zona del Canal de Panamá. Esas complicaciones, así como las diferentes manifestaciones en las serosas, observadas en las infecciones neumocócicas, no han sido registradas en los casos de la epidemia de la Costa o al menos no se han visto con la gran frecuencia que ofreció en Panamá.

5^o Anota el doctor Darling como factor o circunstancia etiológica para la aparición de la neumonía en los pueblos y aldeas, «la llegada de individuos que la hayan tomado en contacto con la civilización.» Agrega que en el Canal «a cada nueva importación de trabajadores había un nuevo brote de epidemia de neumonía neumocócica, en cuanto entraban en contacto con los demás.» Debemos manifestar aquí que a ninguno de los pueblos en que apareció la enfermedad han llegado individuos de afuera más de lo que es habitual en el movimiento ordinario de estos pueblos.

En Santa Marta es cierto que hacía poco habían llegado unos soldados del interior, pero la neumonía ya había reinado en la población antes que en el cuartel, y se explicaba el brote epidémico en éste más bien por la acumulación que tanta influencia tiene en las enfermedades infecciosas.

6^a Conocidos son los estudios hechos por los doctores De la Hoz y Calvo en esta ciudad, y por los doctores Zea Uribe y Lleras en Bogotá. También son conocidas las conclusiones a que llegó el señor doctor Samuel T. Darling, quien nos dijo que el organismo contaminante de los cultivos eran o el *b. subtilis*, o el *b. enteritidis* o el *b. megaterium*, diferenciando en esto de lo encontrado por el Profesor Roux, Director del Instituto Pasteur, quien nos dice que es la *bacteria antracoides*, que es muy semejante al bacilo de Yersin, y del doctor Dickson, quien encuentra un organismo de coloración bipolar, *negativo al Gram* e *inmóvil* (1). Por los informes del Profesor Roux, Director del Instituto Pasteur y del doctor Dickson, Jefe del Laboratorio de Trinidad, se ve que el problema de la naturaleza de la

(1) El doctor Dujardin Beaumetz, del Instituto Pasteur, afirma que la bacteria antracoides no difiere del bacilo pestoso. *Bulletin de la Société de Path. exotique.*, 1911, página 101.—N. E.

enfermedad está apenas planteado y no resuelto, pues no hay los elementos suficientes para declarar categóricamente la naturaleza de la enfermedad que tanto nos ha alarmado.

Se ve claramente que los resultados obtenidos en Puerto España y en París no han podido ser concluyentes a causa de lo inapropiado del material que se envió, pues el *b. pestis*, que según algunos existía allí, ya había desaparecido, superado sin duda por gérmenes extraños o al menos con virulencia tan atenuada que dejó de ser patógeno, y producía apenas lesiones ligeras. Todos estos hechos se explican bien si se atiende a la biología del bacilo de la peste; y a este respecto citamos algunas de las conclusiones del Congreso de la Peste reunido en Moukden en 1911:

«El microbio de la peste no resiste al aire libre, y cuando deja el cuerpo humano pierde su virulencia y muere. Por consiguiente, basta aislar enteramente los lugares en que se encuentren los pestíferos para detener de una manera radical la propagación de la epidemia.»

Es precisamente por esa poca vitalidad y rápida pérdida de virulencia por lo que el doctor Dickson y el Profesor Roux nos aconsejan inocular los animales directamente

con el jugo de ganglios, bazo, etc., y no con cultivos como los doctores Zea Uribe, Lleras y Darling tuvieron que hacerlo, por no disponer de material directamente sacado de los enfermos. Los experimentos *in vivo*, practicados en estas condiciones, tenían que dar resultado nulo y no podían llegar en ningún caso a conclusiones definitivas, al menos con rigor científico.

7ª Como lo más probable es que la enfermedad que en la actualidad parece ofrecer una tregua, vuelva a aparecer, ya tendremos ocasión de estudiarla. Nosotros esperamos que el Gobierno atienda a la urgente necesidad de establecer laboratorios en estos lugares de la Costa para que así no nos encuentre tan desarmados.

La suposición de que la enfermedad pueda reaparecer está respaldada por la opinión del doctor Darling, quien nos dice :

« En estos Departamentos de la Costa hay que esperar brotes de epidemias de neumonía cada vez que sea llevada a los pueblos y a las aldeas por individuos que la hayan tomado en contacto con la civilización. »

El doctor Dickson, quien parece tener de la naturaleza de la enfermedad idea diferente, opina también que reaparecerán brotes de la

epidemia cuando las condiciones climatéricas le sean favorables.

Ya que la naturaleza de estas neumonías no ha sido definitivamente determinada, pues al lado de la respetable opinión del doctor Darling se encuentra la duda que queda por lo inapropiado del material que le sirvió de estudio y de la técnica empleada por él, debemos estar ya prevenidos para lo futuro.

Se ve pues la necesidad urgente de establecer laboratorios en los principales centros de población de la República. Satisfacer esta necesidad es no sólo proteger nuestras poblaciones y completar los esfuerzos que hemos hecho por tener las estaciones sanitarias que ya comenzamos a poseer, sino buscar una independencia intelectual que tanto necesitamos en nuestros asuntos científicos, y no estar sometidos a opiniones de extraños.

Bien que los informes del Profesor Roux y del doctor Dickson no llegan a conclusiones definitivas respecto de la naturaleza de la enfermedad, sí muestran que las conclusiones que se han admitido entre nosotros, aunque convenientes porque traen la tranquilidad pública, son peligrosas para lo futuro, pues confiados en ellas, se puede estimular nuestra habitual inercia en materia de higiene.

8^o De los informes mencionados nos permitimos citar lo siguiente:

«Sin embargo, según los datos comunicados, parece que las víctimas de la epidemia de Usiacurí han sucumbido a la peste.» (Profesor Roux).

Los datos comunicados no son otros que los epidemiológicos que dio a conocer la Junta Departamental de Higiene del Atlántico en su exposición del 20 de mayo.

«Me aventuro a decir que los caracteres del organismo aislado (es decir, tener coloración bipolar, ser negativo al gram, inmóvil y su morfología), agregados al hecho de que el material fue tomado de un "bubón" en un sér humano, son sugestivos de peste; pero en las circunstancias referidas ya, es imposible dar una opinión definitiva respecto a la naturaleza de la enfermedad.» (Doctor Dickson).

A pesar pues de que los caracteres morfológicos de coloración y de cultivo, y el origen del material de estudio, son sugestivos para el doctor Dickson, el hecho de no tener gran virulencia y de no ser patógeno para los animales, lo imposibilita para dar una opinión definitiva.

El Profesor Roux, por su parte, utiliza los datos meramente epidemiológicos para sospechar de la naturaleza de la epidemia.

Cabe aquí referir algo de la epidemia de San Juan de Puerto Rico en 1912. «La autopsia del primer caso reveló una doble neumonía en período de hepatización roja, con un bubón axilar izquierdo.» Se hicieron *frottis* de los tejidos y exudados del cadáver, y fueron estudiados por el doctor González Martínez, bacteriólogo de la Sanidad de la isla; por el doctor F. J. Hernández, bacteriólogo asistente, y por el doctor S. B. Grubbs, de la Sanidad de los Estados Unidos. Se encontró un bacilo con coloración bipolar y negativo al gram, e inmóvil, cuando se examinó el exudado. «Pronto ocurrieron otros casos y se continuaron los estudios. Se inoculó un curi intraperitonealmente de manera directa con el exudado (y no con cultivos como lo hizo el doctor Darling) sacado de la cavidad peritoneal de un enfermo sospechoso. El animal murió de una infección mixta, pero los *frottis* hechos con los tejidos y exudados mostraron gran número de bacilos bipolares.» El organismo no fue aislado en cultivo puro, ni el postulado de Koch para su identificación se llevó a cabo, «pero el hecho de que este bacilo se observó constantemente en los enfermos sospechosos examinados, agregado a los síntomas clínicos y el aumento rápido del número de casos, justificó el diagnóstico de peste.»

Tenemos pues que los bacteriólogos encargados del estudio de la epidemia de San Juan de Puerto Rico se creyeron autorizados para hacer un diagnóstico fundados en caracteres morfológicos y de coloración, a pesar de no haber realizado el postulado de Koch, tan exigido por algunos. ¿Qué mucho, pues, que el Profesor Roux y el doctor Dickson, que no han estudiado la epidemia *in situ*, y fundándose en el estudio del material enviado y en datos epidemiológicos, lleguen a tener grandes presunciones respecto a la naturaleza de la enfermedad? A pesar de la autoridad que como maestros tienen, no llegan, sin embargo, a una afirmación categórica, pero con la prudencia de verdaderos sabios dejan la base de una duda, que debemos utilizar en todo caso en provecho para la comunidad.

Existen muchas fases de esta epidemia, que sería interesante elucidar, pero a causa de no haber servicio de estadística y sobre todo la falta de declaratoria de ciertas enfermedades, se hace toda investigación imposible.

No cabe duda de que en época no lejana el diagnóstico de pulmonía, o neumonía o bronconeumonía, era casi desconocido entre nosotros, si se exceptúan las que tienen lugar en los niños, que, como se sabe, son generalmente catarrales, o las de naturaleza gripal. Si

aquí existiera el servicio médico del Municipio, se hubieran notado esos hechos y sabríamos cuándo tuvieron lugar los primeros casos y de dónde fueron traídos. Hubiéramos observado el factor etiológico tan importante para el doctor Darling, es decir, «la llegada de individuos que la hayan tomado (la neumonía) en contacto con la civilización.» Mas en las condiciones anotadas no es posible conocer estos hechos, y seguiremos ignorando qué centro civilizado nos la ha enviado. Sin embargo, estudiando los registros de inhumaciones, hemos trazado hasta el año de 1909 los casos de neumonía en adultos. Comprendemos bien las muchas causas de error en estas estadísticas, no siendo la menor los diagnósticos hechos por charlatanes que, como se sabe, prosperan tanto entre nosotros.

En el mes de marzo hubo en Barranquilla cinco muertes por neumonía, mientras que en abril, el mes de la alarma, hubo dos, y en mayo, tres. Desde luego se puede decir que un servicio municipal hubiera llamado la atención sobre esta enfermedad desde el mes de marzo. Hay más: hasta abril la tuberculosis seguía su curva normal y aun algo subnormal, pues osciló entre cuatro o cinco al mes, pero en mayo se elevó a doce muertos, compensan-

do de alguna manera la caída de la curva de la neumonía. Pensando en estos hechos, hemos llegado a la explicación de que estas neumonías pestosas o neumo cóccicas deben atacar de una manera especial a los que sufran de afecciones pulmonares. Citamos en este sentido a Scheuve:

«La forma neumónica de la peste ocurre mucho más frecuentemente de lo que se supone generalmente. Personas que sufren de enfermedades crónicas del pulmón, especialmente tisis, son más susceptibles, pues el bacilo parece encontrar un terreno más favorable en los tejidos tuberculosos. En epidemias de peste, por consiguiente, la mortalidad de tuberculosos llega a su máximo. Esto se observó en Bombay.» (*Scheuve Diseases of Warm Countries*).

Se ve pues que hay derecho para suponer que la mayor parte de las muertes por tuberculosis durante el mes de mayo de este año fueron ocasionadas por la neumonía epidémica. Agreguemos que en junio las muertes por tuberculosis son aún ocho y en julio siete, y respecto a la neumonía en esos meses hubo una muerte en cada uno de ellos. En la primera mitad de agosto ya ha habido dos casos de muerte.

Hasta hoy la Sanidad Internacional admite cinco grandes enfermedades infecciosas (peste, cólera, fiebre amarilla, tifo y viruela), que por su carácter altamente contagioso se tienen como *cuarentenables*. Las neumonías tropicales, aun en el supuesto de no ser pestosas, merecen, por su gran poder contagioso, por la mortalidad que presentan y por la ineficacia del tratamiento, uno de los primeros puestos en este grupo de entidades mórbidas. Así pues, si la ciencia llega a admitir estas neumonías de los trópicos como infecciones neumocócicas, es seguro que pronto las incluirá en el grupo de las enfermedades pestilenciales y *cuarentenables*. Al menos sería eso lo exigido por el criterio científico y la protección de los diversos países expuestos a la infección por el intercambio del mundo.

CONCLUSIONES

Después de las anteriores consideraciones creemos poder llegar a las siguientes conclusiones :

a) La epidemia de Usiacuri tuvo como punto de partida un trabajador de la zona bananera, que, ya enfermo, pasó por Barranquilla, pero en esta ciudad la enfermedad existía desde mucho antes.

b) Todo hace creer que la enfermedad ha existido en otros lugares sin que las autoridades sanitarias lo hayan sabido.

c) La enfermedad es enormemente contagiosa.

d) La mortalidad ha sido siempre elevada, llegando a más de 70 por 100, cifra mayor que la alcanzada por la neumonía observada en la zona del Canal. La mortalidad decrece en el curso de la epidemia, y puede tal vez decirse igual cosa respecto a la contagiosidad y a la extensión de la epidemia.

e) La enfermedad ha ofrecido siempre el mismo aspecto clínico en Santa Marta y demás lugares en que se ha presentado. El doctor Darling, basado en los informes que recogió, dice ser idéntica a la neumonía observada en el Canal y en el Africa del Sur. Las sinusitis de que nos habla el doctor Darling y las inflamaciones de las serosas frecuentes en la infección neumónica, no se han observado, según parece, en las epidemias de neumonías entre nosotros.

f) El factor etiológico de la llegada de individuos de fuera no se ha comprobado en nuestras epidemias.

g) Según el Profesor Roux y el doctor Dickson, las inoculaciones con cultivos no son

apropiadas y no pueden servir de base para ninguna conclusión respecto a la naturaleza de la epidemia.

h) Hay buenas razones para creer que la enfermedad puede volver en estado epidémico a estos Departamentos de la Costa.

i) Como la naturaleza de la enfermedad no ha sido aun dilucidada definitivamente, urge que el Gobierno funde cuanto antes laboratorios en los principales centros de población de la República, para así ser dueños y árbitros en nuestros propios asuntos de sanidad.

j) Los doctores Roux y Dickson permanecen en la duda científica respecto al carácter de la enfermedad, y no se creen autorizados para llegar a una conclusión definitiva, a pesar de tener sospechas de la naturaleza pestosa de estas neumonías.

k) Lo sucedido en San Juan de Puerto Rico es bastante instructivo para que nosotros podamos juzgar esta cuestión.

l) Es bien probable que ha habido en Barranquilla casos de neumonía desde 1909, que han aumentado cada año en frecuencia, pero se ignoró el origen del primer caso.

m) Los tuberculosos han dado un gran contingente a la mortalidad por estas neu-

monías tropicales, y se ha notado un grande aumento de muertos de tuberculosis en el mes de mayo, cuando se creyó terminar la epidemia.

m) Urge establecer el servicio médico municipal cuanto antes, para aspirar a tener una estadística bien llevada.

n) Todo hace creer que los focos aún no han desaparecido, pues en el mes de julio tuvimos todavía un caso de muerte y otro en la primera mitad de agosto.

Barranquilla, septiembre de 1913.

Cáncer experimental

Comunicación del doctor LUIS CUERVO MÁRQUEZ a la Academia Nacional de Medicina.

El estudio del cáncer ha entrado por una nueva vía, la única que puede conducir al conocimiento íntimo de su origen y propagación: el método experimental.

