

taminas indispensables para el completo desarrollo del organismo humano.

Hemos querido, a propósito de la materia médica de nuestra Flora Colombiana, hacer un estudio sobre la manera como se puede combatir el beriberi, tan común en nuestro litoral y que tantos brazos e inteligencias le resta a nuestra escasa población.

## TUBERCULOSIS

### LA TEORÍA DE FERRÁN Y LA ETIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

Conferencia leída en la Escuela de Veterinaria de Montevideo, por el doctor ANGEL MARÍA OYUELA, Director del Instituto de Bacteriología, Profesor de Enfermedades contagiosas, en la Escuela de Veterinaria de Montevideo, Miembro corresponsal de la Sociedad de Estudios Científicos sobre la Tuberculosis, de París.

La concepción de la inmutabilidad del bacilo ácidorre-sistente de Koch, su rol exclusivo en la etiología de la tuberculosis y la idea de que el tubérculo constituye la base anatomopatológica de la enfermedad, se han arraigado de tal modo en la imaginación de la mayoría de los experimentadores y de los clínicos, que hasta hace muy poco tiempo marcó de una manera casi absoluta la vía clásica hacia la cual todos éramos empujados en la vana persecución de la solución de este problema y hacia la cual se dirigen las miradas ansiosas de la humanidad que sufre.

Y bien; el clasicismo esta vez ha fallado y no ha conducido sino a una desastrosa esterilidad práctica y a una desorientación absoluta en la lucha contra este temible flagelo.

Una serie de observaciones aisladas demostraban, sin embargo, que había otras rutas abiertas al genio investigador, que nos conducirán más pronto al esclarecimiento de este misterio. Y fue Ferrán quien tuvo la genial idea de interpretar debidamente estas observaciones y deducir de ellas la evolución de la tuberculosis, demostrando las causas verdaderas de esta enfermedad.

La teoría de Ferrán, aunque data de muchos años, es tan poco conocida y sobre todo tan mal apreciada, que causa pena ver cómo en los textos clásicos el nombre de su autor se cita muy poco o nada, y cuando lo hacen es más bien a título de curiosidad, sin tomarse el trabajo de considerar ni comentar tan importante cuestión. Es verdad que en ciencia biológica la base la constituye la especificidad, y que ésta no acepta que un tipo microbiano determinado pueda transformarse en otro, *al parecer* distinto;

pero si bien esta noción fundamental parece atacada en su esencia, no es menos cierto que los trabajos y estudios de la escuela evolucionista de Hugo de Vries han venido a modificar en cierta medida el concepto de la especificidad estricta de forma y caracteres biológicos. Y es esta interpretación errónea de la especificidad, creo, la razón por la cual los clínicos se resisten a reconocer la importancia debida a los trabajos de Ferrán.

## I

Desde el año de 1882 en que Roberto Koch descubría el bacilo que lleva su nombre, la gran mayoría de los investigadores ha permanecido en materia de tuberculosis encerrada en un clasicismo estéril y perjudicial a los progresos de todas las ramas de la ciencia. Se diría que han sufrido una ofuscación, no queriendo ver o interpretar hechos que hubieran podido evitar tantos esfuerzos inútiles, sobretodo en lo relacionado con la etiología y la profilaxis de esta enfermedad.

La relativa facilidad de aislamiento y cultivo del bacilo de Koch, la presencia *casí* constante de éste en el seno de las lesiones específicas, han fijado de tal manera la atención en él, considerándolo como una especie única con caracteres invariables de morfología y reacciones colorantes (ácidorresistencia), salvo pequeñas modificaciones relacionadas con la adaptación del bacilo a las diversas especies animales, clasificándolo en varios tipos (humano, bovino, de Friedman, aviario, pisciario, etc.), diferencias éstas que oscilan al rededor de la virulencia del germen y de la temperatura óptima de cultivo, pero con un carácter fijo en todos los tipos y que constituye la base de la especificidad del bacilo: la ácidorresistencia. Sin embargo, y como veremos más adelante, la ácidorresistencia no es una característica específica, pues son muchos los bacilos no tuberculosos ácidorresistentes, así como existen muchas variedades genuinamente tuberculosas y que no poseen esa ácidorresistencia tan clásica.

En la experimentación se emplean, ya sean los cultivos puros sobre medios artificiales, ya sean los productos virulentos, considerando en el primer caso que los cultivos representan la totalidad del virus; en el segundo caso, y para evitar el trabajo de aislamiento, se inocular el material virulento en la seguridad o en la creencia que en éste no existe otra cosa que el bacilo de Koch clásico. Es de una observación corriente que operando de esta manera se registran diferencias notables en cuanto al resultado obtenido; las inoculaciones de cultivo a dosis mínima no producen los mismos efectos que la inoculación de material virulento:

este último da lugar a una evolución más típica, más de acuerdo con la sintomatología clínica, a pesar de que una inoculación de cultivo contiene siempre un número de bacilos miles de veces superior al que puede estar contenido en una lesión tuberculosa cualquiera.

Desde 1897 el doctor Jaime Ferrán (de Barcelona) viene sosteniendo la tesis de que el bacilo de Koch clásico es una forma adquirida en el organismo como consecuencia de un proceso químico, de un trabajo de adaptación a las condiciones de lucha que le opone el organismo invadido por el germen original, que sería, según Ferrán, un saprófito, no ácidorresistente, de fácil cultivo (bacteria  $\alpha$ ), el cual se transformaría más tarde, siempre siguiendo la ley de la evolución y de adaptación, en una bacteria de difícil cultivo, granulosa (bacteria  $\beta$ ), que representa el estado intermedio entre el bacilo original y el bacilo de Koch (bacteria  $\lambda$ ), obteniéndose como última etapa de transformación el bacilo clásico de la tuberculosis (curva ascendente del ciclo evolutivo).

