

## ALGUNOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES

## SOBRE EL ORIGEN DE LOS TUMORES

Por el señor ROBERTO RESTREPO, alumno de la Facultad Nacional de Medicina.

(Trabajo premiado con mención honorífica en el concurso de Anatomía Patológica).

Desde mis estudios de Patología general sobre el origen de los tumores, en la discusión de las diversas teorías con que se ha querido explicar ese intrincado problema, llamaron sobre todo mi atención las teorías de Conheim y de Ribert. Me pareció entonces que quizá la una no excluyera a la otra, contra la opinión ardientemente sostenida por los defensores de aquéllas.

Vínome entonces la idea de entrar en algunos estudios experimentales. Pude llevar éstos a feliz término después de tres años de observación y trabajo, y no obstante las dificultades con que naturalmente tendría que tropezar un estudiante en tarea tan larga como la emprendida, y en la que los desembolsos de dinero no serían pocos.

Un estudio experimental sobre la teoría de Conheim, sobre la proliferación de células *embrionarias no diferenciadas*, incrustadas, estaba muy por encima de mis capacidades y de mi preparación en aquel tiempo para esta clase de estudios.

Me limité entonces al estudio de la *incrustación* (injerto), no ya de células embrionarias y no diferenciadas, sino *diferenciadas, pero muy jóvenes*.

El trabajo sería largo, y los medios de que entonces disponía eran pocos, pero lo emprendí sin embargo, porque para mí tenía la seguridad de llegar a un resultado interesante.

Paso ahora a la descripción de mis trabajos y de los resultados obtenidos.

---

Todos mis experimentos los he hecho en hembras de conejo común. De ellas tomé seis lotes, de a 5 cada uno, que los denominé lote 1, lote 2, etc., lote 6. Total de conejas en experimentación, treinta.

Cada una de las cinco hembras de cada lote las denominé A, B, etc., E.

Para no confundir los lotes entre sí, les puse señales especiales, lo que hice también con las conejas de cada lote.

Todos mis experimentos se han limitado al injerto de pedazos de matriz de fetos de esa especie en conejas adultas, de distintas edades.

Los fetos con que he experimentado fueron extraídos casi al término de su nacimiento, no sólo porque en esa época la matriz esta bien diferenciada, sino también porque las maniobras serían más fáciles (1).

### *Lote número 1.*

La edad de estas hembras oscilaba entre veinticinco y treinta meses. Habían tenido ya partos.

El día 2 de junio de 1919 se extrajeron algunos fetos a término. Se sacó la matriz a dos de ellos; se las despojo de todos sus órganos y formaciones adyacentes (ovarios, trompas, ligamentos, etc.). Un útero fue dividido en cuatro pequeñas partes: dos correspondían al fondo del útero; las otras dos, al cuello.

Laparotomizadas las conejas A y B de este lote, se les injertó (2), en pleno tejido uterino, después de una incisión longitudinal en éste, cada una de las partes correspondientes al fondo del útero injertado, haciendo luego las suturas con catgut, de tal manera que el injerto quedaba completamente encerrado después de las suturas uterinas (la operación, en términos generales, me fue muy difícil, sin duda por mis rudimentarios conocimientos de cirugía en aquel tiempo).

Se procedió luego de igual manera con las hembras C y D, a las que se injertó la parte de útero correspondiente al cuello.

Otro útero fetal fue dividido. Se sacó la parte correspondiente al fondo y se injertó a la hembra E, procediendo en todo como en los casos anteriores.

Todas estas conejas, con los cuidados debidos, se pusieron en observación.

### *Lote número 2.*

La edad de las hembras de este lote oscilaba alrededor de veinte meses. Los injertos se hicieron el 10 de julio de 1919.

El útero de un feto casi a término fue dividido en cinco partes: tres correspondientes al fondo, y dos al cuello.

A las hembras A, B y C se les hizo una incisión longitudinal en la parte media del abdomen, teniendo cuidado de no rom-

---

(1) Todos estos animales han sido manejados en una hacienda de la Sabana, y puestos al cuidado de uno de sus mayordomos, hombre experto en cría de conejos. Yo me trasladaba allá a observarlos al menos una vez en la semana.

(2) Durante el intervalo entre extracción del útero y su injerto, intervalo que nunca pasó de una hora, el injerto era mantenido en suero fisiológico a una temperatura de 37 grados, más o menos. (En todo este trabajo me he guiado por la obra de Deirtech, sobre injertos). En todas las intervenciones he procurado la mejor asepsia, aunque no me era posible obtenerla sino por el agua en ebullición.

per el peritoneo, y se les injertaron las tres partes de útero correspondientes al fondo. Los injertos, que fueron fijados con puntos de catgut, se colocaron entre la masa muscular y el peritoneo.

A las hembras D y E se les injertó la parte de útero correspondiente al cuello, en igual forma que las tres anteriores.

Hechas las suturas musculares y cutáneas, se pusieron los animales en observación.