El concepto de la célula ha ido evolucionando a medida que se ha ido profundizando en el estudio de esos órganos elementales. Hoy, sin que se haya sorprendido el misterio de su vida, se sabe que la célula vive una vida propia y que en ella la función prima sobre la morfología. Thazer conserva la célula vivien-

te en un medio apropiado—aire líquido;—Jolly obtiene la reproducción de la célula fuera del organismo; Carrel y Burrowes logran, primero, el cultivo de tejidos separados del organismo, y después, la vida de órganos injertados en cuerpos diferentes del que formaron parte; Lambert y Stanes trasplantaron con buen éxito tumores cancerosos de rata en animales de la misma especie; Ehrlich, Bashford, los Wassermann y muchos otros investigadores han experimentado con la célula cancerosa, y si sus trabajos no han llegado aún al conocimiento del origen del cáncer, sí han demostrado lo específico de la célula que lo caracteriza, su prodigiosa vitalidad y la firmeza casi indestructible de los caracteres morfológicos y biológicos que conserva a través de muchas generaciones. Roffo ha demostrado que después de mil setenta generaciones obtenidas por trasplante, la célula conservaba sus caracteres primitivos de forma y malignidad, y Ehrlich, después de larga observación, ha llegado a calcular que la masa de tumor canceroso desarrollada por trasplante en serie de setenta generaciones, formaría un cuerpo de tales dimensiones, que un rayo de luz necesitaría diez mil años para recorrerlo! ¡Tan prodigioso es el poder proliferante de la célula cancerosa!

Los trabajos emprendidos por el doctor Roffo, de la Argentina (*Cáncer experimental*, Buenos Aires, 1914), se han llevado a cabo con riguroso método científico y con inteligente dirección: en ellos voy a ocuparme.

Roffo ha escogido para sus experimentos la rata blanca, cuya sensibilidad para el cáncer es de todos conocida, y en la cual la evolución de la neoformación es tan rápida que, como lo dice Borel, «un año de observación en la rata equivale a un siglo de observación en el hombre.»

Después de analizar diversos hechos relacionados con el origen del cáncer, tales como la acción de los agentes físicos externos: úlcera de Roentgen; de agentes fisicoquímicos: inyecciones de éter, de aceite de croton, de colores de anilina, de parafina, de nicotina, etc., entre los cuales hay casos de desarrollo de tumores análogos a los sarcomas, pero cuya malignidad, que es lo característico del cáncer, no ha podido ser producida; de diferentes microorganismos, como los descritos por Lebert, Nepven, Rappin, Francke, Kubasoff, Doyen (*micrococcus neoformans*); de sacromicetos, tales como el de San Felipe (*neoformans*), Schmidt, Trupp, Kremer, etc., llega a la conclusión de que el cáncer verdadero no

ha podido ser producido experimentalmente por ninguno de los agentes que se han mencionado.

El Profesor argentino estudia: I. El trasplante del cáncer. II. El contagio experimental. III. La inmunidad para la enfermedad cancerosa. IV. La herencia. V. El tratamiento.

I. *Trasplante*—Este punto está dominado por lo específico de la célula cancerosa y por el medio en que se haga la trasplatación. Lo primero quiere decir que la célula cancerosa no nace ni se desarrolla como producto de elementos heterogéneos para ella. Es decir, que la célula cancerosa no tiene, en la experimentación al menos, otro origen que una célula cancerosa de la misma naturaleza; lo segundo indica que dicha célula necesita para vivir y proliferar fuera del organismo un medio igual o análogo a aquel de donde proviene.

De ello depende que el cáncer humano no haya podido ser trasplantado a los animales, y que para que el injerto sea viable es necesario que se haga en el mismo animal o en individuos de la misma familia: el cáncer de la rata blanca no es viable en la rata negra, mientras que injertado en la rata blanca, crece y se desarrolla, y se puede trasplantar por injerto a través de muchas generaciones sin

que pierda sus caracteres morfológicos o biológicos.

Así se explican también las metastasis, que son verdaderos trasplantes o injertos de célula cancerosa llevada a regiones más o menos distantes por los líquidos en circulación.

El injerto puede hacerse con tejido canceroso disociado en suero fisiológico, o con fragmentos de tumor. Este método es el mejor y se practica por procedimiento subcutáneo haciendo una incisión en la región dorsal y depositando en el fondo del tejido celular un fragmento de dos o tres milímetros de espesor tomado en la periferia de un tumor de un animal vivo; o por vía intraperitoneal, laparotomizando el animal y suturando el fragmento que se quiera trasplantar al órgano que se ha elegido, previamente cortado de manera de que el injerto esté en contacto con el tejido orgánico.

Hecho el injerto puede suceder que se reabsorba, o que prolifere dando nacimiento a un tumor que en el transcurso de quince a veinticinco días alcanza un diámetro de dos a cuatro centímetros. En el primer caso se trata, si ha sido hecho el trasplante con rigurosa técnica, de una inmunidad, las más veces

relativa. Cuando el injerto es viable se forma un endurecimiento en el punto en donde se ha hecho la operación. Sesenta horas después comienza a necrosarse el tejido conjuntivo que forma el estroma del injerto, a la vez que en la periferia se forman nuevos vasos capilares y elementos conjuntivos de nueva formación; son éstos los elementos que forman el estroma del nuevo tumor y su sistema circulatorio. La célula cancerosa, por el contrario, no sufre alteración alguna.

El tumor se desarrolla rápidamente: siempre el estroma conjuntivo proviene del tejido en el que se hace el injerto, conservando la célula cancerosa sus caracteres morfológicos y de malignidad. La célula cancerosa vive la vida de un parásito, nutriéndose y proliferando a expensas del tejido invadido, mientras que la trama del tumor sí tiene por origen los elementos celulares de éste último.

En las cavidades serosas el injerto se desarrolla con mayor vigor, dando nacimiento a un solo tumor o a una numerosa proliferación de tumoreitos diseminados en la cavidad peritoneal.

El desarrollo del tumor y su marcha invasora producen, por lo general, la muerte del animal en veinticinco o treinta días, y en esa

época el tumor alcanza ya un peso de treinta a cuarenta gramos.

Como resultado de su observación en mil ciento cincuenta trasplantes, Roffo llega a las siguientes conclusiones:

1^ª El injerto peritoneal es el que ha dado mayor número de casos positivos, 99 por 100; el injerto subcutáneo, 96 por 100.

2^ª El trasplante por medio de células en suspensión fracasa en muchos casos, causa por la cual se ha abandonado este método.

3^ª El trasplante del cáncer espontáneo de la rata es positivo sólo en animales de la misma especie. Esa transmisión se hace de acuerdo con las leyes del injerto de los tejidos, y son las células cancerosas del tumor originario las que se desarrollan en el animal huésped por multiplicación indefinida.

El examen histológico del tumor desarrollado en la rata después de 1150 *pasajes* presenta los mismos caracteres histológicos que el tumor espontáneo de la primera rata.

4^ª El animal que recibe el trasplante no contribuye a formar las nuevas células del tumor, pero sí a su nutrición, con una neoforación de capilares sanguíneos que formarán posteriormente, junto con el tejido de nutrición, el estroma de la neoplasia.

II. *Contagio*.—Borel piensa en la transmisibilidad del cáncer por medio de ecto y endoparásitos, y funda su opinión en el hecho por él y por otros experimentadores observado de lo que se ha llamado las *juntas de cáncer*. Para Borel, los parásitos, que son tan abundante en la piel de las ratas, transmitirían la afección de un animal canceroso a otro que no lo esté. O bien la transmisión se haría por intermedio de helmintos y cisticercos que llevarían de un animal a otro el germen o la célula cancerosa. Esta opinión ha sido sugerida por el hecho muy frecuente de que a un tumor canceroso sirve algunas veces de núcleo un cisticercos o un helminto; pero no se tiene en cuenta la frecuencia de esos parásitos en ratas no cancerosas, y es lo más probable que se trate de simples coincidencias, pues experimentalmente no ha sido posible transmitir el cáncer por ese medio.

El contagio del cáncer parece que no puede efectuarse sino por medio de la célula cancerosa, que es el elemento específico y fecundo del tumor canceroso; la experimentación por inoculación de sangre, líquidos, etc., provenientes de animales cancerosos, pero privados de células cancerosas dotadas de vitalidad, ha fallado siempre.

Cuando a una rata ya cancerosa se le injerta célula cancerosa, los resultados son positivos, siempre que el trasplante haya sido hecho con tumor de la misma naturaleza que el que lleva el animal en experimentación.

Para que el injerto dé resultado es necesario que el animal en que se hace sea de la misma raza que la del animal de que se toma: el injerto de rata blanca en rata negra es siempre estéril. El injerto se desarrolla tanto mejor cuanto más cercano sea el parentesco entre los dos animales en experimentación. En ratas de una misma familia, Roffo ha obtenido el 99 por 100 de hechos positivos, mientras que en ratas de distinta procedencia los resultados positivos han bajado a 43 por 100.

Por injertos sucesivos se aumenta la malignidad de la célula; pero para que el trasplante dé resultado es necesaria la integridad de aquélla, el frío prolonga su vitalidad, el calor modifica su poder germinativo, que se extingue con una temperatura de 54 grados; los agentes químicos, tales como formol, bicloruro, anulan su vitalidad, acción igual a la que tendrían los rayos Roentgen.

Roffo no ha podido obtener un solo caso de contagio positivo de ratas enfermas a ratas sanas, a pesar de los numerosos parásitos

de las jaulas, de la ingestión de tumor canceroso por ratas sanas y de la cohabitación permanente de sanos con enfermos.

iii. *Inmunidad*.—El Profesor Ehrlich observó que las ratas en que el primer injerto era estéril continuaban inmunes para nuevos injertos, no solamente respecto a la misma clase de tumores, sino a otras clases, tales como carcinomas y sarcomas.

La inmunidad espontánea para adquirir el cáncer por trasplante existe en los animales; pero esa inmunidad no es absoluta, pues ratas refractarias al injerto han presentado tumores desarrollados después de un tiempo variable de haberse ensayado infructuosamente el trasplante.

Hay una inmunidad temporal o transitoria dependiente de modificaciones, de carácter fisiológico las más de las veces, que experimenta el organismo: durante la lactancia y el embarazo, por ejemplo.

Una inmunidad verdaderamente provechosa no ha podido conferirse todavía experimentalmente, pues la inmunidad de que se acaba de hablar a consecuencia de la reabsorción de un injerto, probablemente es inmunidad constitucional, debido a la cual el injerto permaneció estéril, de la misma manera que

los injertos subsiguientes. Además esta inmunidad no es generalmente sino para injertos del mismo tejido, y no para otra clase de tejidos, en los cuales sí pueden ser viables.

Los ensayos hechos por Roffo para conferir inmunidad por medio de inyecciones de trituraciones de hígado o de bazo en suero fisiológico sí parecen haber dado algunos resultados positivos, sin que se pueda asegurar, ni pronunciarse aun en ningún sentido. Delbet, ensayando la inmunización de los operados de cáncer para la reproducción del mismo, parece haber llegado a algunos resultados halagadores haciendo uso de inyecciones de emulsión del mismo tumor operado. Es imposible formar concepto en tan trascendental asunto sin un gran caudal de observaciones en qué apoyarse.

Lo que sí parece muy probable es que la inmunidad no se adquiere sino cuando la inoculación preventiva se ha hecho con sangre o tumor del mismo animal o de la misma especie de animal y cuando los elementos anatómicos de la una o del otro no han sufrido alteración y están en completa integridad.

IV. *Herencia*.--La transmisión hereditaria no ha podido demostrarse todavía en los animales. Los resultados obtenidos por diver-

Los investigadores han sido contradictorios: para Roffo han sido negativos, para Beshford dudosos y para Murray serían favorables.

Lo que sí está de acuerdo con la observación general es el hecho de viabilidad tanto mayor del injerto cuanto más cercano sea el parentesco de los animales en experimentación, lo que establece alguna similitud con el cáncer familiar, de diaria comprobación en la práctica médica.

v. *Tratamiento*—Para la crítica de los métodos del tratamiento del cáncer debe siempre tenerse en cuenta, partiendo naturalmente del principio de un diagnóstico exacto, que un tumor canceroso puede regresar espontáneamente hasta su total desaparecimiento: Czerni, Nobel, Rotter, Lomer y muchos otros clínicos han presentado hechos que parecen concluyentes a este respecto.

La acción de diversos microorganismos ha sido ensayada en el tratamiento del cáncer: el agente del paludismo, el de la crisipela fueron aplicados, pero no han podido resistir el análisis de un riguroso método científico; el jequiriti, el condurango, la cinoglosa, la chelidonia maioris, etc., usados sin resultado definido; diversos fermentos orgánicos—jugos pancreático, gástrico, la tripsina, etc.—cuyos

resultados no han sido halagadores; la seroterapia, sea empleando sangre de cancerosos o extracto de tumor, no ha dado los resultados que teóricamente se esperaba de ella; mayores esperanzas y más fundadas se concibieron con la autoterapia o plasmoterapia, sin que hasta ahora puedan citarse casos inequívocos favorables.

Más importantes resultados se han obtenido quizá con la inyección de tejidos embrionarios o fetales, cuya acción sobre la célula cancerosa es evidente. Los experimentos de Ficharra son alentadoras, y las conclusiones a que ha llegado merecen un estudio detenido de su procedimiento.

El tratamiento médico de origen mineral ha recorrido toda la materia médica: el arsénico, el oro, la plata, atoxil, pioctanino, cuya acción en los epitelomas cutáneos nos ha parecido siempre favorable; el bromo, el ácido fórmico, ácido crómico, clorato de potasa y de soda, ortoformo, aristol, etc., etc., han tenido sus momentos de boga y de éxito, al decir de sus preconizadores, pero pronto han caído en el indiferentismo de lo que no es decisivo.

La electricidad y sus manifestaciones, entre ellas el calor, cuya principal aplicación es la electrocoagulación de Doyen, la fulgura-

ción, la sideración, han tenido entusiastas defensores. Los rayos Roentgen tienen indudable acción sobre las lesiones superficiales de la piel, y ella es tanto más evidente cuanto más reciente sea la lesión; pero no tienen acción electiva sobre la célula cancerosa, que es el desiderátum de la cuestión: el tumor de rata tratado por los rayos Roentgen, conserva su vitalidad y es susceptible de reproducirse por injerto. Contamin, sin embargo, cita casos de reabsorción del tumor con curación en algunos, con muerte en otros, debida probablemente a la reabsorción de los productos de descomposición del tumor.

El radio ha sido ampliamente usado sin que su acción haya pasado de los límites de los tumores y ulceraciones superficiales de la piel; así lo establecen los experimentos en los Institutos Bacteriológicos de Bashford y de Czerni.

La aplicación hecha por Wassermann y Ehrlich de la quimioterapia al tratamiento de enfermedades microbianas tenía una aplicación preciosa en el cáncer. Basándose en la acción electiva específica que algunos cuerpos químicos ejercen sobre protozoarios específicos—hematozooario, treponema,—se dirigió la experimentación a los metales coloidales; el oro, la plata, el azufre, etc., fueron aplicados

sin resultado favorable. El cobre coloidal, que con el nombre de cuprasa ha sido ruidosamente preconizado, ha sido objeto de opiniones contradictorias, lo que, probablemente, ha dependido de que se ha obrado sobre productos patológicos heterogéneos, cuya reacción al cobre coloidal no sea una misma. Aún no me ha tocado ver un solo resultado indiscutiblemente feliz con la cuprasa.

Los experimentos de Wassermann son de inmensa trascendencia. Usaba el método de Gosio como indicador, según el cual los compuestos de selenio y de telurio en presencia de elementos vivos se reducen y se precipitan en color rojo negruzco (Roffo). Experimentó en una rata que tenía un tumor muy maligno e incapaz de regresión, haciendo inyecciones, y los resultados fueron concluyentes, «pues los tumores se reblandecían, se abrían al exterior, y en algunos casos curaban sin recidivas.» (Id.).

Siguiendo sus experimentos de modo que fuera práctico el procedimiento para aplicarlo por la vía sanguínea, encontraron una combinación de eosina, selenio y alguna otra sustancia secreta—oselenium—fácilmente soluble en el agua y bien tolerada a la dosis de dos y medio miligramos por cada quince gra-

mos de peso del animal, aplicada en inyecciones intravenosas.

Los resultados obtenidos en las ratas han sido sumamente halagadores. Los tumores se ablandan, toman el aspecto de un quiste y se reabsorben hasta desaparecer. Cuando el tumor es grande, no es raro que la rata muera durante la reabsorción por la intoxicación producida por el tejido canceroso. La autopsia no revela sino un aumento de volumen del bazo, con numerosas células gigantes polinucleares. El examen histológico del tumor demuestra profunda alteración del núcleo.