Ferrán pretende, además, que como cada forma bacilar da lugar a manifestaciones particulares, de ahí las diferentes modalidades de síntomas de la enfermedad, según que cada estado del germen en transformación posea más o menos virulencia o toxicidad: las primeras formas bacterianas (bacteria  $\alpha$ ) producirían en los casos de escasa virulencia los síntomas vagos u oscuros del período silencioso que precede a la tuberculosis franca, *período pretuberculoso*, dando al individuo atacado esa facies particular de los llamados erróneamente candidatos o predispuestos; y las formas virulentas o hipertóxicas darían lugar, según la virulencia, a las tifo-bacilosis de Landouzy, o formas galopantes no foli-culares, tuberculosis inflamatorias, reumatismo de Poncet, etc.

La bacteria  $\gamma$  o bacilo de Koch, último estado y por consiguiente el más notable de la transformación, sería el causante de la enfermedad crónica de tuberculosa marcha lenta.

Todo el que haya experimentado con tuberculosis, habrá notado que una inyección de bacilos de Koch por cualquier vía y a dosis adecuadas, produce una evolución lenta, crónica, siempre que las condiciones fisiológicas del animal inoculado encuadren dentro de la normalidad. Otro de los argumentos en que se apoya la teoría de Ferrán es la posible transformación del bacilo de Koch en otros que representan formas de las cuales deriva, es decir, formas atávicas o reversibles no ácidorresistentes y de fácil cultivo (bacterias  $\delta$  y  $\epsilon$ ), o sea la curva descendente que cierra el ciclo evolutivo del bacilo.

Esta reversibilidad puede hacerse de una vez, en un salto o en dos veces, conservando en la primera un poco de la ácidorresistencia.

Esta teoría, que podría interpretarse *a priori* como una concepción puramente idealista, es perfectamente razonable y aceptable, por cuanto son muchos los ejemplos de transformación de un saprófito en patógeno específico por un proceso de adaptación: el *bacterium Chauvei*, agente causal del carbunco sintomático o mancha de los bovinos, es un vidrión butírico adaptado al órgano bovino; los mismos tipos bacilares tuberculosos son transformables entre sí por adaptación a las diferentes especies animales.

¿Qué mejor ejemplo aún, que los cultivos homogéneos de Arloing (1898)? Courmont, en una comunicación al séptimo Congreso Internacional de Tuberculosis de Roma, en 1912, decía:

*«La transformation de cultures homogènes du bacille de Koch, outre son importance pratique, jette un jour tout particulier sur la question du saprophytisme du bacille de Koch.»*

¿Los bacilos pseudotuberculosos no representan acaso una forma de transición entre este saprofitismo y el bacilo clásico de Koch?

Además, el bacilo de Koch no siempre se presenta bajo el mismo aspecto. Much (de Marbourg), en 1907, puso en evidencia por medio de la coloración de Gram, ciertas formas microbianas de origen tuberculoso no colorables con el método de Ziehl, bastoncitos y granulaciones aisladas o en cadena.

Weil (1) confirma plenamente estas observaciones y clasifica los diferentes aspectos del bacilo:

- a) Bacilos homogéneos, regularmente teñidos.
- b) Bacilos que no son todavía granulosos, irregularmente teñidos.
- c) Bacilos con zonas claras y coloreadas alternadas, forma segmentada.
- d) Bacilos con gruesos gránulos bien teñidos, dentro de una sustancia ligeramente coloreada, que muestra el contorno del bacilo, forma o tipo paramoniliforme de Piéry y Mandoul.
- e) Bacilos granulosos, formados de granulaciones en cadena sin estar rodeados de ninguna sustancia de sostén.

Para Ferrán, las granulaciones de Much son las bacterias  $\beta$  (granulaciones teñidas de violeta), en tanto que Much las considera, no como productos de degeneración o

(1) M. P. Weil. «Les granula de Much. B. S. Etud. Scientif: sur Tub. Número 1.» Enero 1913. Página 214.

fragmentación del bacilo, sino como formas derivadas de éste.

Ya Strauss (1), en 1895, había hecho la constatación siguiente:

«Cuando se examina un cultivo viejo de tuberculosis, humano o aviario, se pueden encontrar, además de algunos bacilos más o menos vacuolados, *détritus formés de points arrondis* que fijan enérgicamente la materia colorante. Cuando se siembra este cultivo en medios apropiados, se obtienen cultivos jóvenes típicos. Es probable, agrega Strauss, que el desarrollo se hace a expensas de este *détritus*, de estos granos que representan la forma más resistente del bacilo.»

Estas granulaciones pueden ser obtenidas experimentalmente: inoculando en el peritoneo del cobayo bacilos tuberculosos con una emulsión de sustancia cerebral que posee una acción lítica sobre el bacilo, se observa a la tercera hora que los bacilos se vuelven granulados y a la cuarta hora sólo se ven pequeñas granulaciones aisladas o en cadena. (Exp. de Much).

Fontes (2), del Brasil, considera estos corpúsculos cromófilos como exósporos poco resistentes, comparables a los conidios de los hongos.