### Lote número 3.

Donde compré este lote no se me pudieron dar datos precisos sobre la edad de las conejas, excepto la de la hembra C, que tenía tres años, más o menos.

Los injertos sobre este lote se hicieron el 16 de julio de 1919; laparotomizadas, a todas estas hembras se las histerectomizó, dejándoles sólo el cuello del útero.

Se extrajo el útero a tres fetos, de un mes, más o menos. El fondo de esos tres úteros fue separado y dividido en tres partes cada uno. Cinco de esas partes fueron injertadas, con suturas al catgut, en las cicatrices que quedaron después de la histerectomía parcial hecha en este lote. Los injertos venían de cierta manera a reemplazar las partes de útero quitadas. Se los recubrió luego con el peritoneo.

Las maniobras de estos injertos fueron tan difíciles, que sólo garantizo hayan quedado bien en las hembras A, C y D. Además, por un descuido, las partes de útero que iban a ser injertadas se pusieron en suero fisiológico *frío*, de lo que vino a caerse en cuenta sólo al día siguiente.

Hechas las suturas necesarias, los animales fueron puestos en observación.

### Lote número 4.

Experimentos hechos el 22 de julio de 1919. Las edades de las hembras de este lote oscilaban entre tres años y cuatro años y medio.

Como las conejas del lote número 3, todas las de este lote sufrieron la histerectomía parcial. Después de la histerectomía se peritonizó sin hacer ninguna otra maniobra en el útero, y se hicieron las suturas abdominales.

El 13 de agosto se volvió a experimentar sobre este lote. En todas las hembras se hizo una incisión, de dos centímetros solamente, en el dorso al lado de la columna vertebral, sobre la región lumbar. Con el bisturí se abrió una especie de celda en la masa común, y allí se injertaron pedacitos de útero sacado de un feto que, aunque no tengo dato preciso sobre su edad, sí parecía distar un poco del término de su nacimiento. El cuello de este útero fue dividido en dos partes, cada una de las cuales

fue injertada a las hembras A y B. El fondo se dividió en tres partes pequeñas, que fueron injertadas a las hembras C, D (la que está en la fotografía que acompaña a esta memoria) y E.

#### *Lote número 5.*

Experimentos hechos el 28 de julio de 1919. Todas eran hembras relativamente jóvenes y nulíparas, excepto la hembra C, que tenía algo más de cuatro años y algunos partos.

A todas las conejas de este lote se les quitaron los ovarios. Se hizo una incisión del peritoneo uterino en su parte anterosuperior. Al través de esta incisión, con una cureta, tratando de traumatizar el útero, se extirparon pedazos pequeños de tejido uterino. En las hembras B y E hubo hemorragia en capa, la que se suspendió con aplicaciones calientes.

Las partes extirpadas con la cureta fueron reemplazadas por injertos de úteros fetales casi a término. Al catgut se suturaron los injertos al útero injertado, cubriéndolos después con el peritoneo.

La hembra A murió cuando se estaba haciendo la sutura muscular.

Las demás fueron puestas en observación.

#### RESULTADOS

Todos estos animales han estado bajo estricta observación; y con minuciosos cuidados durante tres años, los que sobrevivieron.

Paso ahora a relatar lo que en ellos se observó en vida, como también los hallazgos de autopsia.

#### *Lote número 1.*

Al mes del experimento la coneja C se perdió; no fue posible hallarla.

Las cuatro restantes tuvieron todas varios partos, sin que se hubiera notado nada especial. Todas ellas fueron sacrificadas el 12 de junio de 1922.

Se extrajeron sus úteros y se examinaron superficialmente, sin que se notara nada digno de atención. Después se procedió a una serie de cortes macroscópicos transversales, empezando por el cuello. No se notó nada especial en los úteros de las hembras B y E, ni siquiera rastros de cicatrices. No así en el útero de la hembra D, en que se notó al corte un espacio. Esta parte se preparó para hacer cortes microscópicos, los que mostraron que se trataba de un tejido conjuntivo cicatricial, cuya única importancia consistía en su proliferación exagerada.

*Lote número 2.*

Todas las conejas de este lote fueron sacrificadas el 10 de junio de 1922.

Se exploró cuidadosamente el punto en que se habían hecho los injertos, y sólo se encontraron cicatrices lineares de las incisiones hechas cuando se practicaron los injertos. Por lo que se notó, éstos habían sido completamente reabsorbidos. No se procedió a exámenes microscópicos por considerarlos inútiles.

*Lote número 3.*

La hembra B murió al día siguiente. La coneja A murió a los cinco días. A la autopsia se quitaron los puntos de sutura del injerto, el que ya había empezado a adherirse a la cicatriz uterina, pues opuso alguna resistencia para enuclearlo, después de lo cual dejó cruentas las superficies a que estaba adherido.

Al sexto día murió la coneja E. A la autopsia se encontró el injerto en estado de putrefacción (sin duda en la operación de injerto hubo asepsia insuficiente), y, naturalmente, sin adherencias de ninguna clase.