Roffo, buscando mayor difusión para el selenio, lo asocia al rubidio, siguiendo una técnica especial, y lo inyecta, sea por método intravenoso, o intraparenquimoso, en el tejido mismo del tumor. La inyección en la vena yugular de medio c. c. de solución eosina-rubidio-selenio, ocasiona rápidamente un tinte rosado general de la rata, tinte más perceptible en las mucosas y cuya duración es de una hora. Cada tercer día se hace una inyección, y a la tercera se comienza a notar un ablandamiento del tumor, el que a la quinta inyección da la sensación de una masa fluctuante. A los trece días de comenzadas las inyecciones, y treinta días después

de practicado el injerto que ha producido el tumor, sobre el cual se obra, se sacrifican la rata tratada y la rata que ha servido de testigo, portadora de un tumor, cuyo injerto data de la misma fecha y que no ha sido sometida a tratamiento alguno. El tumor de la rata tratada por eosina-rubidio-selenio no había aumentado de volumen desde el principio del tratamiento, mientras que el de la testigo había duplicado. En la primera el elemento celular había experimentado profundas modificaciones, y sus células habían perdido su vitalidad, pues injertos con parte periférica de tumor, quedaron estériles. Hace la relación detallada de veinticuatro ratas inyectadas, y los resultados obtenidos son muy notables. De sus experimentos parece deducirse que el selenio tiene una acción electiva sobre la célula, que obra atacando su núcleo y produciendo un proceso de desintegración que anula la vitalidad, y, por consiguiente, el poder proliferante de la célula.

Si los resultados iniciados por Wassermann, obtenidos después por Roffo y otros experimentadores, pudieran tener aplicación práctica en el hombre y confirmación en el tratamiento del cáncer humano, se habría dado uno de los pasos más avanzados en é.

verdadero progreso, y se habría obtenido por la ciencia experimental uno de sus triunfos más fecundos.

Termino el anterior breve resumen de trabajos sobre cáncer experimental, insertando las siguientes conclusiones a que llega el doctor Roffo:

«1ª El cáncer no ha podido ser producido experimentalmente, utilizando irritaciones físicoquímicas, ni microorganismos, etc., etc.

«2ª El cáncer espontáneo existe en los animales domésticos y salvajes.

«3ª Los trasplantes del cáncer espontáneo se hallan sujetos a las mismas leyes que rigen en el injerto de los tejidos normales.

«5ª El cáncer espontáneo sólo se transmite por injerto en animales de la misma especie.

«8ª Los trasplantes en otras clases de ratas, diferentes de las blancas, o en otras especies de animales; conejos, cobayas, perros, monos, han sido siempre negativos.

«9ª El tumor conserva después de 1,150 pasajes la misma estructura histológica y la misma virulencia que el tumor original.

«10. Esta transmisión se hace por multiplicación indefinida de la célula cancerosa,

pero el animal huésped forma únicamente el estroma.

« 11. Los ensayos de reproducción de ese tumor por otros medios—vida en común, productos del tumor, trasplantes de endoparásitos de ratas cancerosas, etc.—han resultado negativos.

« 15. Los ensayos de inmunidad contra el cáncer espontáneo han fracasado.

« 16. La herencia del cáncer no ha sido comprobado por la experimentación.

« 17. El selenio tiene una acción electiva sobre la célula cancerosa (Wassermann).

« 19. Con la solución de cosina-selenio-rubidio es posible detener la evolución y desarrollo con ablandamiento y reducción del tumor canceroso de rata.»

No termino esta exposición sin enviar calurosa felicitación al doctor Roffo por la importante investigación que ha acometido, cuyos resultados en el porvenir pueden ser de la más alta importancia para la humanidad.



Un caso raro de embarazo extrauterino

Por el doctor ANSELMO GAITÁN U. (de Neiva).

N. N., de veintiséis años, casada a principios de 1907. Bien reglada, sufría turbaciones digestivas intestinales frecuentes, paroxísticas, que, en mi concepto, se debían a un enterocolitis mucomembranosa.

A fines de 1908 tuvo una infección ascendente de todo el trayecto genital: bartolinitis izquierda (que impuso la extirpación de la glándula), vaginitis, metritis, salpingitis doble, pelviperitonitis. Lavados vaginales antisépticos, dilataciones del cuello seguidas de inyección intrauterina con solución de nitrato de plata al 1 por 50 o de tintura de yodo (3 a 4 c. c.), hielo (durante el período agudo), y más tarde aplicaciones calientes y puntas de fuego, restablecieron la normalidad genital sin que quedara flujo ni dolor ninguno. En cambio, las turbaciones digestivas se agravaron: dolores abdominales, vómitos, meteorismo, acedías, por accesos de aparición irregular, en el intervalo de los cuales la salud era completa. Pensé en la existencia de adherencias peritoneales consecutivas a la pelviperitonitis.

A fines de julio de 1911, faltando un día de la duración ordinaria de las reglas, éstas se suspendieron. Al mes siguiente fui consultado porque había pasado la fecha de las reglas sin que éstas se presentaran. No habiendo otras turbaciones, me abstuve de toda intervención y aconsejé esperar el período siguiente. Un mes después, igual consulta. No obstante la ausencia anterior de toda fecundación, indiqué la posibilidad de un embarazo, que fue confirmado prontamente por la aparición de vómitos matinales y otros trastornos digestivos ligeros.

En los últimos días de noviembre tuve ocasión de hacer un examen y hallé un desarrollo del embarazo marcadamente pronunciado hacia la derecha, lo que me hizo pensar en un embarazo extrauterino, temor que no di a conocer sino a un allegado de la enferma y en que no me confirmé por la normalidad

absoluta del embarazo desde los otros puntos de vista.

A principios de enero de 1912, es decir, en el curso del sexto mes, hizo la enferma una salida a caballo, y después de legua y media de camino, sintió un dolor repentino y violento, acompañado de vómitos. Pasado el primer choque, al cabo de una media hora volvió a montar y continuó la marcha lentamente, hasta que pocos instantes después se repitieron los síntomas. Casual y felizmente se encontró la enferma en el camino con el doctor Luis Felipe Cabrera, quien le prodigó sus cuidados, acompañándola hasta el lugar adonde ella se dirigía, distante tres leguas de esta ciudad. Cuatro días después fui a ver la enferma y me pareció que no se trataba de un aborto frustrado, sino de una crisis de peritonismo, análoga a las anteriores, aunque más intensa.

Vuelta a la ciudad en camilla, la señora siguió con vómitos, dolores, meteorismo, durante dos o tres semanas. Fue en el curso de esta crisis cuando se sintieron por primera vez los movimientos de la criatura (aparición retardada).

Llegó la primera semana de mayo, época en la cual se esperaba la presentación del trabajo. Vientre muy distendido, doloroso, meteorizado. Ruidos fetales bien marcados sobre la línea media, al nivel del ombligo. Soplo placentario débil. Cabeza fetal en el hipocondrio izquierdo y pelvis en la fosa ilíaca derecha. Cuello blando, largo, grueso, muy alto en relación con la parte fetal que se sentía muy baja.

A mediados de mayo, nuevo ataque de peritonismo. A fines del mismo mes (décimo del embarazo) desaparecen los movimientos y pulsaciones del feto, lo que permite diagnosticar la muerte de éste. El

10 de junio (curso del undécimo mes), ligera hemorragia uterina, que dura varios días, pero aislada de toda otra señal de trabajo. Supuse una adherencia de las membranas.

De acuerdo con el doctor Cabrera resolvimos consultar con nuestros eminentes colegas doctores Ucrós y Rueda, de Bogotá. Se inclinó el primero a un embarazo extrauterino con ruptura de la trompa y caída del feto a la cavidad abdominal, e indicó la laparotomía. Opinó el segundo que se trataba «de un embarazo intrauterino, presentación de pelvis, feto muerto, huevo intacto,» e indicó esperar unos días la presentación espontánea del trabajo, y si éste no se presentaba, provocarlo dilatando el cuello con las bujías Hégar y luego con el dilatador de Bossi. Habiéndonos adherido a esta última opinión, después de una corta espera procedimos el 27 de junio a pasar la serie de Hégar, y el 28 intentamos el desprendimiento de las membranas por medio de una bujía de seda de interior metálico flexible.

El fracaso de estas tentativas nos confirmó en la existencia de adherencias de las membranas al útero y nos decidió por la laparatomía, que procedimos a practicar el 1º de julio (principio del duodécimo mes). Lo primero que nos llamó la atención fue la atrofia considerable del epiplón y las numerosas adherencias del mismo y del resto del peritoneo a la superficie de la envoltura fetal. Aislada ésta, fue abierta fuera de la cavidad abdominal y apareció un feto muerto de sexo femenino, de pelvis hacia la fosa ilíaca y con todos los caracteres de un feto normal a término. El líquido amniótico, espeso, glutinoso, de color verde oscuro carmelitoso, estaba reducido a una cantidad muy pequeña.

La extremada delgadez de las envolturas no hizo sospechar que no estábamos en la cavidad uterina; y en efecto, al explorar las relaciones profundas, pudimos convencernos de que se trataba de la trompa derecha. La placenta, delgada, se implantaba sobre el orificio interno de la trompa, obstruyéndolo. Ligado y seccionado el pedículo, resecamos un gran colgajo de epiplón atrofiado, congestionado y muy traumatizado por el desprendimiento de las adherencias.

La operación no duró sino media hora, y no se gastó sino onza y media de cloroformo. La enferma fue retirada de la mesa operatoria a las dos a. m., con un pulso extremadamente frecuente y débil, que no hizo sino seguir empeorando y complicarse con enfriamiento y cianosis de las extremidades y sudores fríos, hasta la muerte, que sobrevino al día siguiente a las diez y treinta a. m., después de que agotámos todos los recursos terapéuticos, y sin que hubiera habido ni siquiera esfuerzos de vómito, ni meteorismo, ni temperatura superior a 37°8. En nuestro concepto, un verdadero choque quirúrgico peritoneal.

Se trataba pues en este caso de un embarazo extrauterino, tubario, ampular, intraligamentoso, que sugiere algunas observaciones:

1^a La marcha enteramente normal del embarazo, sin dolores ni accidentes de compresión en los órganos pelvianos, ni hemorragias uterinas.

2^a La llegada a término del embarazo, con feto vivo y normal, siendo así que ordinariamente hay ruptura antes del cuarto mes, y cuando no la hay, el feto muere casi siempre antes del término, debido

a la irregularidad y deficiencia de las circunstancias en que se verifican su nutrición y su desarrollo.

3^a La caída tardía de la caduca, pues no solamente no se verificó antes del tercer mes, ni siquiera al noveno, sino al décimo (hemorragia del 10 de junio).

4^a El accidente que sobrevino en el curso del sexto mes tuvo que ser evidentemente una ruptura, pero simplemente de la trompa, de manera que el feto quedó entre las hojillas del ligamento ancho, sin caer en la gran cavidad peritoneal.

5^a La causa de la localización extrauterina fue el estrechamiento del oviducto consecutivo a la salpingitis, y su desviación, por algunas adherencias consecutivas a la pelviperitonitis.

6^a Para hacer el diagnóstico de embarazo extrauterino faltaban todos los pequeños síntomas de dicha anomalía. En medio de esa ausencia de síntomas quedó aislado el desarrollo más marcado del tumor fetal hacia el hipocondrio derecho. Y en cuanto al gran síntoma, la ruptura de la bolsa, fue un síntoma incompleto que se presentó en época en que no es común observarlo y con síntomas semejantes a los de los accesos de peritonismo que la enferma había tenido antes del embarazo. Es verdad que los antecedentes patológicos genitales hubieran podido hacer pensar en una preñez ectópica, dado que la salpingitis y la pelviperitonitis constituyen la causa más común de aquella anomalía. Pero esos mismos antecedentes, por la metritis que registraban, suministraban la explicación de una adherencia de las membranas a la superficie interna del útero, lesión con la cual concordaban mejor la ausencia de síntomas de embarazo anormal y la lle-

gada del embarazo a término normalmente y con feto vivo y que además explicaba satisfactoriamente la demora del trabajo y la retención prolongada del feto muerto.

Neiva, septiembre de 1914.

Contribución

AL ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DEL ÁZOE COMO ELEMENTO DE NUTRICIÓN, EN LA ALTIPLANICIE DE BOGOTÁ (1)

Por el doctor CALINTO TORRES U. (de Tunja).

(Continuación).

De la misma manera se puede comprender, por el simple nombre, la constitución de todos los demás derivados; (6) *oxipurina* o *hipoxantina*, reemplazando una *H* del grupo 6 por una *O* ($C^2H^3Az^1O$); 2 *amido-6 oxipurina* o *guanina* ($C^2H^3Az^1O$); 2, 6 *dioxipurina* o *xantina* ($C^2H^1Az^1O$); 6 *amido-2, 8 dioxipurina* ($C^2H^3Az^1O$); 2, 6, 8 *traxipurina* ($C^2H^3Az^1O$); ácido úrico, etc. Siguen luego haciendo las sustituciones los otros derivados metilados (*monometil-xantina*, *paraxantina*, *teobromina*, *teofilina*, *cafeína*), cuyos nombres químicos no doy por no alargarme demasiado.

Las purinas del organismo provienen: 1º, de la desintegración de las nucleoproteínas de los alimentos; 2º, de la desintegración de las nucleoproteínas de los tejidos. A estas dos fuentes hay que agregar una tercera: la que resulta de la introduc-

(1) Véase el número 384 de la *Revista Médica*.

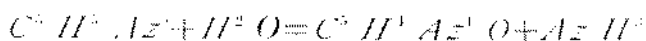
ción de derivados púricos, tales como teobromina, cafeína, etc., una parte de las cuales es eliminada por las orinas. Los fermentos que descomponen las nucleoproteínas y ponen el ácido nucleínico en libertad, son abundantemente extendidos, pues no solamente los jugos digestivos, sino todos los órganos y tejidos, son capaces de producir tales desdoblamientos. Este es un proceso indispensable para el juego regular de la desasimilación.

El fermento que descompone el ácido nucleínico, la nucleasa, se encuentra en el timo, el bazo, el páncreas, la mucosa del intestino delgado, como también en los músculos, los glóbulos nucleados de las aves; en una palabra, la nucleasa existe dondequiera que existan nucleoproteínas.

El jugo pancreático no descompone el ácido nucleínico; le hace solamente perder su carácter coloidal y lo vuelve dializable; es lo que algunos autores expresan diciendo que cambia el ácido nucleínico *a* en ácido nucleínico *b*. Esta transformación permite al ácido nucleínico difundirse en la pared intestinal. Allí se encuentra con la nucleasa, y a favor de esta acción pone en libertad sus diversos componentes.

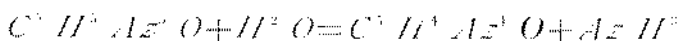
El término último de la transformación de las bases púricas es el ácido úrico, para lo cual interviene la acción sucesiva de dos especies de fermentos: uno *desamidante* y otro *oxidante*.

Los fermentos desamidantes transforman la adenina y la guanina —o sean los productos primarios que provienen del ácido nucleínico,—el primero en hipoxantina y el segundo en xantina. Un simple proceso de hidratación da cuenta del fenómeno.



Adenina

Hipoxantina



Guanina

Xantina

Como se ve, el amido que ocupa la posición 6 en la adenina y la posición 2 en la guanina se elimina al estado de amoníaco.

Los fermentos desamidantes, *adenasa* y *guanasa*, descubiertos en el bazo, se encuentran en la mayor parte de los órganos.

Los fermentos oxidantes son también en número de dos: la *xantoxidasa*, que oxida la xantina y la transforma en ácido úrico, y la *hipoxantidasa*, que hace lo mismo con la hipoxantina. Estos fermentos oxidantes no son tan extendidos como los precedentes; se les encuentra solamente en el bazo, el hígado, el intestino, los riñones, los pulmones y los músculos.

