

AÑO XLII

REPÚBLICA DE COLOMBIA

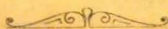
NÚMERO 500

(Febrero de 1924).

Calle 86 n° 1123

Revista Médica de Bogotá

Organo de la Academia Nacional de Medicina.



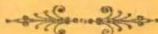
REDACTORES:

DOCTOR LUIS FELIPE CALDERÓN.

„ PABLO GARCÍA MEDINA.

„ JORGE BEJARANO.

„ JOSÉ VICENTE HUERTAS.



BOGOTÁ

IMPRENTA NACIONAL

1924

BOGOTÁ - COLOMBIA
AGENCIA HERRERA

GONTENIDO

	Págs.
Santiago Cortés—Necrología.....	65
Anatomía patológica del rinoscleroma, por los doctores Joaquín E. Fajardo y A. Peña Chavarría	66
El brote agudo de la lepra, por los doctores Francisco de P. Barrera y A. Peña Chavarría.....	69
Estudios experimentales sobre el origen de los tumores, por Roberto Restrepo	99
Unas historias clínicas, por el doctor Jesús Mendoza C.	115
La insulina, su efecto y su valor terapéutico.....	124

La correspondencia y los canjes deben dirigirse así: *Revista Médica* — Bogotá — Colombia —

Los anunciadores europeos se dirigirán al doctor *P. García Medina*, Bogotá (Colombia).

Adresse pour la correspondance et les échanges: *Revista Médica*—Bogotá (Colombia).

Les annonceurs européens sont priés de vouloir bien s'adresser au docteur *P. García Medina*, Bogotá (Colombia).

Valor de la suscripción de una serie de 12 números, \$ 1-50 oro.

La correspondencia debe dirigirse así:

Señor doctor PABLO GARCIA MEDINA.

Bogotá.

REVISTA MEDICA DE BOGOTA

Organo de la Academia Nacional de Medicina

REDACTORES

Doctor Luis Felipe Calderón.
Doctor Jorge Bejarano.

Doctor Pablo García Medina.
Doctor José Vicente Huertas.

NECROLOGIA

SANTIAGO CORTES

A consecuencia de una antigua lesión cardíaca, ha muerto el ilustrado naturalista señor Profesor SANTIAGO CORTÉS, cuya dedicación al cultivo de las ciencias naturales fue bien conocida y apreciada en Colombia y en el Exterior. Con inteligencia excepcional y con paciencia benedictina estudió nuestra rica flora, y fruto de esas investigaciones fue su *Flora Colombiana*, bella y utilísima obra en que describió las plantas medicinales de nuestro país. Descubrió y clasificó muchas plantas de importante aplicación, y nos dejó monografías con que puede completarse aquel excelente libro.

Dedicó el Profesor CORTÉS varios de sus trabajos a la Academia Nacional de Medicina, y en la REVISTA MÉDICA hay muchas páginas con importantes y sabios estudios de su pluma. Su inteligencia y su ilustración tuvieron por inseparables compañeros la modestia, que presidía todos los actos de su vida, y su patriotismo que lo colocó entre los beneméritos servidores de la ciencia y de la patria.

El ilustrado naturalista doctor Ricardo Lleras Codazzi dijo con justicia refiriéndose al Profesor Cortés:

«Integra su vida la dedicó al estudio de la Botánica, con tan buen éxito, que puede decirse que la flora de nuestros valles y cordilleras no tenía ya secretos para él. Fue autor de varias publicaciones importantes, entre las cuales descuella una monografía de la familia de las leguminosas; unos apuntes sobre xilología de nuestros bosques, y la *Flora Colombiana*, con un capítulo especial sobre las aplicaciones terapéuticas.»

La REVISTA MÉDICA cumple el deber de dejar constancia del duelo que a la patria ha causado la desaparición del ilustrado naturalista que honró a las letras colombianas y sirvió a la ciencia con ejemplar desinterés.

ANATOMIA PATOLOGICA DEL RINOESCLEROMA

Por los doctores JOAQUÍN FAJARDO ESCOBAR y ANTONIO PEÑA CHAVARRÍA (de Bogotá).