La coneja D estuvo en una especie de marasmo por espacio de tres días, pero mejoró.

La coneja C evolucionó normalmente. Las dos sobrevivientes fueron sacrificadas el 5 de julio de 1922.

Se les extrajo la parte de útero en que se había hecho el injerto. Al examen macroscópico los úteros mostraban una cicatriz ancha. Se vio así que los injertos no habían prendido siquiera, y que todo el espacio que llenaban había tenido que ser ocupado por el tejido cicatricial. Hechos los exámenes histológicos no se notó nada digno de mención, excepto las formaciones cicatriciales ya mencionadas.

(No vacilo en atribuir el fracaso experimental en todo este lote a los descuidos y faltas de técnica, así como a lo difícil de las maniobras para hacer los injertos).

*Lote número 4.*

La coneja B murió a los dos meses (matada por un perro), y me fue imposible ir a hacerle la autopsia.

En las hembras A, C y E no se notó nada especial en vida. Fueron sacrificadas el 8 de junio de 1922, sin que a la autopsia se encontrara nada digno de atención. Los injertos habían sido absorbidos.

No así la coneja D (véase su fotografía). Con los resultados obtenidos en ésta hubiera creído remunerados con creces todos mis trabajos.

Como es un caso muy especial, me reservo su descripción para otro lugar de esta memoria.

*Lote número 5.*

Como lo advertí antes, la coneja A murió sin dar lugar a observación ninguna.

Las otras cuatro siguieron una evolución más o menos normal. Fueron sacrificadas el 9 de junio de 1922.

Las conejas B, D y E no presentaron nada anormal. Las cicatrices uterinas eran tenues, y los injertos habían sido absorbidos.

No sucedió igual cosa en la coneja C, donde la evolución del injerto fue muy distinta. Este caso con el de la coneja D del lote 4, fueron la coronación de todos mis esfuerzos.

El útero se encontró grande (peso 125 gramos), de consistencia dura. Al cortarlo con el bisturí se notaron todas las particularidades macroscópicas de un verdadero fibromioma. En vano se buscó un plano de desprendimiento que permitiera suponer que el tumor estaba circunscrito: estaba infiltrado en todo el tejido uterino.

Esta pieza la perdí desgraciadamente (1). Sólo pude hacer un estudio completo en el caso de la coneja D del lote 4, que paso a describir.

*Caso de la coneja D del lote número 4.*

En el lugar en que se había hecho el injerto, éste empezó a crecer, pero de una manera tan lenta que sólo a los seis meses podía ser distinguido de los tejidos que lo rodeaban, mediante una palpación atenta.

El tumorcito siguió creciendo regularmente, pero de manera lenta. Se sentía con relativa movilidad, aunque su dislocación no pasaba de un centímetro en cualquier sentido. La piel del animal se deslizaba fácilmente sobre la tumefacción, aunque se notaba que había algunas adherencias en su parte profunda. La tumefacción era dura, sin sensación ninguna de renitencia.

---

(1) Después de extraída esta pieza me vi en la urgente necesidad de venir a Bogotá, sin tardanza. Como el tren iba a dejarme, cometí el gravísimo error de dejarle la pieza al mayordomo, no sin advertirle con insistencia que inmediatamente la colocara entre un frasco que había llevado yo con líquido conservador de Kayserling, y lo lacrara. Insistí sobre el gran precio que aquella pieza tenía para mí. Volví a los tres días, y la nueva que oí de boca del mayordomo fue la de que la pieza se había vuelto negra a las pocas horas de colocada en el frasco.

Y así había sucedido en verdad. Quité al bocal el lacre; la pieza estaba negra. Bien pronto nos explicámos el fenómeno: mi frasco había sido colocado al lado de otro bastante igual, que contenía una solución concentrada de ácido sulfúrico (1), usado en la hacienda para cauterizar el casco a los caballos atacados por cierta enfermedad llamada *hormiguillo*, y el buen mayordomo había puesto la pieza entre aquella solución... Naturalmente, me fue imposible obtener una parte que no hubiera sufrido la carbonización, para obtener un corte anatomopatológico. La alteración de los tejidos era completa.

El 17 de julio le abrí la piel para sacarle una pedazo de tumor y hacer cortes anatomopatológicos, y dejar la coneja en observación hasta ver a qué tamaño llegaba neoformación (1).

Pero por no tener ayudante, y para evitarme los movimientos del animal, le apliqué un algodón embebido en cloroformo. Más el animal, bien por una sensibilidad extrema, bien por impurezas del cloroformo, murió como a los cuarenta segundos de estar aspirando el anestésico, no obstante el cuidado que tuve al administrárselo.

Ya no tenía más recurso que sacar el tumor. La extirpación fue fácil; se hallaron sin dificultad buenas superficies de desprendimiento, que hicieron la enucleación sencilla. (Este tumor, en frasco lacrado, acompaña a esta memoria). Estaba incrustado entre las masas musculares, cuyas fibras había ido separando para cavarse una celda.