Una parte del ácido úrico es transformada en el hígado en urea, según lo creen todavía algunos autores. Pero esto no quiere decir que, como se creía antiguamente, el ácido úrico sea un producto hacia la urea, pues ya que se conocen bien todas las transformaciones de los nucleoproteídos y las de las bases púricas, se ha visto que todos estos cuerpos terminan en el ácido úrico, *que es el término final de la serie, como la urea es el término último de las transformaciones que sufren las albúminas* (1). Esto me ha sugerido la idea de un nuevo coeficiente urológico, de que hablaré adelante.

(1) Roger, *Loc. cit.*

Azoe silicotúngstico—Se sabe que además de los cuerpos azoados de función ácida, como el ácido úrico, o de función débilmente básica, como la urea, la orina encierra ciertas sustancias suficientemente básicas para formar con el ácido silicotúngstico combinaciones muy poco solubles o prácticamente insolubles, análogas a las combinaciones silicotúngsticas alcalóidicas estudiadas por R. Godefroy y por G. Bertrand.

Un estudio cuantitativo de estas bases urinarias fue hecho por Guillemard (1), quien encontró variaciones importantes, según el estado normal o patológico de los individuos, y diferencias apreciables según el sistema alimenticio. Posteriormente Maillard (2) hizo, a este respecto, observaciones muy interesantes, y encontró una eliminación media de 0,60 c. c., en las veinticuatro horas, de este ázoe que para abreviar se ha llamado incorrectamente ácido silicotúngstico, por ser este ácido el que sirve para precipitarlo.

De las relaciones urológicas hablaré en el capítulo siguiente.

CAPITULO V

ELIMINACIÓN AZOADA EN LA ALTIPLANICIE. PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS. RESULTADOS OBTENIDOS

Es el análisis químico de las orinas, dice Mar-

(1) Guillemard. *Contribution a l'étude des alcaloïdes de l'urine*. Tesis de París, 1902.

(2) Maillard. *Jour des Phys. et de Pat. Gén.* 15 de noviembre, 1908, y 15 de marzo, 1909.

cel Labbé (1), lo que suministra datos más numerosos y más precisos en el estudio de la nutrición. Desde la más remota antigüedad los médicos lo han utilizado en la solución de los problemas más complicados. Los métodos, muy rudimentarios al principio, han ido perfeccionándose poco a poco.

La importancia de este estudio adquiere mayor interés desde que se trate de materiales azoados, puesto que según se vio atrás, la gran vía de eliminación de estos productos es la orina.

Mis observaciones sobre esta materia se fundan sobre 76 análisis de orinas de individuos en estado fisiológico. Todos los sujetos fueron examinados previamente, y hasta donde es posible afirmar después de un examen detenido, en ninguno de ellos se descubrió nada que hiciera pensar en una alteración de la salud. Hasta donde me fue posible vigilé la colección de las orinas, y aquellos en quienes no se pudo verificar esta vigilancia, se les dieron las instrucciones necesarias, a fin de que recogieran con el mayor cuidado la orina de las veinticuatro horas, y nada más que las de las veinticuatro horas.

Con este objeto las orinas se debían recoger en vasijas, lo mejor lavadas que fuere posible. Una primera micción sería ejecutada a una hora cualquiera, y de esa hora en adelante se empezaría a recoger la orina hasta el día siguiente a la misma hora, en que se recogería la última porción de orina que hubiera en ese momento en la vejiga, teniendo cuidado de no dejar perder la que se emitiera durante las deposiciones.

(1) M. Labbé. *Les régimes alimentaires.*

Si se consideran las dificultades con que tiene que tropezarse para conseguir orina en estas condiciones, y se tiene en cuenta que para hacer esos análisis tuve que empezar por preparar y titular desde el primero hasta el último de los reactivos, teniendo algunas veces que preparar materias primas que no se encuentran en Bogotá, se comprenderá por qué gaste más de siete meses en verificar estos análisis, y por qué no alcancé a llegar al número de 100, que me había fijado como minimum cuando principié mis observaciones.

En la tarea de preparación y titulado de reactivos tengo mucho que agradecer al señor Rafael Ferreira, Jefe del *Laboratorio Samper*, quien tuvo a bien prestarme su valiosa colaboración.

Las orinas pertenecen, unas a obreras o a sirvientes, entre los que hay algunos asistentes del Hospital; y otras, las provenientes de la clase acomodada, pertenecen, en su mayor parte, a estudiantes o médicos y a algunos pocos comerciantes. Estas últimas fueron escasas, por la mayor dificultad para conseguirlas.

MÉTODOS EMPLEADOS

Los análisis de las orinas se han dirigido a los siguientes puntos: volumen de la orina emitida en veinticuatro horas, densidad, acidez (expresada en hidrógeno), amoníaco, urea, purinas totales (expresadas en ácido úrico), ácido úrico, bases púricas (expresadas en xantina), ázoe total, ázoe amoniacal, ázoe de la urea, ázoe púrico total (núcleo púrico solamente), ázoe del ácido úrico, ázoe de las bases púricas, anhídrido fosfórico para efectos de la relación atómica— $P : Az.$ —Relaciones urinarias.

Para investigar estos diversos elementos he querido emplear los métodos más exactos y al mismo tiempo los menos complicados. Hé aquí una descripción de ellos.

Acidez—Siguiendo el precepto de Maillard respecto a la acidez de la orina, de que no hay método que no adolezca de empirismo, he resuelto emplear el método directo con fenoltaleína, porque según el mismo autor, no es menos bueno que los otros, y porque, según se verá más adelante, constituye la primera operación para el dosado del amoníaco.

Se toman 10 c. c. de orina y se colocan en un globo aforado a 100 c. c.; se completa el volumen hasta la línea del globo con agua destilada. La mezcla se coloca en una fiola de Erlenmeyer y se le agregan unas tres o cuatro gotas de solución alcohólica de fenoltaleína al 1 por 100; después se vierte gota a gota con una bureta de Gay-Lussac, solución decinormal de soda hasta la aparición del tinte débilmente rosado.

Para obtener la acidez en gramos de hidrógeno por litro se multiplica por 0.01 el número de centímetros cúbicos que se hayan gastado de la solución de soda.

Azoe total—El mismo procedimiento de Kjeldhl de que ya hablé atrás con algunas variaciones.

La reacción se efectúa con 20 c. c. de orina, 5 c. c. de solución al 30 por 100 de oxalato neutro de potasio y 5 c. c. de ácido sulfúrico puro. La espuma que se forma baja aquí casi siempre espontáneamente, y es raro que haya que agregar alcohol, como cuando se trata de materias alimenticias.

Una vez descolorado el líquido, se deja enfriar, como de costumbre, agregándole unos 20 c. c. de agua tibia.

Se ponen luégo unas gotas de la solución de fenoltaneína y se agrega gota a gota una lejía de soda exenta de carbonato, y de 1,15 de densidad, hasta que aparezca la coloración débilmente rosada; tan débilmente, que desaparezca con tres o cuatro gotas de ácido sulfúrico al $\frac{1}{100}$; después se completa el volumen a 100 c. c. en un globo aforado.

Para dosar el ázoe en este licor, se opera por comparación con una solución titulada de cloruro de amonio, al 7,65%₁₀₀, de tal manera que 5 c. c. de esta solución al descomponerse por el hipobromito de sodio, dan exactamente 0 gramos 01 de ázoe. Se introducen, pues, en el ureómetro 5 c. c. de esta solución, como si se tratara de dosar urea, y luégo se hace lo mismo con 5 c. c. del líquido que resulta de la reacción, que equivalen a 1 c. c. de orina. Una simple relación respecto a los volúmenes ocupados en cada operación por el ázoe desprendido, enseñará el ázoe contenido en 1 c. c. de orina.

Amoníaco—Se sabe que todos los métodos que consisten en destilar la orina en presencia de álcalis, de cal o de magnesia, de carbonatos alcalinos o aun terrosos, dan resultados erróneos, por exceso, a causa de una hidrólisis parcial de la urea. Y no es verdad, según Maillard, que la destilación en presencia del carbonato de sodio o de magnesio en el vacío y a 45° o 50°, esté al abrigo de estas causas de error. Los otros métodos, si no son susceptibles de errores químicos, lo son de errores biológicos.

El método de Rouchese, uno de los más recientes, es justamente elogiado por Maillard, por Jones y por Guiard y Grimbert (1); tiene la inmensa ventaja de ser muy exacto, muy sencillo y muy rápido.

Se sabe desde los trabajos de Detepine y de Cambier y Brodriet, que las sales amoniacaes son transformadas por la aldehida fórmica en sales de una nueva base, la *hexamelilcucamida*; como ésta no sufre la influencia de la fenoltaleína, los ácidos primitivamente combinados al amoniaco se comportan con este indicador como si estuvieran libres; de modo que para encontrar la neutralidad a la fenoltaleína, previamente comprobada, hay que agregar una solución decinormal de soda precisamente equivalente a la cantidad de amoniaco.

Este método tiene además la inmensa ventaja de dosar al mismo tiempo los ácidos aminados.

10 c. c. de orina se aumentan con agua destilada recientemente hervida para que no contenga carbonatos, hasta completar el volumen de 100 c. c., y se neutralizan como ya dije al hablar de la determinación de la acidez. Por otra parte, se neutralizan de la misma manera 20 c. c. de aldehida fórmica al 20 por 100 (formol del comercio diluido de su volumen de agua). Se mezclan entonces estas dos soluciones, y como se verifica entonces la reacción que pone en libertad los ácidos de las sales amoniacaes, los líquidos pierden instantáneamente el color rosado. Basta entonces neutralizar de nuevo estos ácidos con soda decinormal, para saber la cantidad de amoniaco contenido en cada litro de orina, pues no se tiene sino que multiplicar por 0,17 el número de centímetros cúbicos de solución de soda

(1) Guilar et Grimbert. *Diagnostique chimique*, etc, 1912. Pagina 874.

Maillard. Loc. cit. Pagina 995.

empleados. Pero como las sales amoniacaes hacen retardar un poco la aparición del tinte rosado, hay que agregar 0,1 por cada 3 c. c. de soda gastados en la neutralización final.

Urea—Maillard, en un trabajo citado antes, empleó para el dosado de la urea el método de Folin, que está fundado en la hidrolisis de la urea por el cloruro de magnesio, fundido a 160°. Se dosa luego el amoniaco por destilación sobre ácido sulfúrico cuartonormal. Del resultado hay que deducir el amoniaco de la orina, previamente dosado. L. G. de Saint Martin prefiere al cloruro de magnesio el de litio.

El dosado gasométrico ha sido objeto de graves críticas. Sin embargo, estas críticas han sido quizá exageradas, como lo prueba la concordancia de los resultados obtenidos por Maillard y los obtenidos por Desgrez y Ayrignac (1). En favor de la rehabilitación de este método está también la tesis de Ronchese (2).

Resolví emplear el método gasométrico, porque si es verdad que adolece de muchos errores, ellos pueden corregirse fácilmente.

Este método está fundado en la descomposición de la urea por el hipobromito de soda, en ázoe, ácido carbónico y agua; el ácido carbónico es retenido si se opera con un exceso de soda, y el volumen del ázoe puesto en libertad es proporcional a la cantidad de urea contenida en la orina empleada.

(1) A. Desgrez y J. Ayrignac. *De l'influence du régime alimentaire sur la valeur des coefficients mologiques, etc.* C. R. Acad. S. C. 1906, página ...

(2) A. D. Ronchese. *Methode de quelques composés azotés, etc.* Tesis de farmacia. París, páginas 43--49.

Los aparatos destinados a medir el ázoe son muchos; yo emplee para estos análisis, como para el dosado del ázoe total, uno construido por el señor R. Ferreira según el modelo de Mercier o del doctor Montoya, compuesto de un tubo en U, con un líquido en su interior y una de sus ramas en comunicación con un frasco donde se efectúa la reacción. La graduación es arbitraria; en adelante se comprenderá por qué. Las uniones son muy herméticas para evitar el menor escape de gas.

Uno de los inconvenientes de este método consiste en que los resultados son variables, como son variables la presión y la temperatura. Para subsanarlo se emplea una solución de urea al 2 por 1,000, adicionada de unos 4 a 6 por 1,000,—de fenol puro para asegurar su conservación—con la cual se hace un análisis, inmediatamente antes del de la orina. Sabiendo que 5 c. c. de la solución equivalen a 0,01 de urea, se puede, por cálculo, deducir la cantidad de urea contenida en el volumen de orina empleado. La corrección que se hace de esta manera respecto a la presión y a la temperatura es tan considerable, que sobre una misma orina hice un análisis por el método de Folin y luego por el método gasométrico, operando comparativamente con la solución de urea en un aparato calculado para 0.560 c. c. de presión y 15° de temperatura, cifras que se consideran como medias en Bogotá. El resultado fue: en el primer caso, 4 gramos 998 por litro; en el segundo, 5,8 gramos por litro, y según el número que correspondía al cálculo del aparato, 8,50.

Otra causa de error consiste en que la urea no desprende todo el ázoe; para remediar esto, muchos autores emplean una pequeña cantidad de glucosa; pero haciendo el análisis por comparación

con la solución de urea, el inconveniente queda subsanado.

Por otra parte, el hipobromito no obra solamente sobre la urea sino también pone en libertad el ázoe del ácido úrico, de la creatinina y de las sales amoniacales. Para eliminar el error debido al ácido úrico, se defeca previamente la orina por el subacetato de plomo; otros emplean el ácido fosfotúngstico. El error debido al amoníaco se subsana dosando el amoníaco por el procedimiento de Ronchese y relacionando la cifra a urea, según la fórmula: $Az. II^a \times 0,1674 = \text{urea}$. Se resta en seguida este valor de la cifra de urea obtenida. En cuanto al error debido a la creatina, es muy pequeño para que merezca tenerse en cuenta.

Acido úrico — A causa de los muchos métodos que hay actualmente en boga para dosar el ácido úrico, hube de escoger varios para emplear el más preciso. El primero que emplee fue un procedimiento, también de Ronchese, que está fundado sobre la precipitación del ácido úrico al estado de urato de amoníaco, por el cloruro de amonio; este precipitado se lava con una solución de amoníaco y de cloruro de amonio, y luego se disuelve a favor de un poco de ácido acético y adicionado de bborato y de bicarbonato de sodio. En el líquido así preparado se agrega, poco a poco, solución decinormal de yodo, con agua de almidón como indicador, hasta coloración azul. Cada centímetro cúbico de solución empleada equivale a 0.0084 de ácido úrico.

Este método tiene sus causas de error por la descomposición, a veces muy rápida, del yoduro de almidón, que hace que se agregue un exceso de solución de yodo.

El método del *uricómetro* con sulfuro de carbono como indicador, es también muy poco preciso, pues a causa de la falta de sensibilidad del indicador se cometen errores por exceso.

Método de Folin Schoffer. Después de la defecación de la orina por el reactivo de Folin (sulfato de amoníaco y acetato de uranio) se precipita el urato de amoníaco sobre 100 c. c.; el precipitado se recoge sobre un filtro, se lava y se disuelve en un medio sulfúrico, donde se dosa el ácido úrico por una solución titulada de permanganato de potasio hasta la no descoloración; 1 c. c. de la solución = 0,000375 de ácido urico. Este método tiene el grave inconveniente de que la solución de permanganato se altera muy rápidamente y hay necesidad de titularla con frecuencia.

El procedimiento que elegí, por parecerme el más exacto, fue el de Garnier, que es el mismo que se emplea para las purinas, y de que hablaré en seguida.

Purinas totales. Procedimiento Hycraft-Deniges Garnier. Las bases púricas tratadas por el nitrato de plata amoniacal en presencia de una sal de magnesio, dan un urato doble de plata y de magnesio perfectamente definido. Si se emplea para esta precipitación un licor de plata titulado, se puede, dosando el exceso de plata no combinado, deducir la que se combinó con las purinas, y por consiguiente, el peso de éstas.