Este autor filtra pus caseoso diluído en agua, por una bujía Berkefeld que no deja pasar el vibrión colérico ni al bacilo del cólera aviario.

El filtrado inoculado al cobayo no produce chancro; solamente un endurecimiento e hipertrofia de los ganglios inguinales. Sacrificado el animal, se ve *el bazo aumentado de volumen*; no encierra ningún bacilo sino granulaciones en los leucocitos. De este bazo se inocula otro cobayo que es sacrificado *cinco meses* después; este animal no presenta tuberculosis ganglionar, pero sí lesiones pulmonares *con numerosos bacilos*.

Este experimento encierra, a mi juicio, la demostración palpable de la existencia de una forma microbiana no bacilar, de origen tuberculoso, capaz de transformarse por adaptación al medio orgánico en el bacilo de Koch, puesto que el cobayo inoculado con el filtrado, capaz de tuberculizar con su bazo otros animales de experimento, es un animal tuberculoso, no obstante no encerrar ningún bacilo ácido-resistente ni lesiones clásicas. Esto corrobora o justifica la concepción de Ferrán.

(1) J. Strauss. «La tuberculose et son bacille.» París 1895, páginas 169 y 170.

(2) «Memoria do Inst. Oswaldo Cruz,» 1910. Números 1 y 2, páginas 186 y 204.

Por otra parte, nos muestra que para emitir un juicio sobre el resultado de una inoculación diagnóstica, no debemos basarnos en la existencia de las lesiones del solo tipo Koch, ni apresurarnos a sacrificar los animales inoculados, ni a abandonar los que ya han reaccionado en tres semanas o un mes como es costumbre, pues la evolución transformada del bacilo no se opera siempre en un tiempo tan corto; la propiedad de adaptación es una cualidad individual y por consiguiente variada según el germen inoculado y según las condiciones del terreno en el cual se opera esta adaptación.

En sus experimentos sobre la virulencia del pus tuberculoso antes y después de filtración, Philibert (1) encuentra en algunos cobayos inoculados con el pus filtrado, *el aumento del volumen del bazo*, hipertrofia de los corpúsculos de Malpighi y granulaciones colorables con el método Fontes; y, cosa extraña: el autor no atribuye ninguna importancia ni a las granulaciones ni a la hipertrofia del bazo. Lo que habría que saber es si estos bazos, inoculados a otros cobayos, no habrían reproducido la tuberculosis (experimentos de Fontes), lo que podría demostrar que las granulaciones son formas de evolución del virus tuberculoso.

Levy Bruhl y Armand Delille (2) en sus estudios sobre la bacilemia tuberculosa, han puesto de manifiesto que sangre bacilar debidamente controlada con el Ziehl y el Much II, inoculada al cobayo provoca la muerte sin lesiones tuberculosas, lo que quiere decir que éstas no se han establecido por falta de tiempo para ello. Hay, según el momento del examen: lesiones sin bacilos y bacilos sin lesiones.

## II

Es indudable que la etiología de la tuberculosis no es tan sencilla como se cree: existe sin duda alguna algo más que el bacilo que todos conocemos, capaz de reproducir esta enfermedad y dotado por consiguiente de caracteres tan específicos como el bacilo clásico de Koch.

Pied (3) en una comunicación reciente a la Sociedad de Patología Comparada, de París, relata una epidemia en gallináceos y describe una forma fulminante en algunos casos: 20 animales magníficos, gordos, que sin haber presentado ningún síntoma morboso, caen durante la noche

(1) A. Philibert. «*Bullet. Soc. Etudes Scient: sur la Tuberculose.*» Número 1. Enero 1913, página 191.

(2) «*Bulletin S. Etudes Scientif: sur la Tub.*» Número 2. Abril 1913, página 19.

(3) «*Revue de Path. Comparée.*» Febrero 1918, página 10.

del palo donde duermen bruscamente fulminados. A la autopsia se encuentran adenopatías cervicales, pericarditis, ascitis sanguinolenta y lesiones hepáticas sin repercusión ganglionar.

En la misma localidad, en seis perdices cazadas expreso para continuar estas investigaciones, se demostraron las mismas lesiones en el primer período. En todas las lesiones había bacilos tuberculosos ácidosresistentes.

Estas formas clínicas, verdaderamente sorprendentes porque salen de lo clásico, no pueden a mi juicio ser atribuidas solamente al bacilo de Koch, pues ninguna inoculación experimental es capaz de reproducirlas. Debemos admitir, desde luego, la existencia de una variedad de hipertóxica, pues la muerte de estos animales no puede interpretarse de otra manera. Es posible que al lado de los bacilos ácidosresistentes se encuentren las bacterias  $\alpha$  o  $\beta$  de Ferrán, que adquieren en un momento dado cualidades tóxicas elevadas, pues esta muerte repentina se debe a una intoxicación. Las bacterias causantes no se vieron porque las preparaciones examinadas con el Ziehl no ponen en evidencia nada más que aquellas dotadas de ácidosresistencia.

Si fueran únicamente bacilos de Koch, la enfermedad hubiera seguido su marcha clásica, regular; o de otro modo, habría que aceptar la aparición repentina de una virulencia o de una toxina virulenta, cosas que no concuerdan con lo que se sabe sobre el bacilo de Koch (virulencia y poder toxinógeno casi invariable).