Examinadas las partes que rodeaban el tumor, no se encontró nada especial.

Aquél, pesado poco después de su extirpación, dio un peso de 45 gramos. Tiene forma esferoidal. Su consistencia es dura: atravesado de parte a parte con un trocar, se siente igual resistencia en todo su trayecto. Al sacar un pedazo para hacer los exámenes microscópicos, el tumor oponía bastante resistencia al bisturí mismo.

### *Examen microscópico.*

Sacado un pedazo de tumor, se dividió en tres partes, cada una de las cuales fue preparada por distintas técnicas para los exámenes microscópicos. Hechas las incrustaciones en parafina, se procedió en cada una de las tres a hacer cortes con el micrófomo (2). No obstante técnica perfecta en todas estas incrustaciones, el micrófomo no cogía el tejido sino después de varios cortes en la parafina, lo que, naturalmente, traía como consecuencia que los cortes sobre el tejido fueran demasiado gruesos. Ante la imposibilidad de obtener un corte de grosor conveniente, tuve que resignarme (porque en cuestiones de laboratorio hay incidentes que tiene que rendirse hasta el más descontento) a hacer las coloraciones sobre un corte grueso.

Hice primero coloración sobre algunos cortes por la eosina. Al examen microscópico se daba una perfecta cuenta de que en las preparaciones había abundancia extraordinaria de fibras

---

(1) Una fotografía de este caso fue tomada el 16 de julio. Como la pelameta del animal era larga y tupida fue necesario esquilarlo en la parte correspondiente a la tumefacción, para que resaltara así en la fotografía.

(2) Debo hacer constar que en estas últimas maniobras de mis experimentos tuve a mi disposición los laboratorios de la Facultad, que se me ofrecieron bondadosamente.

(la lámina 1 contiene una preparación coloreada únicamente por la eosina).

Después, para darme mejor cuenta de los elementos de este neoplasma, hice varias preparaciones coloreadas por la eosina y el ácido pícrico. (La lámina 2 contiene una preparación coloreada por este método. Las microfotografías, ambas, la de grande y la de pequeño aumento, fueron tomadas de esta preparación, en el mismo campo) (1).

Como se ve en estas preparaciones, hay gran cantidad de fibras musculares lisas, así como gran cantidad de fibras conjuntivas en todos sus intersticios. Las fibras musculares están coloreadas en rosado intenso por la eosina, y las fibras conjuntivas se ven coloreadas en amarillo por el ácido pícrico. Este aspecto es típico de un fibromioma, aunque la repartición de sus elementos no me parece muy semejante al fibromioma humano, donde las fibras conjuntivas tienen por lo general marcadísima preponderancia sobre las fibras muslares.

### *Crítica.*

No obstante no haber podido presentar la prueba anatomopatológica del caso de la coneja C del lote 5, estoy en la posibilidad de afirmar, por el examen macroscópico (que en estos casos tiene casi tanto valor como el examen microscópico) que se trataba de un verdadero fibromioma, que en este caso no pudo tener otra génesis que el injerto.

Podría argumentármese que en este caso se trataba quizá de un fibromioma nacido espontáneamente en el útero de aquel animal, donde su formación podría ser semejante a los casos que se presentan en la mujer.

El argumento podría tener algún valor si estuviera probado que en estos animales podían desarrollarse dichos tumores, como sucede en la raza humana. Pero no sé de ningún observador que haya hablado de un caso de éstos. Sin embargo, sería interesante estudiar esa posibilidad; ello podría dar luz sobre muchos y delicados problemas.

---

(1) Me ha pasado algo muy curioso con todas estas preparaciones. Su aspecto después de la coloración era nítido completamente; pero a los pocos minutos de ponerle el bálsamo se llenaba de esos corpúsculos negros que se ven en las láminas que envío con esta memoria. Traté de corregir este defecto, haciendo más de doscientas preparaciones, usando las tres inclusiones con distintas técnicas; cambiando colorantes, etc. Como la primera inclusión llevada al microscopio era la endurecida por el líquido de Zenker, creí que se trataba de una precipitación del mercurio en la preparación.

Hice entonces cortes en la parte del tumor endurecida por el alcohol, y el resultado fue el mismo. Ocho días estuve lidiando con esas inclusiones, tratando de hacer una preparación limpia, pero aquí, como en el caso del grosor de los cortes, tuve que rendirme ante lo imposible.



En cuanto al caso de la coneja D del lote 4 no puede admitirse duda: proviene de la proliferación del tejido uterino joven injertado en la región lumbar.

Es imposible admitir que un tumor de fibras musculares lisas pudiera desarrollarse *espontáneamente* en una capa de músculos estriados.

Aquel injerto proliferó allí sin freno, digamos, y por eso llegó a una formación que sólo se asemeja al órgano de origen por su tejido, pero sin tomar líneas o límites somáticos que pudieran tener relación con los del órgano uterino normal.