A 100 c. c. de orina defecada por 25 c. c. de reactivo de Folin, agréguese una solución de partes iguales de solución decinormal de nitrato de plata y de otra que contenga 350 c. c. de amoníaco, 150 gramos de cloruro de amonio y 50 gramos de cloruro de magnesio. Filtrese, recójanse 100 c. c.,

agréguensele 10 c. c. de una solución titulada de cianuro de potasio (equivalente a la de nitrato de plata) y 1 c. c. de solución al $\frac{1}{10}$ de yoduro de potasio. Viértase gota a gota solución decinormal de nitrato de plata hasta obtener un líquido permanentemente turbio. La solución argéntico-magnésiana da la combinación de que ya se habló con las purinas. El cianuro de potasio se combina con el nitrato de plata que quedó libre, y como son equivalentes, basta dosar con otra solución argéntico-decinormal el cianuro que no se combinó con la plata, con KI como indicador, para saber la cantidad de la solución primitiva de nitrato de plata que se combinó con las purinas; ésta, multiplicada por 0,21, da el peso de purinas por 1,000 c. c. de orina; pero a causa de la disminución de volumen que se efectuó al verificarse la defecación de la orina, hay que multiplicar este resultado por 1,25.

Como el ácido úrico es una purina, basta aislarlo, precipitándolo de la orina defecada, por el amoníaco, al estado de urato. Este precipitado se lava con sulfato de amoníaco al 10 por 100, se disuelve por medio de una pequeña cantidad de soda al 2 por 100, en un volumen determinado de agua destilada, y en esta solución se verifica el dosado como para las purinas totales.

Bases púricas (expresadas en xantina)—Si en la precipitación de las bases púricas la relación de la plata al núcleo púrico fuera la misma que en la precipitación del ácido úrico, bastaría, para la cifra de las bases púricas, restar simplemente la cifra del ácido úrico de la cifra de las purinas totales y después multiplicar esta diferencia por la relación entre el peso molecular de la purina elegida como tipo (xantina, por ejemplo) y el peso molecular del

ácido úrico. Pero como en el caso de las bases cada núcleo púrico fija *dos* átomos de plata mientras que el núcleo del ácido no fija sino *uno*, la misma cantidad de plata que corresponde a 168 partes (una molécula) de ácido úrico no representa sino $152 : 2 = 76$ partes (media molécula) de xantina, la diferencia de las cifras experimentales multiplicada por la relación $76 : 168 = 0,455$ expresa, exactamente en xantina el conjunto de bases púricas.

Para obtener una expresión unívoca de las bases púricas hay que elegir una de las dos más abundantes: la adenina (151) o la xantina (152), lo que da la misma cifra, vista la igualdad práctica de sus pesos moleculares. El error proveniente de la inferioridad de los pesos moleculares de la adenina (135) y de la hipoxantina (136) debe ser compensado en gran manera por la presencia de la metilxantina (166) y de la dimetilxantina (180); se puede pues considerar como satisfactoria la expresión de las bases púricas en xantina.

Azoe silicotúngstico—Por haberme sido imposible conseguir el reactivo no pude verificar este análisis. Las materias a que él se refiere no tienen además grande importancia, puesto que apenas principian a conocerse, y son, por consiguiente, muy discutibles.

Fósforo urinario (en ácido fosfórico)—El método está fundado en que si se vierte una solución de una sal de uranio (nitrato o acetato), en un líquido que contenga fosfatos en medio acético, sin ácidos minerales y a una temperatura próxima a la ebullición, se obtiene un precipitado insoluble de fosfato de uranio. El fin de la reacción se conoce por medio de la tintura de cochinilla, con la cual forma la sal de uranio, cuando ya no encuentra fosfatos para

combinarse, una laca verde esmeralda, o también con el ferrocianuro de potasio, que da con la sal de uranio un precipitado rojo.

Para hacer más cómoda la reacción, he titulado la solución de uranio de tal manera que 1 c. c. sea equivalente a 0.05 c. c. de ácido fosfórico. Operando sobre 5 c. c. de orina, cada centímetro cúbico de la solución gastada da, en gramos la cantidad de ácido fosfórico por litro de orina.

La reacción se verifica en una cápsula de porcelana en la cual se pone la cantidad mencionada de orina con unas gotas de tintura de cochinilla y 1 c. c. de solución al 1 por 100 de acetato de sodio cristalizado, adicionada de 5 por 100 de ácido acético cristalizable. En una bureta de Mohor que está sobre la cápsula se coloca la solución de uranio. Una vez que la orina, calentada por una lámpara de alcohol, principia a desprender vapores, se deja caer poco a poco la solución titulada, hasta obtener el tinte verde oscuro.

Además de estos elementos, y a pesar del examen clínico previo, busqué en las orinas en experimento sustancias anormales para asegurarme del estado fisiológico de los individuos.

RELACIONES UROLÓGICAS

Se sabe que los distintos elementos que encierran las orinas normales son variables con la alimentación, la edad, el sexo, el clima, etc. Por esta razón se ha dicho que no hay orinas normales absolutas sino orinas normales particulares a cada individuo.

Sin embargo, los diferentes elementos de la orina guardan entre sí relaciones que son independientes de su cantidad, y que, por ser bastantes

fijas, dan muchas enseñanzas respecto al funcionamiento de la nutrición.

He buscado las siguientes relaciones urológicas:

1º *Relación ozoúrica, Coeficiente de oxidación (Robin) ó relación de la utilización del ázoe:*

$$\frac{Az. U}{Az. T} = \frac{87 \text{ a } 90}{100} = 0.87 \text{ a } 0.90 \text{ (según Robin).}$$

Ya se ha visto que la urea es el término final de la transformación de las albuminoideas, de tal manera que cuanto más perfecta sea la nutrición, habrá menos términos intermedios y la relación $Az. U : Az. T$ se aproximará más a la unidad.

2º *Relación del ácido fosfórico a la urea o al ázoe total:*

$$\frac{P^2 O^5}{U} = \frac{1}{10} = \frac{10}{100} = 0.10 \text{ o } \frac{P^2 O^5}{Az. T} = \frac{18}{100} = 0.18$$

esta relación es de una constancia notable (Yvon); cuando se eleva notablemente se puede deducir que hay fosfaturia. Esta es relativa cuando la cifra de $P^2 O^5$ no pasa en mucho la media (2 por 60 en veinticuatro horas); es esencial en el caso contrario. La relación $\frac{I^2 O^5}{Az. T}$ tiene la misma significación.

3º *Relación del ácido úrico. Coeficiente de transformación de las nucleoproteínas*—Dije antes que el ácido úrico y la urea no tienen un origen común, y aun cuando una parte del ácido úrico es transformado en urea en el hígado, no veo qué enseñanzas prácticas pueda dar la relación entre el ácido úrico y la urea. Porque suponiendo que haya una gran transformación de las nucleoproteínas, puede estar aumentado el ácido úrico al mismo tiempo que la

urea, y entonces la relación no podrá enseñarnos nada respecto a transformaciones de las nucleoproteínas; o si la urea está disminuída por una débil alimentación de albuminoideos propiamente dichos y el ácido úrico aumentado por aumento de nucleoproteídos, esto no querría decir que hubiera un mal funcionamiento hepático, a pesar de que la relación así lo indicara.

Si hay una débil transformación de nucleoproteínas o disminución de transformación de las albuminoideas, el coeficiente tampoco nos enseñará nada ni respecto a un funcionamiento hepático, en el primer caso, ni respecto a una mala transformación de nucleoproteínas, en el segundo. De modo que, a mi modo de ver, las dos razones de ser del coeficiente indicado por la relación del ácido úrico a la urea han perdido mucho de su importancia desde que se sabe que *el ácido úrico no es un producto hacia la urea*.

Yo me atrevería a proponer que se adoptara una relación entre el ázoe del ácido úrico y el ázoe de las purinas totales; $\left(\frac{Az. A. U.}{Az. P. T.}\right)$, es decir, el ázoe de las nucleoproteínas que *ha llegado* al último grado de desintegración fisiológica y el que *ha debido* llegar allí.

La investigación del ázoe de cada uno de los cuerpos que entran en el segundo factor de esta relación, complicaría demasiado las operaciones, complicación que no traería quizá mayores ventajas, una vez que se tienen cantidades de ázoe proporcionales.

Las cantidades que han servido para la relación de que hablo son, por una parte, la proporción de *ázoos del ácido úrico* por ciento de ázoe total, y por otra, la de *ázoos púricos totales* por ciento de ázoe total.

Esta última cifra no representa sino el ázoe del ácido úrico, más el ázoe de las purinas básicas *expresadas en xantina*; es decir, que en ellas no figura el ázoe aminado de la adenina y de la guanina; pero sí representan una cantidad que es siempre proporcional al ázoe púrico total propiamente dicho.

Multiplicando el cociente por ciento, el resultado indicará la cantidad de ázoe púrico que para cien partes de la cifra global llega al término normal de su desintegración fisiológica.

El coeficiente que me atrevo a proponer podría tener grande importancia para el estudio de la desintegración azoada, de las oxidaciones y desamidaciones orgánicas en general, y de la desintegración de las nucléoproteínas, en particular; tendría respecto de éstas quizás la misma importancia que el coeficiente de utilización del ázoe, o mejor que el coeficiente de que hablaré en seguida tiene respecto de las albuminoideas propiamente dichas.

4º *Imperfección urogénica. Coeficiente de oxidación verdadero o de los ácidos grasos*—Si se tiene en cuenta la teoría generalmente aceptada hoy sobre la formación de la urea, se verá que es hasta cierto punto ilógico hacer intervenir el ázoe total en el coeficiente llamado «de utilización del ázoe.» Considerando pues que hay cuerpos azoados que no son productores de urea, Arthus (1) propuso el siguiente coeficiente :

$$\frac{Az. amoniacal.}{Az. urea. Az. amoniacal. Az. ácidos aminados.}$$

Este coeficiente fue estudiado de manera profunda por Maillard (1), quien lo llamó *coeficiente de*

(1) M. Arthus, *Précis de Chimie Physiologique*, 1906. Página 596. Nota.

imperfección uregénica, y mostró su importancia, como que indica, además de la intensidad de la función uropoética, el poder de oxidación del organismo sobre los ácidos grasos o cadenas carbonadas vecinas, previamente puestas en libertad.

Hay que notar que para dosar el amoníaco, Maillard empleó el procedimiento de Ronchese, que es el mismo que he empleado yo, el cual dosa al mismo tiempo el amoníaco y los ácidos aminados. Lauzemberg insiste sobre esta necesidad de medir los ácidos aminados, productores mediatos de urea, al mismo tiempo que el amoníaco (1): fue él quien le dio al coeficiente la forma anotada arriba.

RESULTADOS INDIVIDUALES DE LOS ANÁLISIS

En la primera serie de cuadros que acompañan a este estudio se encuentran todos los resultados de los análisis con la eliminación de las materias azoadas y fosforadas, tanto en cada litro de orina como en la orina emitida en las veinticuatro horas.

Con el objeto de evitarme el tener que publicar nombres de individuos que no me han autorizado para ello, he resuelto reemplazar estos nombres por números, poniendo al frente la profesión de cada sujeto.

En las columnas en que figura la eliminación *en cada litro*, he querido conservar el miligramo para mayor claridad. En las que representan la eliminación *en las veinticuatro horas*, sólo están los centigramos, con excepción de las que representan la acidez. Es verdad que muchos autores tienen la

(1) Lauzemberg. *L'ammoniaque et l'urée. Etude d'un nouveau coefficient urinaire*. Tesis de París. 1912.

costumbre de expresar las diferentes constitutivas de la orina en miligramos y aun en décimos de miligramo; pero, como dice Maillard, « todos los que han tenido ocasión de darse cuenta del límite de precisión de nuestros métodos, juzgarán esta práctica temeraria, por no decir más. »

Por lo que se refiere a la acidez, me ha parecido necesario conservar el miligramo, porque 0 c. c. 1 de soda decinormal corresponde a un miligramo de hidrógeno ácido por litro.

Los cuadros están divididos en dos partes: en la una figuran los individuos pertenecientes a la clase obrera (48) y en la otra los de clases acomodadas (28).

Los análisis a que se refieren dichos cuadros dan los siguientes

PROMEDIOS

	Clase obrera	Clase acomodada	Promedios generales
Densidad	1,018	1,021	1,019
Volumen en 24 horas..	1727	1590	1658
Acidez (en H)	0,037	0,044	0,040
Azoe total	11,29	13,59	12,44
Amoníaco y ácidos			
aminados	1,37	1,15	1,26
Urea	16,84	21,21	19,02
Purinas totales (en ácido úrico)	1,12	1,12	1,12
Acido úrico	0,52	0,52	0,52
Bases púricas (en xantina)	0,26	0,25	0,25
Azoe amoniacal	1,13	0,95	1,04
Azoe de la urea	7,86	9,90	8,88
Azoe del ácido úrico	0,174	0,174	0,174

	Clase obrera	Clase acomodada	Promedios generales
Azoe de las bases pú- ricas.....	0,096	0,092	0,094
Azoe púrico total....	0,270	0,266	0,268
Parte del ázoe amonia- cal, por 100 de ázoe total.....	10	6,99	8,49
Parte del ázoe de la urea por 100 de ázoe total.....	69,71	72,11	70,91
Parte del ázoe del áci- do úrico por 100 de ázoe total.....	1,54	1,28	1,41
Parte del ázoe de las bases púricas por 100 de ázoe total.....	0,85	0,68	0,76
Parte del ácido púrico total por 100 de ázoe total.....	2,39	1,96	2,17
Fracción de ázoe de- terminado por 100..	82,10	81,06	81,58
Fracción de ázoe in- determinado por 100	17,99	18,94	18,42
Índice de imperfec- ción ureogénica por 100.....	12,89	8,86	10,87
Coefficiente de trans- formación de los nu- cleo - proteídos por 100.....	64,43	65,31	64,82
Anhidrido fosfórico..	1,91	1,97	1,94
Fósforo de los fosfatos.	0,76	0,86	0,81
Relación ponderal....	14,85	15,80	15,32
Relación atómica....	1: 32,9	1: 35	1: 33,9

CAPITULO VI

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Si se quiere sacar alguna enseñanza del cuadro de promedios, de los 76 análisis, en general, y de cada clase social, en particular, es indispensable conocer el resultado de análisis hechos recientemente en Europa y tenidos allí como precisos.

Antes de hacer interpretaciones, y como punto de partida, voy a permitirme transcribir el cuadro de resultados medios obtenidos por Maillard, el cual es considerado, al menos en Francia, como «uno de los documentos más completos que posee en la hora actual sobre la orina del hombre con régimen mixto, puesto que los análisis se hicieron por los procedimientos más precisos conocidos hasta entonces (1908) y que cada una de las cifras del cuadro representa el promedio de 60 determinaciones.» Tiene, además, en el caso presente la inmensa ventaja de que los resultados fueron obtenidos, casi en su totalidad y con ligeras variaciones, por los mismos métodos de análisis empleados por mí.

Hé aquí estos promedios de eliminación en 24 horas:

Volumen.	1.810
Acidez (en hidrógeno)	0.045
Amoniaco.	1.11
Urea.	27.64
Acido úrico.	0.68
Purinas básicas.	0.10
Azoe total.	15.87
Azoe amoniacal.	0.91
Azoe de la urea	12.90

Azoe púrico total.....	0.262
Azoe del ácido úrico.....	0.227
Azoe de las bases púricas.....	0.035
Azoe silicotúngstico.....	0.090
Parte del amoniaco por ciento de Az. T...	5.73
Parte de la urea por ciento de Az. T.....	81.29
Parte de ácido úrico por ciento de Az. T..	1.43
Parte de las purinas básicas por ciento de Az. T.....	0.22
Parte de las purinas por ciento de Az. T..	1.65
Parte de Az. silicotúngstico por ciento de Az. T.....	0.57
Fracción determinada por ciento de Az. ...	88.85
Fracción indeterminada por ciento de Az.	11.15
Anhidrido fosfórico.....	2.19
Fósforo de los fosfatos.....	0.96
Relación atómica.....	37.9

Si se comparan estos resultados con mi cuadro de promedios, se observan diferencias considerables en la mayor parte de las cifras, diferencias que no pueden atribuirse a errores de técnica porque, como ya dije, los análisis se hicieron casi por los mismos métodos que empleó Maillard y algunos procedimientos más precisos no conocidos en la época en que hizo sus análisis este distinguido fisiólogo. Los reactivos fueron titulados con sumo cuidado.