En nuestras investigaciones hemos podido obtener una forma regresiva, mutación o transformación brusca del bacilo de Koch, que si bien no presenta un descubrimiento, por cuanto ha sido observado por otros experimentadores (Auclair, Courmont, Zupnick, etc.), nos mueve a publicar nuestros resultados en vista de la poca aceptación o de la resistencia que encuentra todo lo que sale de este clasicismo absurdo, en la esperanza de contribuir al problema tan difícil de la biología del bacilo, y porque creo que de ella se obtendrán útiles explicaciones, que hasta la fecha, y a pesar de todo cuanto se ha hecho y adelantado, no por eso dejan de permanecer aún en el misterio de la hipótesis.

En una larga serie de cultivos en caldo glicerinado, preparados con objeto de obtener tuberculina, noté en uno de los recipientes y después de veinte días de cultivo, un enturbamiento homogéneo del líquido. Aunque ya había observado este caso, sin atribuirle mayor importancia, o mejor dicho, atribuyéndolo a una contaminación accidental del cultivo, me resolví a estudiarlo, inspirado en los trabajos de Ferrán.

El bacilo cultivado pertenece a un tipo especial, aislado de un equino y clasificado en la colección del Instituto Pas-

teur de París, con el nombre de *bacilo equino*. Los cultivos sucesivos en medios artificiales durante muchos años (más de diez), han producido un descenso tal de la virulencia, que inoculado en la vena del caballo a la enorme dosis de 50 miligramos de bacilos recogidos sobre papa emulsionados en 250 centímetros cúbicos de suero fisiológico, no provoca en el organismo otra reacción que una pequeña elevación de temperatura de algunos décimos de grado para volver a su estado normal al sexto día. Una yegua de veinte años, inoculada con 100 miligramos de bacilos en la vena y sacrificada cuatro meses después, no presenta ninguna lesión aparente.

Estos experimentos fueron efectuados en 1909, y este mismo bacilo, traído personalmente por mí, ha sido conservado en mi Instituto durante seis años sin pasar por ningún animal, cultivado en papa glicerínada.

Es posible que este saprofitismo forzado haya influido sobre los caracteres íntimos de la célula microbiana, provocando una orientación particular hacia el transformismo o mutacionismo regresivo.

El enturbiamiento era producido por un bacilo de morfología idéntica a la del bacilo de Koch, granuloso como él pero no ácidorresistente. Trasplantado a un nuevo medio produce un cultivo homogéneo sin velo en la superficie. Los bacilos se muestran agrupados en su mayoría en pequeños paquetes de 6, 8 o 10, o aislados en V. o T. como el bacilo diftérico.

Gram positivo y tiñendo con los diversos colorantes simples, especialmente con la fucsina acuosa revelan la existencia de pequeñas granulaciones fuertemente coloreadas sobre todo en los dos extremos, tal como se observa en los bacilos tuberculosos tipo corto, como el bacilo bovino, con una zona más clara en el centro. Se pueden encontrar bacilos con un solo gránulo y la otra extremidad en punta (aspecto que recuerda los b. pseudodiftéricos o el bacilo de Preisz Nocard).

Estos gránulos bacilares pueden ponerse de relieve con la coloración de Neisser empleada con el bacilo diftérico, los gránulos aparecen en azul oscuro y el cuerpo en castaño claro.

Este bacilo sufre dentro del mismo cultivo variaciones o fluctuaciones alrededor de un mismo tipo: los bacilos después de veinte días o un mes tienen una tendencia a la transformación granulosa, se ve entonces el cultivo constituido por cocos y algunas formas de evolución gruesas o filamentosas, al mismo tiempo que se forma en el fondo del



recipiente un depósito de consistencia mucilaginosa, difícil de emulsionar.

*En caldo simple*, los mismos caracteres, pero la transformación en gránulos es más rápida y más constante que en medios glicerinados.

*En gelosa peptonada simple o glicerinada*, los cultivos aparecen, a partir del segundo día: colonias pequeñas transparentes, anacaradas. Sembrando en estría produce un cultivo lustroso, húmedo con la misma iridación.

Al microscopio: bacilos más pequeños que en medios líquidos; el paso al estado granular se opera en pocos días, una semana más o menos y la aptitud a tomar el Gram parece disminuir. En efecto, en cultivos de uno a dos meses, un 50 por 100 de los bacilos se tiñe con la coloración de contraste.

Trasplantando los cultivos granulosos a caldo glicerinado, la forma bacilar reaparece con dos granulaciones tan marcadas que produce la impresión de un diplococo; en ciertos elementos se observan tres granulaciones en cadena.

Agregando al caldo 4 por 100 de tuberculina bruta o sangre de un animal tuberculoso, el aspecto es todavía más típico; los gránulos se destacan con más nitidez, pero quince días después se ven solamente granulaciones teñidas en violeta oscuro con la coloración de Gram o Much II (formas que coinciden con la bacteria  $\beta$ ).

La influencia de los medios sólidos en la facilidad de transformarse en granulaciones, se demuestra haciendo los cultivos en papa glicerinada. Aunque a primera vista se tiene la impresión de no haber cultivado en la papa, si hacemos una preparación con el producto del raspado de la superficie del medio, observamos que se trata de un cultivo puro solamente en forma granulosa, mientras que se desarrolla en el líquido en el fondo del tubo, bajo forma larga, la forma bacilar; es decir, que obtenemos dos preparaciones distintas de un mismo cultivo con las dos formas tipos.

*En leche* se cultiva sin coagular.

*En suero sanguíneo líquido o coagulado* no se cultiva, así como tampoco en *caldo pobre sin peptona*. En cambio, se cultiva muy bien en agua peptonada al 10 por 100.