(Trabajo premiado en el concurso de Anatomía Patológica, abierto por la Academia Nacional de Medicina) (1).

Para responder a la invitación que periódicamente acostumbra hacer la Academia Nacional de Medicina abriendo el tradicional concurso de Anatomía Patológica, y para mostrar el entusiasmo que en nosotros siempre han despertado estas cuestiones, hemos creído conveniente remitir este año el presente estudio anatómico.

No tiene él, como fácil es deducirlo de la reacción anatómica respectiva, el comprobante de las *piezas* que podrían enriquecer el museo de esa docta corporación, valioso ya por el contingente que año tras año prestan los estudiantes de nuestra Facultad; pero en cambio, como testimonio de la autenticidad de nuestra labor, presentamos las historias clínicas debidamente autenticadas, acompañadas en cada caso de la respectiva fotografía, que en esta materia ilustra más que una larga descripción.

El estudio que presentamos puede reposar en los archivos de la Academia para que contribuya mañana a los trabajos de cualquier investigador colombiano que desee comprobar las afirmaciones de los autores extranjeros.

El rinoescleroma, materia en cuestión, enfermedad de frecuencia extraordinaria en las regiones frías de Colombia, como lo demuestra el hecho de haber obtenido en el curso de cinco meses, cinco observaciones, clínica, anatómica y bacteriológicamente comprobadas, es de relativa escasez en los países europeos, en muchos de los cuales ni siquiera existe. La poca precisión que hay en los diferentes autores que han abordado la cuestión desde el punto de vista histológico pone de presente la importancia de este estudio.

De la observación de los siete casos cuyas historias clínicas adjuntamos, podemos deducir que el aspecto microscópico del rinoescleroma es el de un tumor benigno. Nada acusa en él una reacción inflamatoria con los clásicos caracteres de *rubor, calor y dolor*, y no evoluciona como las inflamaciones a la *supuración* o a la *resolución*, pero como el examen microscópico demuestra la carencia de los elementos característicos de los tumores, es imposible colocarlo en este grupo. Forma con las lesiones de la lepra, la sífilis, la tuberculosis, etc., un grupo in-

(1) Este estudio se presentó con siete observaciones clínicas, nueve fotografías, siete inclusiones en parafina, una preparación del bacilo de Frish colorada por el método de Gram, y diez microfotografías.

termedio que Virchow tituló tumores de *granulación* y que otros autores han llamado neoplasmas crónicos inflamatorios o *inflamaciones crónicas nodulares*, nombres todos que llevan la idea de transición entre grupos extremos: *neoplasma* e *inflamación*.

Este grupo se halla individualizado por la existencia de la célula gigante y en virtud de las afirmaciones de Cornil, quien dice haberla encontrado en los cortes del rinoscleroma, y las de muchos otros anatomopatologistas que con él concuerdan se admite universalmente su clasificación como granuloma.

Del estudio de los cortes concluimos que todos los elementos de la piel se encuentran alterados en mayor o menor grado, así:

Epidermis—Sus alteraciones son mínimas; sin embargo, la microfotografía número 6 A muestra una capa córnea hipertrofiada, y en la número 6 B con objetivo de mayor aumento se puede notar la disyunción en que se encuentran las láminas que la constituyen. En el cuerpo mucoso de Malpighi se encuentra en algunas preparaciones abundante infiltración embrionaria, pero esta lesión está muy lejos de ser la regla, como se comprueba mirando la *preparación* número 6, donde hay un cuerpo mucoso normal, sin elementos embrionarios.