1. *Productos de desintegración albuminoidea.*

Lo primero que llama la atención al hacer la comparación de los dos promedios es que hay en los míos una disminución de la urea (de 8.02), disminución quizás un poco más considerable que la encontrada por el doctor Del Río, pues él encontró, en algunos casos, hasta 36 gramos en las veinticuatro ho-

ras. Es posible que esta desproporción de cifras obtenidas en la misma localidad se deba a que el doctor Del Río, al dosar la urea por el procedimiento gasométrico, no eliminó, o no eliminó hasta donde hoy es posible hacerlo, las causas de error debidas a las variaciones de temperatura y de presión atmosféricas, así como las causadas por el ácido úrico, las bases púricas y el amoníaco.

Esta disminución de la excreción de la urea entre nosotros es en parte relativa, puesto que hay al mismo tiempo una disminución del ázoe total, diferencia que es de 3,43 en las veinticuatro horas. Pero se verá que la primera es también real si se comparan las cifras que representan la relación entre el ázoe de la urea y cien partes de ázoe total, que son entre nosotros de 70,91, mientras que en Europa son de 81,29, según Maillard y según Desgréz y Aygnac, quienes se fundan en un gran número de análisis, es como sigue, para diferentes regímenes:

Régimen lácteo absoluto.....	86
Régimen mixto (leche, huevos, vegetales)..	86
Régimen mixto (lactovegetariano)....	81
Régimen mixto débilmente cárneo.....	82
Régimen mixto fuertemente cárneo.....	82
Régimen mixto (vegetariano absoluto)....	78

Aumenta pues con el régimen animal y disminuye con el vegetariano absoluto, cuya cifra se aproxima más a la mía.

Es verdad que para dosar la urea emplee métodos diferentes de los del experimentador cuyos datos sirven de comparación, pues él empleó el de Folin, en tanto que yo emplee el gasométrico, pero

las causas de error de que adolece este último fueron corregidas en gran parte; por otra parte, el error, si existió, debió ser por exceso, por falta de una completa precipitación del ácido úrico y de las púricas. Por último, existe el antecedente de la igualdad de los resultados obtenidos por Desgréz y Ayrignac con el método gasométrico, y los de Millard, con el de Folin.

Después, y como consecuencia de esta disminución de la urea, se observa un aumento del amoníaco y de los ácidos aminados, que son, en el cuadro transcrito, de 1.11, y entre nosotros de 1.26; y así como la cantidad de urea es menor en la clase obrera (16.84) que en la clase acomodada (21.11), las cantidades de amoníaco y ácidos aminados varían inversamente y son de 1.37 en la primera y de 1.15 en la segunda. La proporción de ázoe amoniacal, que es de 5.73, según Millard, es, según mis promedios, de 6.99 en la clase acomodada y 10 en la clase obrera.

Es de notar que para el amoníaco emplee el procedimiento de Ronchese con las mismas correcciones con que lo empleó Maillard para los resultados definitivos.

Parece pues que hay entre nosotros una deficiente elaboración de las albuminoideas, puesto que los cuerpos intermedios están aumentados a expensas del que constituye el resultado final de sus transformaciones.

Como se hace más patente esta deficiencia es comparando los índices de *imperfección ureogénica*, que son, según el autor del cuadro que copié al principio de este capítulo, de 6.56 por 100. Aplicando el cálculo a los análisis de Donzé y Lambling, se encuentra 6.12.

Estas cifras varían, según Lauzemberg (1), con el régimen alimenticio; el régimen lácteo da valores más débiles (4,28), y el cárneo más fuertes (6,31) (es decir, menores que los obtenidos por Maillard con régimen mixto), el vegetariano valores medios (5,21).

Cualquiera que sea el valor que se atribuya a los resultados anteriores, es forzoso concluir que este coeficiente está fuertemente aumentado entre nosotros, y mucho más en las clases pobres que en las clases acomodadas, pues da en éstas 8,86 y en aquéllas 12,89.

Es verdad que todavía no se conocen bien las variaciones fisiológicas de este coeficiente, pero dada la gran desproporción que existe entre las cifras apuntadas y las obtenidas por mí, sobre todo en la clase obrera, es forzoso concluir en una imperfección de la transformación de las albuminoideas, o sea una insuficiencia de la actividad global del organismo para el conjunto de estos tres fenómenos: separación reductiva o hidrolítica del amoníaco, oxidación de los ácidos grasos y deshidratación del carbonato de amoníaco, lo que se comprenderá fácilmente si se recuerdan las transformaciones que sufren los aminoácidos que llegan hasta la urea. De aquí que este índice haya sido llamado también *coeficiente de oxidación verdadero o de los ácidos grasos*.

Este aumento de la «imperfección ureogénica» puede ser debido: a la calidad del régimen alimenticio, a una insuficiencia hepática, a una lentitud de las oxidaciones, o en general, de las transformaciones orgánicas, las que a su turno pueden

(1) Tesis de París. 1912.

dependen de otras tantas causas que analizaré más adelante.

a) El régimen cárneo aumenta y el régimen vegetariano disminuye el coeficiente en cuestión; esto porque, como se vio atrás, los ácidos que se forman en el organismo, en el curso de la desasimilación, y que resultan, sobre todo, de la destrucción de las albuminoideas animales, retienen fuertemente el amoníaco y le impiden seguir su evolución hacia la urea.

Entre nosotros no parece que se deba atribuir a esta causa el aumento del coeficiente: 1º, porque la observación nos enseña que nuestras clases acomodadas comen mucha menos carne de la que se come en Europa, y no en los países sajones, sino en los mismos latinos, como en Francia y España. Según se deduce de los autores que he podido consultar, la cifra media de carne consumida por cada individuo en París es, como se verá más adelante, superior al máximo de consumo entre nuestras clases acomodadas; 2º, porque el aumento es mayor en las clases pobres, cuya alimentación es especialmente vegetariana e hidrocarbonada; y 3º, porque los mismos análisis de las orinas nos hacen ver que no hay un aumento de la acidez, pues esta cifra es un poco inferior a la obtenida por Maillard, lo que indicaría más bien un predominio del régimen vegetal.

b) Podría, más bien, pensarse en una insuficiencia hepática, teniendo en cuenta que el índice es mucho mayor en nuestras clases trabajadoras, las que, como se sabe, ingieren gran cantidad de alcohol con la chicha, bebida que constituye, en muchos de estos individuos, casi la totalidad de su alimentación.

c) Pero puesto que la cifra es también elevada en las clases acomodadas, fuerza es convenir en que si la causa de que acabo de hablar existe, no puede ella sola cargar con toda la responsabilidad, y si la insuficiencia de alimentación animal, que obligaría a recargar demasiado las vías digestivas con un exceso de alimentos vegetales, podría ser causa de insuficiencia hepática, hay otros datos consignados en el curso de esta tesis, que no podrían pasar inadvertidos, como son la baja de temperatura y la insuficiencia de glóbulos rojos y de hemoglobina, lo que obliga a pensar en una lentitud de las transformaciones orgánicas en general.

II. *Productos de desintegración nucleoproteídica*—En cuanto a los productos de transformación de las nucleoproteídas, se observa que las cifras que representan el ácido úrico y las bases púricas son casi idénticas en los dos cuadros : 0,78 en el de Maillard y 0,77 en el mío, lo que indica que la alimentación nucleoproteica es casi la misma entre nosotros y en los individuos que sirvieron de observación a Maillard. Pero hay más : comparando las dos cifras en que están divididos los promedios, se ve que son casi iguales en la clase obrera y en la clase acomodada, lo que, dada la diversidad de los regímenes alimenticios, parece a primera vista inexplicable; pero si es verdad que nuestros obreros no consumen todo el café, el cacao y el té que consumen las clases acomodadas, consumen en cambio chicha, la que, por sus levaduras, de gran cantidad de purinas, y por su alcohol, destruye probablemente una cantidad anormal de nucleoproteídas orgánicas. Si se comparan las cifras que representan el porcentaje de ázoe total, se verá

que nosotros ingerimos mayor cantidad de núcleo-proteínas en relación con las albuminoideas, y que en nuestras clases pobres esta cifra relativa aumenta.

Pero a pesar de la igualdad de las cifras, el desacuerdo vuelve entre mis resultados y los que me han servido de comparación con los europeos, si se divide la cifra de las purinas en sus dos factores, ácido úrico y bases púricas; hay, para el primero, un déficit en mis análisis de 0,16, mientras que para las segundas hay un aumento de 0,17.

(Concluirá)

-o-o-o-

De periódicos

Generalidades acerca de la vacunación antitífica

Por los doctores HALLION, Profesor auxiliar del Colegio de Francia, y BAUER, antiguo interno de los hospitales de París.

Así para la fiebre tifoidea como para otras enfermedades infecciosas, dos grandes métodos deben su existencia a los estudios experimentales de la era pasteuriana: la sueroterapia, que confiere una inmunidad pasajera, llamada pasiva, y la vacunoterapia, que engendra una inmunidad activa, es decir, procreada por el organismo que ha sido tratado. Para reforzar la defensa en un tífico, la sueroterapia utiliza anticuerpos preparados por un animal inmunizado activamente; en cambio, la vacunoterapia provoca resueltamente en un individuo a quien se trata de prevenir contra la infección, pero a veces también en un individuo ya infectado (vacunoterapia curativa), los procesos inmunizantes duraderos que, como es sabido, son suscitados por la fiebre tifoidea misma.

Nos ocuparemos primero, y principalmente, en la

vacunoterapia preventiva (1). Mucho más breves seremos acerca de la sueroterapia curativa (2), tanto más cuanto que nada tienen de particular las vacunas que ella utiliza.

1.—Bases teóricas de la vacunación antiftífica.

¿Cómo podemos, actualmente, concebir los procesos de inmunización, en la fiebre tifoidea en particular? Los bacilos infectantes secretan venenos solubles, toxinas (exotoxinas), contra las cuales reacciona el organismo produciendo anticuerpos, llamados antitoxinas, capaces de neutralizarlos. Parte de los bacilos mueren; su contenido se desagrega, su materia constituyente se disuelve, y esta materia es por sí misma un veneno, o si se quiere, contiene un veneno que forma parte íntima del protoplasma, que no se separa de éste mientras vive el microbio, que es distinto, por consiguiente, de las toxinas secretadas, y que ha recibido el nombre de endotoxina. Esta endotoxina, puesta en libertad por la muerte del microbio, suscitará a su vez la producción de anticuerpos específicos, dotados de propiedades destructivas respecto de ella, y como consecuencia, respecto de los bacilos mismos en cuya intimidad está englobada. Acaso, y aun probablemente, existan en la célula microbiana varias endotoxinas, varias sustancias, cada una de las cuales tendría sus anticuerpos particulares; hagamos, por el momento, abstracción de esta hipótesis.

Los anticuerpos que atacan así la sustancia misma del microbio son de varias clases, o, cuando menos, manifi-

(1) Como trabajos de conjunto, cf. A. NETTER, *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1906; SACQUÉPÉE, en el tomo *Medicaments microbiens* de la *Bibliothèque de thérapeutique* de GILBERT y CARROT; 1909; BESREDKA, *Bull. de l'Institut Pasteur*, agosto de 1913.

Ver también los artículos de CHANTEMESSE, de VINCENT, a los que remitimos al lector, principalmente para el detalle de sus propios trabajos.

(2) V. NETTER, PHILBER, CATHALA et DURAND. *Bull. de la Soc. mé. des hôpitaux*, julio de 1913.

tienen varias propiedades; las principales son: las aglutininas, que aglomeran los bacilos y estorban sus movimientos; las bacteriocidinas o bacteriolisinas (que, probablemente, vienen a ser lo mismo), que los alteran profundamente, los desagregan, los disuelven parcialmente; en fin, las opsoninas, que favorecen su englobamiento por los fagocitos. Una vez ejercitado, por decirlo así, a producir esos anticuerpos (lo cual se verifica al cabo de algunos días), el organismo los procrea en gran número, los pone en circulación, se impregna en ellos. Más tarde, una vez terminada la enfermedad, seguirá procreándolos aun durante meses y años. Antes los utilizó para su defensa, en lo sucesivo los empleará para su protección: queda creada la inmunidad. Pero en esta inmunidad entran también otros factores; subsiste cierta modificación persistente en los tejidos, cuya naturaleza conocemos mal, y que los hace refractarios a las recidivas de la infección primitiva. En efecto, en el transcurso de la infección, la abundancia de los anticuerpos no da la medida de la resistencia; no da tampoco, ulteriormente, la medida de la inmunidad; persistirá ésta mucho después de que no se descubra ya en los humores ningún anticuerpo específico. Este punto es importante; adelante lo recordaremos.

En definitiva, el bacilo tífico infectante obra como todo antígeno contra el cual se preserva el organismo por reacciones específicas de inmunización. Ahora bien, la vacunación tiene por objeto determinar las mismas reacciones tan perfectamente como sea posible, pero introduciendo el antígeno según un modo inofensivo.

En realidad, las vacunas tíficas inoculadas al hombre lo mismo que al animal, provocan todas esas reacciones y determinan la inmunidad.

No comienza ésta a manifestarse sino unos ocho días después de la primera inyección (1). Es más: durante la primera semana el individuo está relativamente más

(1) Es más rápida con las vacunas vivas: suele manifestarse en veinticuatro horas.

expuesto que uno sin vacunar a contraer la fiebre tifoidea: éste es un hecho señalado por Wright mismo, principal promotor, con Pfeiffer y Kolle, de la vacunación antitífica. Por este motivo hay que vacunar a los soldados antes de su salida para una colonia en donde reine la fiebre tifoidea, y no después de su desembarque.

Después de cierto número de inyecciones, que varía según los métodos, dos inyecciones, y más a menudo cuatro, puede considerarse que el estado refractario ha llegado a su máximum. Por otra parte, la protección adquirida no es indefinida. Es menos intensa y menos duradera que a consecuencia de una fiebre tifoidea: disminuye al cabo de seis meses, y desaparece por completo al cabo de dos o tres años. Es difícil, y se concibe que así sea, fijar acerca de esto cifras en absoluto precisas: en la práctica, y de una manera general, se podrán tomar como base las que preceden. Añadiremos que de la duración de la inmunización parece depender, en cierto modo, el método empleado, sin que, no obstante, se pueda aún establecer acerca de esto, con suficiente certeza, un balance de los distintos métodos.

Las nociones que acabamos de recordar permiten concebir las cualidades que se pueden y se deben pedir a las vacunas: comprender los procedimientos empleados para su preparación y, en cierto modo, permitirnos acerca de ellas un juicio previo antes de la comprobación clínica, única soberana en última instancia.

II—Cualidades que se han de exigir a la vacuna.

Independientemente de la inocuidad, cualidad indispensable acerca de la cual sería superfluo insistir, la cualidad primordial de una vacuna es su eficacia. Por comparación, las demás pueden calificarse de accesorias.

1.º Eficacia de la vacuna.

Hay varias vacunas antitíficas. ¿Cuál será el criterio para juzgar de su eficacia?

Podemos juzgar un procedimiento de vacunación se-

gún su principio, según las pruebas experimentales, según los resultados obtenidos en el hombre. De estos tres criterios el primero se limitará a orientar nuestro juicio; el segundo nos suministrará presunciones; sólo el tercero será capaz de autorizarnos para formar una convicción definitiva.

a) Presunción a priori—Hemos dicho que podemos, en primer lugar, examinar un procedimiento de vacunación en su principio. La vacuna es un antígeno; ahora bien: sabemos que un antígeno puede suscitar reacciones inmunizantes sin ser inoculado vivo; pero también que las suscitará tanto mejor cuanto haya sufrido modificaciones menos profundas, lo cual constituye la base para apreciar los procedimientos de preparación de una vacuna. Por otra parte, habríamos de tomar particularmente en consideración un procedimiento que, adaptado a la vacunación tífica, hubiese ya hecho sus pruebas en otras especies de vacunación. Pero en semejantes fuentes, en que los mismos experimentadores no toman sino ideas directivas, concíbese que nuestra crítica haya de buscar únicamente simples presunciones.

b) Comprobaciones experimentales—Las vacunas tíficas pueden ser sometidas a una comprobación experimental bastante fácil de llevar a cabo, sobre todo en el cobayo.