### *Interpretación.*

Nada podría comentarse acerca de los lotes 1, 2 y 3. Técnica deficiente, o quizá que se pedía a la experimentación más de lo que ella podía ofrecer, de esos experimentos no pudo sacarse enseñanza alguna.

En cuanto a los demás, llama la atención a primera vista el que los casos especiales descritos correspondan a los lotes de conejas que sufrieron mutilaciones genitales (ovariotomizadas unas, histerectomizadas otras). Aunque se trate únicamente de un solo caso en cada lote mutilado, no creo imprudente lanzar ideas más o menos concretas sobre su interpretación:

¿Pudo en el caso del lote 4 (llamémosle *caso primero*) tener alguna influencia la extirpación del útero para que el organismo hiciera proliferar un tejido semejante injertado en un medio completamente exótico? Y en el caso del lote 5 (o *caso segundo*), ¿pudo ser favorable a la formación del fibromioma la extirpación de los ovarios de esta coneja? En verdad que con dos observaciones siquiera en cada uno de estos lotes sería posible dar un dictamen de mucha probabilidad, al menos, sobre el efecto de tales influencias. Es un tema digno de estudio que pudieran tomar por su cuenta hombres de ciencia, y sobre todo, de observación.

Por mi parte sólo sé decir que, estableciendo una relación con la patología humana, el caso segundo no estaría distante de una peculiaridad observada en la mujer: la casi totalidad de fibromiomas que he observado en nuestras clínicas de San Juan de Dios, iban acompañados de graves lesiones ováricas. ¿Sería aventurado conjeturar que esas lesiones ováricas han podido tener marcada influencia sobre la patología de los fibromiomas del útero, y quizá de los demás tumores de este órgano? Mas hay que pensar también que sería imposible establecer la prioridad de las lesiones encontradas; ¿la lesión ovárica fue primero que la lesión uterina, o viceversa? ¿Pudo en uno u otro caso tener la una influencia sobre la otra? Allí está el problema.

### Conclusiones.

Si los resultados que obtuve pudieran ser suficientes para enunciar un principio en anatomía patológica, podría a mi parecer enunciarse así, hermanando distintos pareceres:

«Los tumores son el resultado de una proliferación anormal y rápida de un grupo de células jóvenes, de vitalidad superior a la de los tejidos que las rodean.»

Bien conocida es la diferencia de proliferación celular que existe entre un órgano de recién nacido, cuya potencia celular, llamémosla así, es sorprendente, y la proliferación celular de un órgano viejo, ya en decadencia. En el primer caso las células proliferan no sólo para reemplazar las que a diario se eliminan, sino para atender también al crecimiento. En el segundo caso la proliferación celular empieza por equilibrar el desgaste por eliminación, pero al fin ese equilibrio se rompe, y la eliminación supera en mucho a la producción.

Me explico así el caso segundo. Teniendo en cuenta la edad de este útero (más de cuatro años), y la gran potencialidad del injerto joven hecho en esa matriz, se comprende la mucha diferencia que tenía que haber entre la vitalidad de uno y otro. El tejido injertado proliferó con la fecundidad que correspondía a un tejido joven, rodeado de un tejido casi inerte. Es natural que en su desarrollo invadiera todo ese útero viejo, hasta llegar a hacer imposible la separación del elemento extraño con el tejido del órgano en que se injertó.

Creo para mí que la malignidad o benignidad de los tumores depende de una circunstancia únicamente: de la mayor o menor edad de las células que empezaron a proliferar para darle origen. La proliferación anormal de células embrionarias, indiferenciadas, daría origen a los tumores malignos, epitelomas o sarcomas; mientras que la proliferación de tejidos jóvenes ya diferenciados, por ser su fuerza vital muy inferior a la de los tejidos embrionarios, daría origen a los tumores benignos.

Mayor sería la proliferación anormal de una célula; más brutal, digamos, sería su proliferación, cuanto mayor fuese la diferencia de edad con los tejidos que la rodean.

Así me permitiría yo explicar la casi ausencia de tumores malignos en la niñez, y su rareza en la juventud. Y si esta clase de tumores se encuentran en el niño, es porque se trata únicamente de sarcomas, es decir, un desarrollo atípico del *tejido conjuntivo*. Y es el tejido conjuntivo el primero en aparecer en el organismo, según las opiniones más autorizadas, que llegan hasta considerar a aquél como el origen de todos los demás tejidos. Por eso puede haber en el niño esta clase de tumores: las incrustaciones de tejido conjuntivo podrían ser precoces así, y como la evolución de este tejido es rápida, es poco el tiempo que se necesita para que haya una marcada diferencia de potencialidad entre el núcleo celular incrustado, que ha conservado

no obstante toda su vitalidad de una manera *latente*, y los tejidos que le rodean, que han evolucionado normalmente en su desarrollo.