Dermis—La microfotografía número 1 A muestra muy bien la hipertrofia papilar; esta lesión es constante y parece ser la inicial. En las papilas así aumentadas se puede ver la infiltración leucocitaria y una intensa vascularización (preparaciones número 2, números 4-5), debida no sólo a neoformación vascular, sino a la dilatación de los vasos preexistentes (micro número 1 B), cuyas paredes están hipertrofiadas y principian a esclerosarse. Las glándulas son muy escasas; las pocas que se encuentran han sufrido alteraciones profundas, como puede verse en la *preparación* número 1, donde se encuentran glándulas pilosebáceas que presentan un círculo de células pequeñas, de núcleo fácilmente coloreable, tanto más nítidas cuanto más cerca se hallen de la periferia; una zona intermedia constituida por células alargadas, donde el núcleo poco visible tiene una disposición fusiforme, y finalmente la zona central constituida por el cabello.

La micro número 1 C, tomada de esta *preparación*, hace ver la semejanza de la glándula alterada con un globo epidérmico; el cabello que puede verse en la microfotografía permite diferenciarla de las formaciones epiteliomatosas.

En regiones más profundas del corión existe la misma hiperemia (venas de paredes infiltradas y gruesas que pueden verse en la microfotografía número 4), con la consiguiente emigración leucocitaria. En este punto debíamos encontrar el elemento característico descrito por Mickulinsky, la célula gigante, pues a este respecto hay una rara unanimidad entre los autores: todos convienen en la presencia «entre los haces conjuntivos de la dermis y las pequeñas células redondas, de grandes células ovoides de veinte micrones, provistas de uno o varios núcleos»; las primeras estarían invadidas por una sustancia coloide que

haría rechazar el núcleo hacia la periferia; tanto las unas como las otras estarían invadidas por el bacilo de Frisch.

Remitimos estas piezas para que autoridades competentes opinen sobre la existencia de células gigantes que se ajusten a estas descripciones. Nosotros las hemos buscado en vano, si bien al principio las confundimos con los elementos que pueden verse en la preparación número 3, lo mismo que en las microfotografías número 3 A y B, que tienen como caracteres comunes estar constituidos por células agrupadas alrededor de un eje, pero sin observar ley ninguna en su distribución unas con otras, provistas de un núcleo muy grande, fácilmente coloreable, y un protoplasma escaso, muy semejantes a las que ocupan el resto de la dermis. En derredor de la formación se dispone un anillo de tejido conjuntivo. Hay algunas de estas agrupaciones que se alejan de esta descripción, probablemente por la simple multiplicación de estas células, y así tenemos algunas muy semejantes a las ya referidas alteraciones glandulares: células dispuestas en corona en la periferia, pequeñas, bien coloradas, alargadas, de grande eje paralelo a los radios de la circunferencia; dentro otra capa de células irregularmente dispuestas, menos nítidas en sus contornos, y finalmente, en el centro una sustancia amorfa que en ocasiones no existe, dejando un espacio claro. En otras se forma un nuevo globo dentro del preexistente, y a veces el espacio claro se hace muy grande reduciendo lo demás a un simple borde.

En la microfotografía número 1 D pueden verse células que tienen todos los caracteres de los plismocitos, las cuales han sido señaladas en esta lesión por casi todos los autores.

La proliferación del tejido conjuntivo y la desaparición de todos elementos celulares llevan la lesión al estado de esclerosis que puede verse en la fotografía número 5.

Como suplemento a la parte anatómica y por considerarlo de verdadero interés científico, hacemos algunas apuntaciones de lo que nuestra observación ha logrado en la bacteriología y el tratamiento del rinoescleroma.

El bacilo de Frisch, tal como lo describe actualmente la bacteriología, lo hemos encontrado en todos y cada uno de los casos estudiados. Al hacer frotis de los tejidos extirpados en las regiones enfermas se ve el bacilo con los caracteres morfológicos y colorantes que se le han descrito. Haciendo siembra en gelosa ordinaria, se obtienen al poco tiempo, casi siempre en catorce horas, colonias en superficie, de bordes poco marcados, perfectamente transparentes, que dan la impresión de una gota de rocío sobre una sustancia gelatinosa. A los pocos días la transparencia del principio desaparece y los cultivos toman un tinte lechoso. (Preparación número 8).