Los cultivos anaerobios son como en caldo glicerinado; el bacilo parece sin embargo alargarse.

No produce *indol* (investigación con el método de Grubbs y Francis).

Por su forma, por sus granulaciones derivadas, por su disposición aglutinada en paquetes y colorado por la fucsina, semeja también el bacilo de Koch que nadie podría

distinguir uno del otro. Se diferencian por la facilidad de cultivo y por la falta de la ácidorresistencia, pero como veremos más adelante ni los caracteres culturales, ni la ácidorresistencia son propiedades especiales de todos los tipos bacilares de la tuberculosis.

El bacilo homogéneo de Arloing se cultiva de una manera uniforme en el líquido sin formar velo en la superficie; la agitación constante del recipiente ha bastado para hacerle perder uno de los caracteres, particularidad que se transmitió después por herencia. Sin embargo, Finzi y yo observamos que un frasco de este cultivo abandonado dos meses en perfecta quietud, recobró repentinamente su propiedad de formar un velo a la superficie con bacilos ácidorresistentes, mientras que los que enturbiaban el caldo no lo eran. Es así como Finzi considera la ácidorresistencia como un carácter primitivo del bacilo, contrariamente a lo que se sabe sobre la estructura de los velos en formación, es decir, que los bacilos de primera generación, bacilos primarios de Marmorek, son menos ácidorresistentes que los viejos.

Desde los primeros trabajos de Hammerschlag se admite que la ácidorresistencia está ligada a la presencia de las materias grasas y ceras que envuelven el bacilo, y según Barranikow, a diferentes estados del ciclo evolutivo del bacilo el bacilo Karlinski es más ácidorresistente en las lesiones que en los cultivos.

Según Lubarsch y Mayr, el bacilo de Petri Rabinowitch, pierde la ácidorresistencia en pasajes por animales; y Aujeszky, lo ha observado en otros bacilos del grupo.

Rochaix y Colin han demostrado además que sometido a la acción de los rayos de una lámpara de cuarzo con vapores de mercurio, los bacilos pierden la colorabilidad por Ziehl, mientras que las granulaciones son colorables por el Gram.

Por otra parte, Gottstein y Bienstock, operando con bacilos comunes cultivados en medios ricos en materias grasas, obtienen formas ácidorresistentes. Y esto es muy importante para interpretación de la teoría de Ferrán.

Bezancon y Philibert hacen notar: «La existencia en los productos tuberculosos de una cantidad de bacilos *en palissade* como los pseudodiftéricos, que no tuberculan el cobayo.» Pero esto no quiere decir que no pertenezcan a la flora tuberculosa o a una subflora, como cree Burnet (inspirado por el gran Metchenikoff), incapaces de reproducir la enfermedad en el mismo tiempo que el bacilo de Koch, pues como sabemos, la propiedad de formar tubérculos es debida a la ácidorresistencia, o mejor dicho, las sustancias cerosas (cloroformobacilina y eterobacili-

na de Auclair y París), y constituye un epifenómeno, una consecuencia casi constante de la enfermedad y no la base esencial de ella.

Como lo dice Gougerot, hay bacilosis no foliculares y foliculos no bacilares: el tubérculo no es por consiguiente ni constante ni específico.

Todo esto provoca indudablemente dudas respecto a la acción exclusiva que se le atribuye al bacilo de Koch. Hemos visto que existen, además del bacilo, ciertas formas poco estudiadas, las granulaciones de Much, cuyo rol en la etiología de la tuberculosis es sumamente importante y cuyo conocimiento es de grande utilidad en el diagnóstico de la enfermedad, pues son formas que se han de transformar más tarde en bacilos ácidosresistentes en el organismo.

Jousset (1) encuentra en los líquidos patológicos y especialmente en el líquido cefalorraquídeo, granulaciones fucsínófilas, a las cuales este autor atribuye un valor diagnóstico igual al de los bacilos ácidosresistentes.

Pues bien: estas granulaciones fucsínófilas representan otro estado intermediario de la evolución del virus; serían una forma entre las granulaciones de Much y las granulaciones ácidosresistentes encerradas en el bacilo de Koch.

Estos gránulos se reproducirían, quedando 2, 3 o 4 unidos en línea y serían más tarde conglobados en una sustancia de sostén más o menos homogénea, formando en su totalidad un bacilo típico de Koch.

El origen de las granulaciones de Jousset podrían también interpretarse de otra manera, como productos de desintegración del bacilo en su evolución regresiva; ellas perderían, en un período más avanzado, la acidofilia, conservando la propiedad de tomar la coloración de Gram, es decir, transformándose en granulaciones de Much.

Ya antes del descubrimiento de las granulaciones de Much, Behring pensaba que además de la forma conocida del bacilo de Koch debía existir otra que era invisible en ciertos productos virulentos, por los medios corrientes de laboratorio. Esta hipótesis fue el punto de partida de los trabajos de Much y ya se ha visto con qué resultado.

Weil dice:

«Se puede concebir la existencia en un momento dado de la evolución del bacilo tuberculoso, de una forma que no pueda teñirse con la fucsina de Ziehl, pero que los colorantes básicos podrían, sin embargo, teñir todavía. Los ba-

---

(1) «Bulletin Soc. Etudes Scientif, sur la Tuberc.,» página 28, número 2. Abril de 1913.

cilos jóvenes no se tiñen ni con el Gram ni con el Ziehl; la sustancia gramófila aparece durante el desarrollo, *antes que la sustancia acidófila*. A medida que el bacilo envejece o que se altera, tiende a perder su acidofilia: de homogéneo que era, se vuelve granuloso, las granulaciones que tienen la propiedad de poder retener más enérgicamente la fucsina fenicada, que la vaina citoplásmica que las rodea.»