¿Cómo podría uno explicarse la evolución posterior de esas células incrustadas, ya sean embrionarias, ya estén diferenciadas? Voy a tratar de dar una explicación:

Supongamos una inclusión de un núcleo de células determinadas, en los tejidos de un embrión o de un animal joven. Momentáneamente esta inclusión, por falta de conexiones convenientes con el tejido que la rodea, se ve paralizada en su desarrollo normal, potente. Entretanto las células adyacentes han continuado adelante en su evolución; y cuando aquel núcleo celular recobre sus conexiones normales, indispensables para su vitalidad, muy potente algunas veces (otras veces esas conexiones no son recuperadas por el núcleo de células, y éstas perecen, como se verá adelante), ya se verá como *asfixiado* por el desarrollo de los tejidos que le rodean, y le será imposible multiplicarse en proporciones visibles. Pero llegará un momento en que el desarrollo de esas células *asfixiantes* quede relativamente estacionario o empiece a decaer (edad adulta, la vejez), y entonces las células de ese núcleo incrustado, esas células hasta ahora asfixiadas, esas células *represadas*, digamos, vencen fácilmente el obstáculo que las rodea, y empiezan a proliferar, ya naturalmente, sin un límite somático determinado contra lo que se observa en los casos de evolución normal. Es el agua de la represa que ha derribado sus vallas y se abre paso por los puntos declives, que en este caso serían los grupos de células más débiles que hallara a su paso.

Cuando esa vitalidad no es tan potente, como en el caso de que dicha inclusión estuviera formada por tejidos jóvenes, ya diferenciados, sus efectos no se manifestarían ya por invasión sino por simple *rechazo*, y tendríamos así los tumores benignos.

Y ya que he hablado de la evolución anormal de ciertas *inclusiones*, quiero explicar cómo entiendo este fenómeno.

Para mí una célula no puede evolucionar normalmente sino cuando ocupa *su lugar*, es decir, la posición que le corresponde en el organismo. Y doy a este concepto tanta importancia que creo que hasta una simple *desviación* en la posición de una célula puede influir en su desarrollo.

Supongamos un punto *a* en un hígado normal, ocupado ese punto por la célula *a*, que tiene relaciones fijas, invariables, con las células que la rodean.

Supongamos ahora una causa cualquiera, un traumatismo, una inflamación, por ejemplo, que obra sobre esas células embrionarias o muy jóvenes. Habrá entonces una alteración en las

relaciones de la célula *a* con las células que antes la rodeaban; aquélla, ocupando ahora otro lugar u otra posición, se verá sometida a influencias vitales muy distintas de aquéllas en que se encontraba cuando ocupó el puesto *a*. (Naturalmente, si esta concepción puede aplicarse a una célula, con mayor razón puede aplicarse a un grupo de células).

¿Qué sucederá entonces? Que esas influencias vitales distintas a que ahora está sometida la célula *a* repercuten sobre ella, a la manera que un clima, por ejemplo (pero naturalmente en mayores proporciones en el caso de nuestra célula), repercute sobre la vida o las modalidades de un individuo. En la célula se producirá entonces una serie de fenómenos perjudiciales, indiferentes o favorables para ella.

En el primer caso vendrá la decadencia de la célula, y su muerte. (En realidad, éste sería el caso infinitamente más común, y deben tenerlo en cuenta quienes quisieren afirmar que no puede admitirse el caso de que una causa tan banal y tan frecuente como sería la dislocación celular por los traumatismos e inflamaciones pudiera producir los tumores, relativamente raros).

En el segundo caso, cuando las influencias del nuevo medio y de la nueva posición ocupados por la célula le son indiferentes porque son más o menos semejantes a las de la posición y sitio primitivos, la evolución de esa célula será normal, en nada diferente del desarrollo de las células que la rodean.

En el caso tercero, cuando la célula ha quedado bajo influencias de vitalidad superiores a las de su puesto primitivo, entonces no sólo resiste a esa asfixia que sobre ella ejerce el desarrollo de las células vecinas, sino que guarda su potencialidad en estado latente, esperando el momento en que se debiliten las células que le rodean, para proliferar, destruyéndolas o rechazándolas.

¿Y la teoría parasitaria del cáncer, que va extendiéndose hoy al origen de algunos otros tumores?

La admito, más no con la interpretación que le dan sus defensores. Para éstos el cáncer es una infección, y la proliferación celular se debe a tal o cual agente específico: un hongo, una bacteria determinada, un coccidio, etc., porque en algunos tumores se han hallado esos elementos.

No puede, no debe negarse que esos elementos, llámeseles como se quiera, han sido encontrados en algunas proliferaciones patológicas de los tejidos. Son afirmaciones de investigadores concienzudos, de autoridad insospechable.

Mas en tales casos creo que esos elementos parasitarios han venido a obrar, no por una modalidad determinada, específica, sobre los tejidos, sino de una manera indiferente. Por su presencia, o por las reacciones que han provocado en una parte del organismo, han llegado a producir la dislocación celular, causa de esa proliferación.