Sembrando en medios azucarados siempre hemos obtenido fermentaciones idénticas en un todo a las del neumobacilo de Friedlander, dato éste que no coincide con los experimentos de Frische y de otros bacteriólogos.

Todo el estudio hecho con el bacilo aislado en los siete casos de rinoscleroma demuestra que éste tiene caracteres semejantes de morfología, coloración y cualidades biológicas a los del neumobacilo de Friedlander. De ahí que nos unamos a algunos investigadores que desechan la especificidad del bacilo de Frisch.

El tratamiento radioterápico, como se puede ver en el resultado obtenido en los casos de las observaciones números 1 y 6, es extraordinariamente eficaz.

En el primero se hicieron once aplicaciones de 25 miligramos de radio durante tres horas separadas una de otra por un intervalo de quince días. En el segundo se hicieron cuatro aplicaciones en las mismas condiciones que el primero.

Desde el primer momento se apreció la acción potente de las emanaciones de radio; al día siguiente de cada una se nota un enrojecimiento de las partes enfermas, indicio de un proceso inflamatorio en esos tejidos ya esclerosados.

No es raro notar en ocasiones como resultado de dicha irritación una exudación abundante y fluida.

EL BROTE AGUDO DE LEPPRA

por los doctores FRANCISCO DE P. BARRERA, Médico ex-Jefe del Lazareto de Agua de Dios, y ANTONIO PEÑA CHAVARRÍA, Médico Ayudante del Laboratorio de Lazaretos.

(Trabajo enviado al sexto Congreso Latinoamericano de Medicina reunido en La Habana, y considerado en la sesión del 23 de noviembre de 1922).

Al celebrarse el sexto Congreso Latinoamericano de Medicina, para utilizar una ocasión tan propicia, animados por un noble deseo de investigación científica y aprovechando la experiencia adquirida por nosotros como Médico Jefe en el Lazareto de Agua de Dios y como Ayudante del Laboratorio Central de Lazaretos, respectivamente, hemos creído muy oportuno enviar a la ilustre y docta corporación el presente trabajo sobre la más cruel de las enfermedades que desde largo tiempo preocupa a los pueblos americanos, pues abrigamos la convicción de que los mayores esfuerzos del gremio médico latinoamericano deben tender al esclarecimiento de los problemas de la patología continental.

La lepra, merced a las intensas labores sanitarias, se ha extinguido casi en los países europeos, dando una prueba tangible

de la eficacia de los principios científicos aplicados a la protección social y al mejoramiento de las razas. No puede, por desgracia, decirse lo mismo de las naciones americanas que en diversas proporciones se ven azotadas por la terrible enfermedad. Nuestros leprosarios, habitados por numerosos pacientes, invitan al esclarecimiento de los problemas en la etiología como en la profilaxis y tratamiento de la temida lepra.

Toca a los gobiernos y a los cuerpos científicos ilustrar los varios puntos que esperan solución definitiva, preparar el camino feliz a una futura generación más sana, más fuerte y vigorosa.

En los leprosarios nacionales, que son verdaderos emporios de todas las formas clínicas y de todos los fenómenos que se suceden en el desarrollo de la enfermedad, llama la atención el conjunto de síntomas agudos que sobre el terreno crónico de la lepra se muestra a intervalos más o menos aproximado, según la violencia de la infección y la defensa del organismo donde evoluciona. Sentar la diferencia con el estado general crónico y marcar los varios síntomas que constituyen el acceso agudo de la lepra, es el objeto del estudio presente.

Los 6,500 enfermos recogidos en los Lazaretos de Agua de Dios, Contratación y Caño de Loro, dan ocasión para observar a diario muchos de esos brotes agudos que el médico puede seguir desde el principio hasta el fin en los hospitales o en las salas de consulta, al paso que fuera de los lazaretos, rara vez caen bajo la observación del profesional en su práctica diaria, y efímeros como son esos brotes, pasan ignorados en su completa evolución sin haber quedado descritos en la plenitud de sus pormenores. De ahí nace el interés de nuestro estudio, y él nos faculta para distraer a los miembros del Congreso, pues las observaciones clínicas personales llevan el respaldo de la bacteriología y anatomía patológica con todo el apoyo suministrado por las investigaciones microscópicas en los humores y tejidos enfermos.