En el experimento de Much (bacilos y cerebro en el peritoneo de cobayo) se observa que después de la tercera hora el número de bacilos acidófilos disminuye, en cambio que gran cantidad de granulaciones gramófilas aparecen; a la cuarta hora no se ve ni un solo bacilo ácido o alcohol resistente, solamente granulaciones teñidas de violeta.

¿Qué mejor prueba de que la ácidorresistencia es una propiedad adquirida, y no la base o propiedad esencial del bacilo tuberculoso?

Quiere decir entonces que la ácidorresistencia es adquirida en los bacilos después de la gramofilia. El bacilo de Ferrán, que al principio es Gram positivo, adquiera tal como lo concibe Weil (por una evolución de su desarrollo), la ácidorresistencia para transformarse en bacilos y bacilos de Koch (bacilos primarios de Marmorech), y contrariamente a la falsa idea de que la ácidorresistencia es una propiedad primitiva, como lo creía Finzi; ésta es, por consiguiente, una cualidad secundaria, perfectamente de acuerdo con la concepción evolucionista de Ferrán.

Es muy interesante leer la comunicación de Burnet a la Sociedad de la Tuberculosis de París, sobre las tuberculosis atenuadas, porque de ella podríamos deducir ciertas interpretaciones que facilitan grandemente la comprensión de la teoría de Ferrán.

Burnet (8) dice:

«On est même venu a penser que toute tuberculose ne se manifeste pas nécessairement avec tous les caractères classiques, ananiques, et cliques, de la tuberculose a bacille de Koch typique; qu'il suffise de mentionner le problème de la tuberculose "inflammatoire." Ce qui est en question dans ces recherches nouvelles, est l'existence d'une variété de balles qui ne causeraient pas la tuberculose progressive et transmissible en serie sur les cobayes produites par le baciller de Koch typique et qui cependant ne seraient des acidorresistants saprophytes. Le bacille de l'enterite des bovides de Johnne, le bacille des rats de Stephansky son des exemples de la richesse et de la variété

(8) Burnet. «*Bullet. Soc. Etudes Scientif. sur la Tuberc.*» Número 4, junio 1813, páginas 59 y siguientes.

des espèces d'acidoresistants, et nous ne pouvons avoir la prétention de les connaître toutes.»

Más adelante dice:

«C'est en pensant á certains faits que j'ai risqué l'hypothèse d'une sous-flore tuberculeuse, encore inconnue de nous, á laquelle l'organisme réagirait plus ou moins silencieusement et qui serait pour quelque chose dans la vaccination naturelle et inconsciente que tant d'observation redent plus que vraisemblable. Cette idée peut nous fournir un guide dans une recherche où nous en avons déjà use tant d'autres.»

Esta forma de bacilo que yo he obtenido y que pongo a disposición de los que quieran verificar mis experimentos, representa uno de los tantos ejemplos que tenemos en microbiología, de mutaciones bruscas, con tendencia a un estado ancestral o atávico, o como algunos la llaman, transformación regresiva.

### III

La cuestión de la adaptación de los diferentes tipos bacilares a organismos de especie distinta, ha sido ya ampliamente demostrada por experiencia de infinidad de autores, especialmente por Nocard. Es un hecho incontestable y admitido por todos, razón por la cual no intento entrar en detalles, la bibliografía médica, y particularmente la veterinaria nos ofrece abundantes ejemplos. Pero es en lo referente a la transformaciones bruscas o mutaciones cuando tropezamos con la incredulidad general, especialmente de los clínicos.

Sin embargo, los trabajos botánicos de De Vries, de Johansen y Tochermarck; de Hansen y Beijerinck, sobre los sacaromicetas; de Neisser y Massini, sobre el *bacillus coli mutabile*; de Muller, sobre el tífico; de Starcovici, sobre la bacteridia carbunclosa, son pruebas convincentes de la existencia de esta forma de variaciones.

De Vries pártete de la base siguiente: «En una raza dada no hay dos individuos idénticos, en los cuales pueden producirse variaciones que puedan llegar a constituir un carácter estable transmitido por herencia. La mutación es la expresión de alguna condición oculta o de una tendencia latente que existe en todas las especies.»

Conocidos son los ejemplos de Vries (*Oenothera Lamarckiana* Capcella bursa pastoris, frutillas, etc.); de Naudin (1) (helechos); de Giard (*Biota orientalis* y *Retinospora dubia*, 1886), ejemplos que se deben interpretar como un retro-

(1) Véase L. Blaringhem, «Les transformations brusques des très vivants.» Flammarion, París 1914, página 59.

ceso o atavismo, es decir, que la especie obtenida por mutación representa una de las formas ancestrales de la cual la especie clásica deriva siguiendo las leyes de la evolución. Estos son los casos llamados «regeneraciones accidentales o hipotípicas de Giard.»

Este autor dice:

«Lo que se ve en una mutación es la aparición brusca y repentina de un carácter que no existía anteriormente, pero este carácter no es sino la manifestación de un estado que ha podido ser preparado muy lentamente en los antepasados. La mutación es un nuevo estado de equilibrio en el organismo en variación. Todos los individuos en que este equilibrio nuevo se prepara, están interiormente en un estado diferente del de los antepasados; están en *fluctuación interna* y ésta es la que no se ve.»