Supongamos una semilla cualquiera, que por su pequeño tamaño sea fácilmente transportable desde las ramas de la planta que le ha dado origen. La arrastra el viento, y por casualidad la lleva a un campo demasiado fértil, apto para el desarrollo exagerado de esa semilla. Esta proliferará entonces como corresponde al medio en que se halla

Ahora bien: supongamos que no haya sido el viento el transportador de esa semilla; supongamos que a ese fertilísimo medio la ha llevado un ave, el hombre mismo. ¿Qué importa el agente que la ha transportado? Su desarrollo hubiera sido igual. Lo único que en este caso debe tenerse en cuenta son las influencias favorables del medio en que se ha desarrollado.

En el organismo esas semillas son las células que los elementos parasitarios o las reacciones de los tejidos han transportado a un medio fértil, donde proliferaron aquéllas, sin que en su desarrollo hubiera podido tener influencia alguna el elemento que las llevó allá. Ese elemento ha sido indiferente.

Desde este punto de vista, creo que la teoría parasitaria de los tumores, o mejor, la influencia parasitaria sobre éstos, en vez de rechazarse, debe admitirse como elemento de capital importancia en apoyo de la idea que he venido desarrollando sobre el origen de los tumores por *dislocación* o *desviación* de una célula o de un grupo de células. Aquí, como en el caso de inflamación o de irritaciones brutales de los tejidos, para que pueda haber la proliferación de un tumor maligno no es necesaria la incrustación de tejidos embrionarios: basta que las células dislocadas sean numerosas y que las nuevas influencias vitales sean potentes para que se tenga ya un tumor maligno en evolución.

Y se preguntará: si el origen de un epiteloma, por ejemplo, se debe a la proliferación de células incrustadas, dislocadas, ¿porqué prolifera, casi por ley general, el tejido conjuntivo que las rodea?

A mi modo de ver, este fenómeno pudiera explicarse de dos maneras:

1.<sup>a</sup> Proliferando el tejido epitelial, éste trataría de absorber o eliminar el tejido conjuntivo. Este, a su vez, para defenderse, digámoslo así, entraría en lucha con el invasor. Esa lucha naturalmente tendría que manifestarse en una proliferación del tejido conjuntivo, pero siempre muy inferior a la del tejido epitelial. (En el caso contrario, cuando no es ya un epitelio el que prolifera sino un tejido conjuntivo, los tejidos epiteliales se defenderán de igual manera, por la proliferación).

2.<sup>a</sup> En nuestro caso concreto de la proliferación epitelial, la proliferación conjuntiva podría explicarse por el hecho de que siendo el tejido conjuntivo sobre todo un tejido de *moldes* (para valerme de una expresión clara), su principal objeto es limitar, encerrar los demás tejidos en espacios determinados. Y si prolifera un tejido cualquiera contenido en las celdas o moldes del

tejido conjuntivo, ¿no sería el caso de que éste proliferara a la vez para tratar de amoldar el tejido proliferado, para, aun en este caso, tratar de ceñirse a su papel?

Ya vimos cómo se desarrolla una incrustación celular para llegar al estado de tumor. Mas ¿será necesario, para que esa incrustación evolucione hacia tumor, que pase primero por el estado de reposo de que se habló antes, y que tenga que esperar un momento oportuno, el debilitamiento de las células que rodean la incrustación, para que ésta pueda entrar en el desarrollo hacia el tumor? Naturalmente que nó, y creo que algunas veces podría bastar únicamente que la célula o células dislocadas cayeran en campo fértil, para que empezara la proliferación anormal que la llevará al estado de tumor.

Así podríamos explicarnos ahora el fenómeno del caso primero de mis experimentos, relatado en esta memoria, donde prácticamente la proliferación del tejido anormal empezó desde el momento del injerto. Este, un tejido uterino, fibras musculares lisas, ha ido a proliferar anormalmente en un medio rodeado de tejidos heterogéneos, bajo influencias muy distintas de las de su puesto primitivo.

El lector habrá visto en estas líneas usada con alguna frecuencia la expresión *desviación celular*. Voy a de dar tratar una explicación sobre lo que por ella entiendo.

Expresé ya mi opinión de que cada célula debe ocupar en el organismo un punto determinado, único, en que su proliferación puede ser *normal*.

¿Y el fundamento? Que la naturaleza para formar un organismo no ha colocado al azar las partes que lo constituyen. En el hombre, por ejemplo, la cabeza guarda siempre una misma posición respecto de los pies; los brazos, respecto de las piernas; los músculos, respecto de los huesos, etc. Descendamos más aún: el órgano corazón guarda en todos los individuos la misma posición respecto del órgano cerebro, por ejemplo; y en el mismo órgano cerebro, las formaciones corticales guardan la misma posición respecto de las formaciones centrales. Y más aún: en la sustancia cortical la neuroglia ocupa el mismo lugar respecto del tejido nervioso propiamente dicho.

En el intestino, por ejemplo, las capas serosa, muscular y mucosa ocupan siempre una misma posición, una con relación a otra; y por nuestros conocimientos, nunca podríamos concebir que en este órgano se encontrara la capa mucosa entre las capas muscular y serosa.