Después de una inoculación de vacuna pueden dosificarse, de período en período, los anticuerpos que aparecen: la aglutinina, tan fácil de descubrir; la opsonina, y la bacteriolisina específicas. Por desgracia es un hecho positivo que este método no ha realizado las esperanzas que había suscitado; en efecto, según hemos dicho ya, la relativa abundancia de los anticuerpos no da la medida de la inmunización, de la que, no obstante, son testigos.

Otro método, preconizado por R. Pfeiffer, es menos cómodo, pero más seguro.

A una serie de cobayos se les inocula: primero, dosis distintas de la vacuna que se trata de probar, y más

tardes, por vía intraperitoneal o intravenosa, una cantidad de cultivo tífico que produce una infección rápida, mortal en los cobayos nuevos. De este modo se determina la dosis mínima de vacuna que basta para preservar a los animales de la inoculación infecciosa; cuanto más activa sea la vacuna, más débil será esa dosis. Este método, que presenta gran interés, no ha dejado sin embargo de suscitar una objeción; se puede, en el caso particular de la infección tífica, señalar una figura representativa del cobayo al hombre?

Algunos autores lo ponen en duda, dado que, como dice Bredka "entre la peritonitis o la septicemia del cobayo, que evolucionan en menos de veinticuatro horas, y la fiebre tífica del hombre, no hay de común sino el microbio." Para eludir esta objeción, Bredka y Mechnikoff han utilizado, como animal de prueba, el chimpancé; pero este modo de comprobación es forzosamente de un empleo limitado.

Queda, como último recurso, el criterio supramental, como último recurso, el criterio supramental, finalmente indispensable: la observación de los efectos inmutables obtenidos en el hombre. Pero en este caso como no se puede, con un fin de pura experimentación, hacer variar a voluntad las dosis de vacuna, y menos aun ocurrir a la prueba decisiva de la infección provocada, es más difícil establecer la comparación; más difícil por una parte, el tanto por ciento de infecciones evidentes en individuos vacunados; por otra parte, en individuos no vacunados. Por desgracia, sabido es cuán difícil resulta comparar ábilmente varias estadísticas, pues es preciso establecer la parte que las circunstancias, a veces distintas, independientemente de los efectos propios de la vacunación en que el peligro de los riesgos de infección eventual se incline hacia la serie de los vacunados o hacia la de los testigos. Supongamos, por ejemplo, una serie de vacunaciones efectuada en una población diezmada ya por la epidemia; suministrará un tanto por ciento de morbilidad relativamente mínimo, por haberse ya clasificado entre los más refractarios, y antes de toda vacunación, los individuos que no hayan sido ataca-

cados. Por otra parte, si se niega con rigor la vacunación a los individuos enfermos o debilitados, se cargarán más o menos riesgos al lado de los individuos no vacunados. Esto viene a significar que no pueden nunca suscribirse a ciertos comentarios de las estadísticas. A más de esto influyen mucho en su valor la autoridad y el sentido crítico de los observadores que las establecen.

Tales son, en definitiva, nuestros medios de apreciación acerca de la eficacia relativa de las distintas vacunas. Como se ve, ninguno hay que sea perfecto ni, sobre todo, que permita un juicio seguro y rápido. Esto explica las vacilaciones que se manifiestan aun acerca de la elección del mejor procedimiento.

2.ª Otras cualidades deseables

Las vacunas de uso corriente son de cómodo empleo: suelen ser expandidas en ampollas, y así se inyectan a pequeñas dosis. Su duración de conservación es de tres meses cuando menos.

Ninguna de ellas--sobre todo si se evita, como está recomendado, inocular a individuos enfermos o siquiera cansados--puede, según los hechos conocidos, suscitar accidentes un tanto peligrosos.

Localmente se observa, al cabo de tres a doce horas, una tumefacción inflamatoria más o menos dolorosa, muy dolorosa a veces, que desaparece en menos de dos días.

Como reacción general, nótase sobre todo una subida febril, efímera las más veces, pero que puede prolongarse por espacio de dos a tres días, con calofríos, cefalea, malestar, lassitud y todo el conjunto de desórdenes variados que acompañan a las infecciones pasajeras.

Al mismo tiempo, cuando menos después de la primera inyección, la inmunización pasa, según Wright, por un período llamado por él *fase negativa*, y durante el cual parece haber aumento de receptividad para la fiebre tifoidea.

En realidad, con los procedimientos de vacunación usuales son poco acentuados esos fenómenos; y en épo-

ca reciente hacía observar Bessan que de día en día van siendo más numerosas las publicaciones en que se relatan la ausencia o la significancia de la fase negativa. Apoyándose, por otra parte, en comprobaciones experimentales, este mismo autor llegaba hasta preguntarse si existe realmente la fase negativa. Parece, no obstante, que sería temerario recusar sobre este punto la autoridad de Wright, quien al mismo tiempo que preconizaba resueltamente la vacunación antitífica, creyó debía anticiparse a los demás en llamar la atención acerca del ligero y temporal aumento del riesgo inherente, según él, a la primera inoculación de la vacuna. Admitamos que, impulsado por laudable afán de lealtad, haya exagerado Wright la importancia de ese riesgo; pero puede ser también que esa importancia haya disminuido, en realidad, a consecuencia del perfeccionamiento de los métodos de preparación.

Es fácil concebir, teóricamente, que pueda tener, en este sentido, cierta influencia el procedimiento de preparación. Podemos preguntarnos, en efecto, si los fenómenos observados dependen sólo de la materia verdaderamente vacunante, o si son causados por algún constituyente accesorio, más o menos ofensivo, que ciertas técnicas podrían quitar al producto final sin, cosa esencial, comprometer su eficacia.

Verdad que algunos experimentadores, entre ellos R. Pfeiffer, estiman que los ligeros percances de intoxicación de que se trata son únicamente obra de la materia inmunizante misma; según ellos, la atenuación de las propiedades tóxicas no puede obtenerse sino a costa de una disminución correlativa de las propiedades vacunantes. Pero no es éste el parecer unánime, y Vincent ha hecho resaltar, como ventaja bien señalada de su método personal, la insignificancia de la toxicidad y la ausencia de la fase negativa aliadas a la mayor potencia de inmunización.

III—Los métodos de vacunaciones.

Los procedimientos de vacunación antitífica son bastante numerosos. Aunque inspirándose en un mismo prin-

cipio esencial, difieren en varios puntos, de los cuales indicaremos los principales. Conciernen éstos a la preparación de los cultivos que suministran la materia prima de la vacuna; después a la preparación de la vacuna misma, y, en fin, a su modo de administración.

1.ª *Materia prima de las vacunas.*

¿Puede toda muestra de bacilo tífico ser utilizada indistintamente para la preparación de la vacuna? Hay experimentadores que no dan grande importancia a esta cuestión, pero a otros les preocupa. Algunos escogen con preferencia muestras particularmente virulentas.

Acaso no tengan igual valor los procedimientos de cultivo. Independientemente de las razones de comodidad, el cultivo sobre gelosa se ha juzgado preferible al cultivo en caldo. También puede ofrecer interés la edad del cultivo; en general, se emplean cultivos recientes, de un día o dos.

Conviene, en fin, hacer observar que los experimentadores suelen tratar de hacer entrar, en la composición de una misma vacuna, un número bastante considerable de bases variadas de bacilos de Eberth. A esta mezcla añade Vincent bacilos paratíficos. Obtiénese así lo que se llama una *vacuna polivalente*. Nótese, de paso, que una vacuna preparada únicamente con bacilos tíficos puede suscitar accesoriamente la producción de aglutininas paratíficas.

A más de esto hay que tener en cuenta la cantidad de cuerpos microbianos sobre que habrá de efectuarse la preparación ulterior, cualquiera que sea. Varios modos de operar, no especiales de la vacuna tífica, permiten cubirla con suficiente aproximación. Así se preparan vacunas que corresponden a un número determinado de bacilos por centímetro cúbico. No hay para qué añadir que una misma proporción de bacilos puede representar valores vacunantes desiguales, de una marca a otra, según que el procedimiento de preparaciones respete más o menos la actividad del antígeno bacilar.

2.º Método de preparación de las vacunas.

A tres métodos principales corresponden los procedimientos de preparación, según que el bacilo obtenido se halle bajo forma de bacilos vivos, de bacilos muertos, o de extractos bacilares.

a) Vacunas vivas—Es poco dudoso, a priori, que el procedimiento más eficaz de inmunización sea la inoculación de bacilos tíficos vivos, procedimiento que evita en lo más posible, la infección tífica accidental. ¿No lleva dicha inoculación a conferir infecciones graves, acaso mortales? O, cuando menos, ¿no se corría riesgo de que cierto número de bacilos inyectados subsistieran en los vacunados, quienes pasarían, de este modo, como muchos tíficos curados, al estado de peligrosos portadores de gérmenes?

Sin embargo, varios experimentadores se atrevieron aún a intentar la prueba en el hombre: Besredka, por ejemplo, con la vacuna viva que indicaremos más lejos, ha inoculado hasta ahora, y sin perenne, a diez mil individuos, no sin haber experimentado antes en el chimpancé, el cual, desde el punto de vista de la fiebre tifoidea, es asimilable al hombre. Y preciso es decir que, hasta la fecha, los resultados han justificado por completo tan atrevidas tentativas.

Verdad es que los microbios inyectados eran bacilos tíficos más o menos modificados, aunque seguían vivos.

Ya por su lado ensayaba Castellani, desde hacía algunos años, una vacuna viva que había sufrido una hora de calefacción a 50º, temperatura que no mata al bacilo tífico y que no hace sino atenuarlo.

En fin, recientemente Ch. Nicolle, A. Comor y le Conseil, después de haber empleado primero inyecciones intravenosas de bacilos tíficos muertos por calefacción, y lavados, han inyectado por la misma vía, con iguales resultados, bacilos vivos, calentados sólo a 46º durante veinticinco minutos.

Es menester abrir un capítulo particular para otra vacuna antitífica viva, la de Besredka, a que hemos aludido ya: la *vacuna sensibilizada*. Esta vacuna ha sido empleada en el hombre como curativo y como preventivo. Se prepara según un método general que Besredka ha preconizado también para otras especies microbianas; consiste en sensibilizar los bacilos por medio de un contacto previo con la sensibilizadora contenida en un suero antitífico. Así cargados de sus sensibilizadores o anticeptores específicos, esos bacilos están preparados para sufrir, desde su introducción en el organismo, la destrucción por bacteriolisis y fagocitosis. Su efecto vacunante, muy rápido, comienza a manifestarse en veinticuatro horas.

3. *Bacilos muertos*.—De una manera general, si bien la materia viva sola es capaz de suministrar sustancias que desempeñen el papel de antígeno, no es necesario que éste, para ser activo, haya quedado vivo. Nada extraño hay en que se pueda vacunar con bacilos muertos.

Es muy sencillo esterilizar los bacilos por calefacción. Pero conviene, para la preparación de las vacunas, no exceder notablemente de las condiciones justas suficientes para la esterilización. Sabido es, en efecto, que todo antígeno pierde cada vez más sus propiedades características a medida que es más elevada la temperatura, o también, a temperatura igual, a medida que es más prolongado el tiempo de calefacción. Basta, para matar el bacilo tífico en suspensión en el agua, con mantenerlo media hora o una hora a 50° o 55°.

Añadamos que la riqueza del líquido en bacterias, así como su reacción y su concentración molecular, según reciente observación de Mudsén, no dejan de ejercer considerable influencia sobre los efectos de la calefacción.

Sabido es que en 1888 Chantemesse y Widal habían observado cierto grado de resistencia a la infección tífica en animales en que habían inyectado cultivos de bacilo de Eberth esterilizados en el autoclave.

Pero si bien la calefacción se ha convertido desde

entonces, en manos de Pfeiffer y de Kolle, y casi al mismo tiempo, de Wright, en un excelente método de la preparación de una vacuna tífica activa, ha sido menester para esto disminuir enormemente la temperatura de esterilización. Obtenida a 60°, o mejor aún, a temperaturas más bajas, a 55°, a 53°, dicha vacuna ha permitido realizar de una manera muy práctica la inmunidad; respecto a la fiebre tifoidea en el hombre, es una de las que hoy día se disputan la supremacía. De ese tipo es la vacuna actual de Chantemesse.

Cierto que Loeffler ha recomendado que se sometan los bacilos a la temperatura de 120° y aun de 150°; pero hay que tener en cuenta que aquí se trata de una calefacción *en seco*, y sabido es que los antígenos soportan en seco temperaturas que, en un medio húmedo, los alterarían profundamente. Por eso no hay que extrañar que el antígeno tífico, calentado a 120° en esas condiciones, haya podido suscitar, en los experimentos de Fredberger y Moreschi en los animales y en el hombre, una producción de anticuerpos tan abundante como la vacuna de Pfeiffer y Kolle, calentada a sólo 60°, pero en medio acuoso.

Una vez preparadas por calefacción las vacunas, se les suele añadir una ligera proporción de antiséptico débil, destinado a preservarlas de una contaminación accidental por algún microbio vulgar. Para esto se ha utilizado el lísol (Wright Leisham), el ácido fénico (Pfeiffer y Kolle).

Añadamos que se han preparado también vacunas matando los bacilos tíficos, no ya por el calor, sino por la adición de una sustancia antiséptica, tal como el éter (tipo primitivo de la vacuna de Vincent) o por la acción de los rayos ultravioleta.

a) Extractos de bacilos.—No se conoce la naturaleza exacta de la sustancia inmunizante a que debe su propiedad el bacilo tífico. ¿Es una nucleoproteína? ¿Es un lípido más o menos interesado en un complejo con materia proteica? ¿Es única, o múltiple? Acerca de este

antígeno, como acerca de los demás, es todavía profunda la ignorancia de la química.

Lo que se sabe, por haberlo probado la experiencia, es que esa sustancia está incluida en el interior del bacilo, pero que de ciertas maneras se la puede extraer de éste sin que pierda sus propiedades.

En la deficiencia actual de nuestros conocimientos, sería menester desconfiar de un procedimiento de extracción que impusiera al antígeno modificaciones sucesivas demasiado complejas en que su actividad corriera riesgo de desmigajarse, sin hablar de los temores de contaminación inherentes a ciertas manipulaciones.

Ha merecido esta crítica un método por el cual obtenía Wasserman vacuna bajo forma de extracto seco.

La simple autólisis por maceración ha sido utilizada por Conrad, por Bassenge y Mayer. Estos últimos, fundándose en experimentos de Brieger, sometían a una viva agitación, durante tres días, una emulsión de bacilos vivos en agua destilada. El filtrado de esta emulsión se ha empleado como vacuna. Se ha notado en él la ventaja de no ser tóxico; pero en cambio se le ha atribuido el ser débilmente inmunizante, lo cual parece explicarse por su escasez de endotoxinas.

La vacuna actual de Vincent es también un autolizado de bacilos vivos; pertenece pues a la misma categoría que el precedente; no obstante, "ese autolizado merece con toda justicia, dice Besredka, ser designado con el nombre de vacuna de Vincent, pues a las investigaciones de este sabio debe su notoriedad y el haber sido proclamado 'la mejor de las vacunas del hombre.'" Desde luego el empleo del éter en su composición le confiere una fisonomía particular. Valga lo que valiere la objeción hecha a la vacuna de Bassenge y Mayer, no es valedera para la vacuna de Vincent, pues su eficacia ha sido demostrada brillantemente por las estadísticas militares, después de haber sido sometida a prueba por su autor en investigaciones experimentales adecuadas.