De otra manera no podrían explicarse estos casos de aparición repentina de una especie nueva sin que exista una forma intermedia que marque las diferentes etapas de la evolución (heterogenesis de Korchinsky).

Si aceptamos estas explicaciones como hechos posibles y reales, ¿porqué no admitir que el bacilo derivado por transformación del bacilo de Koch, no represente una forma atávica? Y si esto es así, ¿cómo no detenerse a considerar con más atención la teoría de Ferrán?

Ya, antes que Ferrán emitiera esta hipótesis que para él es la realidad pura y simple, Behring sostenía que la tuberculosis es una enfermedad contraída en la infancia, que se manifiesta en una época variable de la vida, cuando por cualquier causa las condiciones de defensa orgánica rompían este equilibrio e inclinaban la balanza hacia el lado morboso.

Héricourt sostiene la misma idea. Para este autor la tuberculosis es una afección latente o atenuada que en condiciones favorables se pone en marcha y se hace patente y virulenta.

La teoría ferraniana consiste precisamente en atribuir a este período silencioso o pretuberculoso, una causa saprofitica, producida por los bacilos, incapaces de producir tubérculos, hasta tanto no hayan sufrido las variaciones que los transforman en bacilos ácidosresistentes, los cuales por su envoltura cerácea son únicos responsables de la existencia de estos tubérculos. (Sabemos por experiencia de Auclair y otros, que la inoculación de cloroformobacilina y eterobacilina dan lugar a la formación de tubérculos con todos los caracteres histológicos de los folículos bacilares, células gigantes, epiteloideas, etc.).

La tuberculosis clásica es pues una continuación de un estado patológico preexistente que se revela cuando las defensas orgánicas que mantienen este equilibrio son impotentes para impedir la transformación de las bacterias primitivas en bacilos clásicos de Koch, los cuales con sus venenos y toxinas producen la decadencia física por intoxicación progresiva. Los tubérculos representan, por consiguiente, una consecuencia de la infección general o flegmasía específica, que tiende hacia la cronicidad, y la prueba de ello es que las formas más graves son las tifobacilosas o tuberculosis no foliculares. (León Bernard).

En medicina veterinaria vemos todos los días animales cuyo estado aparente es maravilloso, hasta el punto de obtener premios en las exposiciones rurales, a pesar de ser tuberculosos y presentar a la autopsia una cantidad sorprendente de tubérculos en todas las vísceras; mientras que otros que mueren caquéticos, sólo muestran uno que otro raro tubérculo, escondido la más de las veces, en un ganglio linfático.

La sintomatología clínica es debida principalmente a la acción de los venenos tuberculosos y no al carácter o volumen de las lesiones. Maragliano produce la muerte de los cobayos por la simple inoculación de sangre o extractos glicerizados de sangre de animal tuberculoso; las ceras bacilares de Auclair, inyectadas, producen tubérculos sin fenómenos de intoxicación; de ahí que los sueros antituberculosos más ricos en anticuerpos sólo tengan una acción sobre el estado general, la influencia no se manifieste sobre los tubérculos ni sobre los bacilos de Koch, pues las capas ceráceas que los envuelven son incapaces de producir anticuerpos.

Las consecuencias de los trabajos de Ferrán son de grande alcance práctico. Este sabio ha aplicado un procedimiento de vacunación en los niños menores de dos años, es decir, en una edad en que la tuberculosis puede prevenirse en su forma primitiva cuando sólo entran en acción las bacterias. Un organismo inmunizado contra estas formas originales, no daría lugar a la transformación en ácidos resistentes, contra las cuales es imposible, en el estado actual de la ciencia, producir anticuerpos capaces de disolver o digerir la envoltura de los bacilos de Koch.

Las estadísticas de HilleMBERGER y Romer nos muestran que en comunas donde no se había registrado ningún caso de tuberculosis en el espacio de diez años, el 25 por 100 de los niños reaccionaban a la tuberculina. ¿Cómo explicarnos estas observaciones si consideramos al bacilo de Koch como único agente de contagio y sobre todo si le atribuimos una propiedad estrictamente parasitaria?

La subflora de Burnet puede darnos la interpretación de estos problemas al parecer inexplicables; y ¿qué es la subflora de Burnet, sino una parte de la concepción de Ferrán?

La tuberculosis es una enfermedad de descripción difícil. El concepto que sobre ella podemos forjarnos depende y varía considerablemente, según la encaremos bajo la fase clínica o bajo el aspecto patológico.

Cuando hablamos de una tuberculosis incipiente o de una tuberculosis avanzada, ¿qué entendemos por eso? ¿Nos referimos a los síntomas, o bien a las lesiones? El viejo aforismo: «A grandes síntomas, grandes lesiones,» es completamente desmentido cuando se trata de tuberculosis.

Los casos graves anatomopatológicamente pueden ser o no acompañados de síntomas graves o alarmantes y contrariamente nada indican en un caso grave clínico que existan en su organismo lesiones profundas; en general, no concuerdan con las manifestaciones objetivas.

En la tuberculosis lo que se debe considerar es pues la intensidad de la flegmasía, que es indiscutiblemente la base de la enfermedad, la base sobre la cual van a edificarse las lesiones de la segunda fase o período de la enfermedad; la que provoca los cambios orgánicos que pueden dar lugar a una evolución rápida, mortal: la tisis, o por el contrario, a una evolución lenta crónica, como es el caso en la generalidad de los animales de la especie bovina.