Y si estos tejidos distintos guardan siempre una misma relación entre sí, palpándose en el organismo la suma armonía, ¿por qué no habrá de guardarla de igual manera la célula de un tejido

determinado con las de su misma especie? *A priori* puede optarse por la afirmativa. La célula mucosa *a*) del intestino tendrá que ocupar el lugar *a*), que le está destinado; porque, si en vez de ocupar ese puesto va a ocupar el lugar *b*) de otra célula mucosa, aquella célula quedará en un medio que no le corresponde; y este medio traerá modificaciones sobre su vitalidad y, por lo mismo, sobre su desarrollo.

¿Debe admitirse que toda célula, aun dentro de un tejido de células de su misma especie, tiene que ocupar un lugar determinado, y sólo ese lugar? Y aún más: ¿puede admitirse que esa misma célula no sólo tiene que ocupar ese puesto sino también que tiene que ocuparlo en una posición, en una orientación determinada?

Veámoslo a la luz de la misma histología. Veamos lo que sucede con algunas células, después de lo cual podrá hacerse alguna conclusión por analogía.

Sabemos, por ejemplo, que en el epitelio estratificado prismático de la tráquea, las células que forman la capa superficial, que limitan la luz del órgano, tienen pestañas vibrátiles en su extremidad libre. La histología nos enseña, además, que esas células se encuentran en la capa superficial *únicamente*; y que las pestañas vibrátiles se van haciendo menos potentes a medida que se alejan de la laringe; de manera que, por términos insensibles, hay una gama completa desde la extremidad superior de la tráquea hasta el punto en que los bronquios dan origen a los bronquiolos. Tomemos ahora en nuestra imaginación una de esas células sacada al nivel de los bronquiolos, y llevémosla a la parte media de la tráquea; tendríamos inmediatamente a la vista el contraste formado por esta célula, de pestañas vibrátiles muy débiles, con las células traqueales, de pestañas vibrátiles potentes; habríamos interrumpido así nuestra gama. Luego el puesto que debía corresponder a esa célula para la armonía de la capa superficial, de pestañas vibrátiles, de la tráquea, era el que antes tenía.

Igual raciocinio pudiera hacerse respecto de todas las demás células del organismo, si no fuera que a nuestra investigación escapan sus caracteres mínimos. Y llegaríamos así, naturalmente, a la conclusión de que a toda célula le está destinado un puesto, del que no puede hacérsela variar.

Eso en cuanto a la posición de una célula con relación a otras.

Ahora, en cuanto a su orientación especial, en que las pestañas vibrátiles corresponden únicamente al extremo de la célula que mira hacia la luz de la tráquea, notamos que es un fenómeno constante; y no podríamos concebir una de estas células con una orientación en sentido contrario, es decir, en que las pestañas vibrátiles, en vez de mirar hacia la luz del órgano, fueran a mirar hacia el corión de la tráquea.

Veamos todavía un ejemplo más claro en lo que sucede con la célula nerviosa.

Aquí, una misma célula, la célula piramidal de la zona rolándica, se extiende desde el cerebro hasta una fibrilla del músculo biceps braquial, por ejemplo, y preside los movimientos de dicha fibrilla. El cuerpo de esta célula se halla en la zona de Rolando, y se pone en comunicación con la fibrilla del biceps únicamente por un prolongamiento de su protoplasma: el cilindro eje que, al llegar al músculo, viene a hacerse la parte terminal de su célula de origen.

Contrapónganse ahora los términos: supongamos mentalmente que el cuerpo de esa célula piramidal está, no en la zona de Rolando, sino en la fibrilla muscular del biceps, y que la parte terminal del cilindro eje la colocáramos en la zona rolándica; ¿desempeñaría esa célula ahora el mismo papel de antes, y sería su desarrollo normal? Claro está que no; y si lo que supusimos pudiéramos llevarlo a la práctica, quién sabe cuántas modificaciones sufriría esa célula. Luego ese elemento histológico tiene que ocupar una misma posición, una misma orientación en el organismo, para que su funcionamiento y vitalidad sean normales. Y no veo yo razón para que el fenómeno observado en una célula nerviosa, donde, por la marcada diferenciación de ésta, se hace fácil observarlo, no ocurra también en cada una de las células epiteliales, conjuntivas, etc.

Son estas mis opiniones, netamente personales, sobre el debatido problema del origen de los tumores. Ellas no tienen más valor que el de haber sido formuladas sobre el resultado de estudios experimentales, que si por pocos no pueden desgraciadamente suministrar un argumento inflexible en favor de los principios enunciados en esta memoria, si me han puesto al menos en la vía de un estudio interesante, y quizá fecundo, en manos más hábiles que las mías.

Mi autoridad es únicamente la de un estudiante que, casi sin elementos, ha emprendido un estudio arduo, pero que habrá de continuarlo con fe en un resultado más halagüeño todavía. ¡Qué placentero sería para mí ver en estos estudios la colaboración de los hombres de ciencia adictos a la investigación!