Por otra parte, se ha realizado la autólisis en bacilos

muertos previamente: Shiga y Netter han propuesto como vacuna el filtrado de una emulsión de bacilos tíficos calentados a 60°, y abandonados después a 37° durante tres días.

Mae Fayden y Rowland trituraban cultivos previamente congelados por el aire líquido, y luego lo filtraban; el filtrado representaba la vacuna.

IV—Modos de administrar las vacunas.

Las distintas vacunas han sido administradas según varios modos, referentes a las vías de introducción y a la repetición de las dosis.

En cuanto a las cantidades inyectadas en totalidad, son diferentes también; pero esto se concibe, pues las distintas vacunas pueden poseer, a dosis iguales, desigual actividad.

a) Vías de introducción—La mayor parte de las vacunas tíficas están destinadas a ser inyectadas por la vía hipodérmica. No obstante ya hemos visto que ciertos autores han empleado la vía intravenosa.

De una manera general, los antígenos pierden sus cualidades específicas en la travesía digestiva; y si conservan a veces alguna fracción, queda ésta mal determinada; así pues no recomendamos la vía bucal.

En cambio, varios antígenos manifiestan un poder inmunizante cuando son inyectados en el recto, en cantidad suficiente; respecto del antígeno tífico está probado esto por los experimentos de Courmont y Rochaix en varios animales, y confirmados por experimentos clínicos en que bacilos muertos por calefacción, e introducidos luego por vía rectal, han manifestado propiedades curativas. Aplicado a título profiláctico en el hombre, este método daría sin duda resultados satisfactorios, pero sería poco práctico en la mayoría de los casos.

b) Repetición de las inyecciones—La mayor parte de los autores recomiendan que la vacuna tífica sea inoculada varias veces. Wright, Vincent, Chantemesse preconizan cuatro inyecciones sucesivas en dosis crecien-

tes, separadas (salvo el caso en que una afección intercurrente obligara a suspender la medicación) por intervalos de ocho días, o de quince a lo sumo. Tienen su razón de ser estos intervalos: se considera, en general, que son necesarios unos ochos días para que los procesos, sujetos a una inyección de antígeno, lleguen sensiblemente a su estado agudo.

Cierto que al cabo de ese mismo tiempo habría que comenzar a temer fenómenos de anafilaxis; pero con el antígeno tífico, y a dosis vacunantes, no parece que haya que temer esos fenómenos.

V—*Vacunoterapia curativa.*

La vacunoterapia curativa, ó mejor aún, bacterioterapia, consiste en emplear la vacuna específica contra la tifoidea en plena evolución.

No hay para qué recordar que Wright es el promotor de la vacunoterapia curativa como método general; pero en un principio las reservaba a las afecciones localizadas, tales como los furúnculos, hasta la condenaba teóricamente como ilógica en las infecciones generalizadas, tales como la fiebre tifoidea, en que ya se hallan en circulación sobrados microbios, sobrada sustancia antigénica.

Sin embargo, la vacunoterapia curativa ha entrado en la práctica, y Wright mismo, en presencia de ciertos hechos, ha modificado la intransigencia de su opinión primera basada únicamente en el razonamiento.

En lo que concierne a la fiebre tifoidea, los resultados del método parecen satisfactorios. Netter, con la colaboración de Philbert, Cathala y Durand, los ha resumido recientemente de una manera muy completa en un trabajo que comprende más de 1,300 casos, tratados por cuarenta observadores.

El número de defunciones (5 por 100) y el de recaídas (7½ por 100), así como la gravedad de los síntomas, han sido menores que en series comparativas en que no se empleó la vacuna tífica.

Las estadísticas más interesantes son las que comprenden a la vez un gran número de casos y han permitido la comparación con una serie de enfermos no tratados por la vacuna.

MEANKINS y FOSTER	Con vacuna	Sin vacuna
Número de casos.....	41	
Defunciones por 100.....	22,4	13
Recaídas por 100.....	22,4	40
Complicaciones por 100.....	5	40
Días de fiebre.....	28	37

ARDIN+DELTEIL, M. RAYNAUD Y NEGRE

Vacuna sensibilizada.

Número de casos.....	48	17,9
Defunciones por 100.....	2,1	8,4
Recaídas.....	4,1	9,7
Días de fiebre.....	26,4	32,7

PETROVITCH

Número de casos.....	460	320,8
Defunciones.....	3,2	16,8

«Los médicos que hacen uso de la vacuna antitífica en el tratamiento de las fiebres tifoideas, no sólo señalan la disminución de la letalidad y la mayor escasez de recaídas, sino insisten también acerca de las modificaciones del estado general, la rápida desaparición del estado tífico, el reducido número de complicaciones y la disminución de la duración del período febril.» (Netter).

Las vacunas utilizadas por los diferentes observadores habían sido obtenidas de muy distintas maneras: cultivos esterilizados por el calor, bacilos esterilizados por el éter, bacilos vivos y atenuados por el calor, bacilos vivos sensibilizados, etc. etc.; eran estos unas veces monovalentes, otras veces polivalentes, como el de Vincent. Todas estas vacunas, preparadas convenientemente, son eficaces. ¿Cuál es la mejor? Hoy por hoy es difícil contestar a esta pregunta. Netter y sus colaboradores, que han utilizado con éxito la vacuna viva sensibilizada de

Besredka, no por eso dejan de opinar que la vacuna calentada a 52° o a 55°, y la vacuna polivalente (Vincent), tienen poco más o menos la misma eficacia.

¿Qué dosis inicial conviene emplear? También acerca de esto ha sido muy variada la práctica de los observadores: hasta oscila entre 4,000 y 2,000 millones.

¿Cuándo hay que renovar la inyección? Algunos se contentan con una inyección única, cuyos efectos aparecen en la curva térmica el cuarto o quinto día; o si renuevan las inyecciones, no lo hacen sino al cabo de ocho o diez días. Otros inyectan sistemáticamente cada cuatro días, o cada tres días; otros efectúan una inyección diaria por espacio de tres o cuatro días, o dos inyecciones el primer día y una el día siguiente. Unos inyectan 2,000 millones cada vez; otros proceden por dosis crecientes, hasta 3,000 millones; otros, en fin, preconizan las dosis decrecientes. ¿Qué conducta hay que adoptar? Resulta bastante embarazosa la respuesta. No obstante, si se considera que diferentes modos de operar han dado buenos resultados, se llega a deducir que la cuestión de dosis, al menos en límites bastante amplios, no tiene capital importancia. Y no hay para qué extrañar mucho esto, pues en general las reacciones producidas por los antígenos, tales como las vacunas, distan mucho de tener estrecha proporcionalidad con las cantidades de antígeno introducidas.

Chantemesse es partidario de las dosis relativamente débiles. La vacuna que él prepara como curativo es una vacuna diluída que contiene, por centímetro cúbico, sólo 60 millones de bacilos, y preconiza así su modo de emplearlo.

En primer lugar recomienda particularmente que se haga uso de ella tan pronto como se manifiesta la enfermedad. Sin embargo juzga prudente la previa comprobación, por el suerodiagnóstico, de la realidad de la infección tífica; pues, dice él, si bien la vacunoterapia es útil en la fiebre tifoidea, es francamente mala en la fiebre tuberculosa. Añade que no puede esperarse de ella ac-

ción alguna sobre las complicaciones debidas a microbios que no sean del bacilo de Éberth.

Se comenzará por inyectar 1 c. c. (por consiguiente, 60 millones de bacilos); cinco días después se inyectará medio centímetro cúbico, y en fin, otros cinco días después, si no es completa la defervescencia, un cuarto de centímetro cúbico. Para los niños, reducir la dosis en proporción del peso del cuerpo, con relación al peso del adulto.

En las formas muy graves o tratadas tardíamente, las dosis inyectadas serán una cuarta parte o una tercera parte más débiles que en las dotienterías incipientes. Si hay amenaza de perforación intestinal, abstenerse.

No están contraindicados los baños fríos: muy al contrario.

Del examen de observaciones llevado a cabo por Netter y sus colaboradores, parece resultar que los autores más recientes tienden, en su mayoría, a emplear una medicación más intensiva, con dosis de 500, y más amenudo de 1,000 millones, rara vez más, así para las vacunas esterilizadas por el calor como lo que preconiza Chantemesse, como para las vacunas vivas sensibilizadas por el procedimiento de Besredka. Efectúan inyecciones no sólo relativamente copiosas, sino, además, repetidas: unas veces cada ocho días (Meakins); cada tres o cuatro días (Ardin Deltei); diariamente por espacio de cuatro días (Boinet), o por espacio de tres días (Netter).

Retengamos, para fijar las ideas, dos fórmulas que corresponden, en suma, a la práctica de los que, en la actualidad, preconizan dosis relativamente elevadas.

O bien 1,000 millones con tres o cuatro días de intervalo, o bien 1,000 millones cada día, durante tres o cuatro días.

La inyección va seguida de una reacción local (enrojecimiento, tumefacción, dolor) mínima, en general, con ligera elevación de la temperatura.

Es de regla que provoque notable aumento del volumen del bazo, que en dos individuos parece haber pro-

vocado una rotura mortal del órgano. Aunque en general no tiene consecuencia desastrosa, es menester ser circunspecto cuando se trata de tíficos cuyo hazo está ya muy hipertrofiado.

Se le han podido atribuir a la medicación ciertos percances de hemorragia y de perforación intestinal, motivo por el cual aconseja Chantemesse, como ya hemos visto, no inyectar sino dosis muy mínimas en los casos graves o avanzados.

En cuanto a la acción favorable sobre los síntomas y sobre la evolución de la fiebre tifoidea, ya la hemos anotado; la mayoría de los autores concuerdan en afirmar que es manifiesta.

Añadamos que J. Courmont y Rochaix, quienes han utilizado la administración de cultivos muertos (una lavativa diaria de 100 c.c. hasta que se efectúe la defervescencia), hacen resaltar la inocuidad de este método, cuyos resultados han sido alentadores.

(De la *Tribuna Médica* de Santiago de Chile)

- 0 -

Variedades

Valor nutritivo de la leche cruda e influencia del azúcar sobre el desarrollo—Algunos médicos consideran todavía la leche cruda como el alimento ideal para el niño, y creen que el calentamiento le hace perder sus cualidades alimenticias. El doctor Variot, primero, y luego el doctor Lorenz Monod, han practicado una serie de experimentos en niños de pecho, empleando leche cruda de excelente calidad, y han llegado a estas conclusiones:

La leche de vaca, cruda, natural, no es el alimento ideal para los niños en lactancia.

La leche cruda, pura, se asimila menos que la leche calentada, cuya caseína ha sido modificada profundamente por el calor. La adición de azúcar a la leche cruda pura o mezclada con agua ha estimulado el crecimiento y aumentado el peso en niños que se veían estacionarios desde hacía algunas sema-

nas; la asimilación era, pues, mucho más rápida, lo que viene a confirmar la opinión de Chauveau: «La glucosa es para el animal convenientemente nutrido el combustible preferido, no solamente en el ejercicio, sino en el reposo.» ¿Favorece el azúcar la digestibilidad y la quimificación de los principios proteicos, grasos, etc., de la leche, y, por consiguiente, la absorción? Es posible, pero en todo caso los análisis indican una absorción tan satisfactoria, según los citados médicos, como la que se obtiene con las leches esterilizadas por el calor.

En los niños en quienes se ha prolongado el uso de la leche cruda, pura, se han observado signos evidentes de raquitismo prematuro. Estos estudios demuestran la bondad de la leche esterilizada por el calor y adicionada de azúcar, y la necesidad de emplear el azúcar en la alimentación de los niños, especialmente en aquellos cuya edad no alcanza a seis meses.

Cuando se quiera emplear leche pura, cruda, debe adicionársele de agua y de azúcar de leche.

Cantidad de suero necesaria para una reacción de Wassermann—Como es a veces muy difícil obtener por la sangría una cantidad de suero suficiente para practicar la reacción de fijación por el procedimiento clásico, es decir, dosis relativamente altas de suero, el doctor F. Duhot ha elaborado una técnica que permite obtener resultados iguales a los del método ordinario, y que no exige sino cantidades mínimas de suero.

El autor recoge diez gotas de sangre obtenidas por picaduras del dedo, en cuatro o cinco centímetros cúbicos de agua fisiológica; se centrifuga la sangre así diluida, y el líquido decantado se emplea como anticuerpo en la reacción de fijación, en la dosis de medio centímetro cúbico; el antígeno se emplea en la dosis constante de 0. c. c. 05. Practicada en estas condiciones, la reacción de fijación ha dado resultados acordes con el método ordinario en un 41 por 100; superiores, en 28 por 100, e inferiores, en 30 por 100. Se han obtenido con este nuevo procedimiento las mismas reacciones positivas que con el método clásico.

Acción de la compresión ocular sobre el hípo—La compresión ocular da lugar en algunas personas a síntomas que se estudian hoy con el nombre de reflejo oculocardíaco, y que se

refieren principalmente a la circulación. Pero esta acción parece más extensa, y el doctor Loeper y la señorita Weil señalan, en particular, la que se produce sobre ciertas manifestaciones respiratorias de forma asmática. En tres órdenes de fenómenos se han observado los resultados más notables: el bostezo, el estornudo simple o de repetición y, sobre todo, el hipo.

Cuando se comprimen ambos ojos de una persona que bosteza, se puede suspender el bostezo, y por la misma compresión se logra prevenir un estornudo o una serie de estornudos. En casos observados por los doctores Aine y Auburg, y otros, se ha podido detener el hipo casi instantáneamente por la compresión ocular en algunas personas que tenían hipos casi incoercibles. La explicación de estos hechos se halla probablemente en la acción de la compresión sobre el centro bulbar; este fenómeno puede compararse al que determina Bonnier por la cauterización de la mucosa pituitaria y del trigemino nasal.

Necrología

En prensa ya este número de la *Revista*, llegó por cable la dolorosa noticia de la muerte del eminente colombiano doctor JUAN E. MANRIQUE, acaecida el 14 de octubre en San Sebastián (España), adonde se había trasladado de París a causa de su delicada salud. Ha perdido Colombia uno de sus más ilustres hijos, que con tanto desinterés la amó y la sirvió. La Nación toda, y especialmente el Cuerpo médico, han lamentado esta inmensa pérdida para las ciencias y para la sociedad.

La Academia Nacional de Medicina y la Sociedad de Cirugía, corporaciones de que fue ilustre miembro y que él presidió hace pocos años, han dictado acuerdos por medio de los cuales se honra la memoria de este sabio médico y cirujano, cuya desaparición ha

sido un verdadero duelo nacional. Uno de los próximos números de esta *Revista* se destinará, por disposición de la Academia, a honrar la memoria del doctor MANRIQUE. Entre tanto apenas podemos dejar consignado en esta página el inmenso dolor que nos ha causado la desaparición del sabio, del patriota y del amigo noble y generoso, siempre dispuesto a hacer el bien y a honrar a la Patria.

Enviarnos nuestro sentido pésame a la señora viuda de MANRIQUE, a todos sus hermanos, y muy especialmente a nuestro muy estimado colega doctor Julio Manrique.

Tenemos también que registrar con honda pena la muerte del señor doctor MANUEL ANTONIO ANGEL, médico distinguido que prestó muy importantes servicios no solamente en el ejercicio de la profesión y en la enseñanza de la medicina, sino como patriota, pues el doctor ANGEL dedicó su ciencia y su capital al progreso de la agricultura en nuestro país.

Perteneció el doctor ANGEL a aquel grupo de ilustres y generosos médicos que organizaron la Escuela de Medicina de Bogotá, que se transformó luego en la Facultad que hoy tenemos.

En esa Escuela prestó el doctor ANGEL, por muchos años y gratuitamente, sus servicios como Profesor de Patología interna. La sociedad ha lamentado justamente la muerte de este meritorio ciudadano, cuyos esfuerzos por el bien del país no decayeron ni en los últimos años de su larga vida.