¿No tenemos acaso en medicina humana los tuberculosos obesos?

Y sin embargo, clínicamente esta flegmasía inicial pasa, en general, inadvertida. Consideramos el desarrollo de la enfermedad tomando como punto de partida un síntoma revelador de la infección, pero este síntoma no es sino la consecuencia de un proceso largo, de trastornos operados bajo la acción de la flegmasía silenciosa, larvada o latente, que se despertará de un momento a otro poniendo de manifiesto todo un cuadro sintomatológico que, desde el punto de vista clínico, sea un tuberculoso *au debut*, es en realidad un tuberculoso ya avanzado.

El gran mérito de la obra de Ferrán ha sido precisamente la de demostrar la verdadera patogenia de las formas clínicas, imposibles de reproducir experimentalmente con los bacilos de Koch, tan fácilmente obtenidas con las bacterias tuberculógenas.

Tomando cierta cantidad de cobayos jóvenes y sanos, se les somete a inoculaciones repetidas de un cultivo en caldo de las bacterias, a intervalos variables de tres a seis días.

Después de varias inoculaciones, los cobayos empiezan a enflaquecer, y varios sucumben caquéticos en el curso



del experimento. Los que resisten más son sacrificados a espacios de tiempo variables y revelan la existencia de inflamaciones viscerales en pulmón, hígado y bazo.

En mis experimentos he podido comprobar una lesión constante: la hipertrofia e inflamación granulosa del bazo con focos de degeneración.

En un estado más avanzado se pueden observar granulaciones pulmonares, semejantes a tubérculos miliares, grises, translúcidos.

Los pasajes en cobayos, de trozos de tejidos así inflamados, reproducen finalmente la tuberculosis clásica, nodular, *con bacilos ácidosresistentes*.

El proceso que rige estas adaptaciones es acelerado por medio de inoculaciones repetidas de pequeñas dosis de tuberculina diluída, de manera de transformar el medio en un ambiente más fácilmente tuberculizable, ahorrando así una gran parte del trabajo químico y facilitando de esta manera la transformación bacilar. Estos experimentos han sido reproducidos por varios experimentadores.

El doctor Santini, francés, ha obtenido la técnica preconizada por Ferrán, desde las flegmasías banales hasta los tubérculos típicos en las zonas inflamadas del bazo y pulmón.

En el instituto de bacteriología de esta Escuela, hemos realizado una serie de experimentos con el bacilo obtenido por mutación brusca, es decir, con la bacteria derivada del bacilo tuberculoso equino conservado en nuestro laboratorio.

Sintetizando los resultados diré que se obtienen fácilmente lesiones inflamatorias de las vísceras, acompañadas de la aparición de folículos nodulados en el pulmón y en el bazo.

La hepatización pulmonar empieza en el vértice, y el bazo ofrece ese aspecto ya descrito, fuertemente hipertrofiado y granuloso.

Los exámenes microscópicos de preparaciones efectuadas con el bazo y teñidas con el Gram o el Much II, ponen en evidencia granulaciones fuertemente teñidas en violeta y que representarían las granulaciones de Much o las formas B de Ferrán.

Si inoculamos a otros cobayos una porción del bazo presentando estas lesiones, obtenemos las mismas lesiones y las mismas granulaciones, lo que prueba que estas granulaciones son virulentas en la ausencia de toda forma bacilar (resultados más o menos comparables a los obtenidos por Fontes en el Brasil).

Podríamos, para resumir nuestro pensamiento, reproducir un pasaje de la comunicación de Burnet, que pone de relieve, una vez más, que todo no está hecho y que si-

guiendo la nueva orientación fijada por Ferrán, podría darnos la clave de tantos misterios en la etiología y patogenia de la tuberculosis:

«Ceux même qui se défient le plus des theories se sentent amenés par les faits au seuil d'un domaine inconnue qui reste a explorer et reconnaissent que nous ne savons pas encore toute l'histoire naturelle de la tuberculose.»

## IV

Después de veintidós años que el insigne sabio J. Ferrán ha consagrado al estudio experimental de la tuberculosis, y después de haber contribuído con su inmenso caudal de conocimientos sobre el esclarecimiento y la posible solución de este problema, es ahora cuando el elemento científico de las diferentes partes del mundo reconoce en él ese elevado espíritu de clarividencia que guió siempre sus descubrimientos.

Si nos atenemos a manifestaciones de los más renombrados sabios franceses, vemos que los trabajos de Ferrán han quedado en la oscuridad, debido precisamente, a su *originalidad*, como dice Auclair, o como se expresó el Profesor Renon, por constituir *ideas singularmente nuevas y revolucionarias*.

Uno de los más grandes fisiólogos franceses, el Profesor Jules Courmont, decía en 1905 que Ferrán *se había adelantado muchos años a la ciencia oficial*.

Como todos los grandes descubrimientos, la teoría de Ferrán fue acogida con escepticismo, pero reconozcamos felizmente que a medida que el tiempo avanza la falange de ferranistas se ve engrosada con aquellos que saben despojarse de ese prejuicio rutinario que enquistas las ideas fecundas.

La obra de Ferrán es simplemente inmensa por la fuerza de convicción que de ella se desprende, como por la esterilidad de la doctrina clásica reinante.

(De los *Anales de la Escuela de Veterinaria*, de Montevideo).