De algunos años a esta parte varios de los autores que se han ocupado en la lepra han indicado el acceso agudo leproso, pero de un modo somero, sin llegar en sus publicaciones a limitar las fases que en su evolución presenta, y otros llegan a evidentes confusiones con otras manifestaciones de la misma enfermedad, tal vez porque el escaso número de observaciones no les ha permitido establecer las diferencias claras y precisas.

El Director de los leprosarios de Honolulu, doctor Mac Donald, en publicación que apareció en *The Journal of the American Medical Association*, número correspondiente al 15 de diciembre de 1920, afronta el problema que se ofrece a todos los que se ocupan en la lepra, y que él designa por el conjunto de síntomas con el nombre de fiebre leprosa. En el curso de dos años, en un total de 235 pacientes a su cargo, sólo obtuvo 21 casos, es decir, algo menos de un nueve por ciento del número total

de enfermos; anota como dato interesante el que los pacientes no habían tenido accesos antes de ingresar al leproso.

Otro médico angloamericano, doctor Dyer, al hacer consideraciones sobre las etapas evolutivas de la enfermedad, habla de los cambios de temperatura que determinan «la fiebre de la lepra,» que llama ya «entidad clínica definida.»

León Perrin, profesor de clínica dermatológica en la Facultad de Marsella, encargado de redactar el artículo sobre lepra en el *Nuevo Tratado de Medicina* que está en la actualidad publicándose bajo la dirección del profesorado francés, hace una descripción clínica muy pormenorizada de la forma tuberculosa de la lepra, en la cual, según nuestra opinión, andan mezclados ciertos detalles pertenecientes al ataque agudo con los otros signos que caracterizan por su conjunto mismo el desarrollo crónico. Dámaso Rivas, en su estudio sobre la lepra en Puerto Rico, trabajo presentado al sexto Congreso Médico Cubano reunido en La Habana en diciembre de 1921, da algunos detalles sobre el asunto, como se deduce del informe que de la sesión del 14 de diciembre hace el Secretario del Congreso, al transcribir la discusión suscitada después de la lectura del trabajo citado entre el doctor Rivas y el delegado mejicano Cossío, quien estaba de acuerdo con el punto principal, el de considerar la lepra como una infección a saltos, que muestra períodos de mejoría y aun de aparente curación, sustituidos con el tiempo por síntomas agudos de la enfermedad.

En vista de tales vacilaciones surgió en nosotros la preocupación de establecer con exactitud la diferencia observada en abundante número de pacientes de nuestros leprosoarios, entre los caracteres permanentes del estado crónico y la copia de síntomas agudos y bruscos que van apareciendo en los accesos que sobrevienen a intervalos sucesivos. Esta distinción entre el estado crónico y los ataques agudos en la marcha de la lepra, explica los diversos nombres de los autores americanos: «fiebre de lepra,» «ataque agudo»; en nuestros leprosoarios todos los enfermos lo designan popularmente con el pintoresco nombre de «fiebre nerviosa,» título que resume los dos principales signos: la fiebre y las sensaciones dolorosas que experimentan en aquellas crisis los pacientes.

Resumiendo todas las anteriores ideas, se presenta la lepra como el tipo de la enfermedad, que siendo por la evolución crónica, están sin embargo interrumpidas por frecuentes exacerbaciones que muestran una modalidad clínica nueva; no es esta la única entidad en su especie: hacen cortejo a la lepra el paludismo, la sífilis y la tuberculosis, todas las cuales por diferentes factores verifican transiciones de su habitual cronicidad a estallidos ruidosos en su marcha; ya por cambios climatéricos, provocadores de reacciones especiales que no se detienen sobre el organismo sino se extienden también al germen productor; ya por ruptura del equilibrio entre los elementos primordiales del organismo y los agentes exteriores vulnerantes, o por

las transiciones traídas por las funciones inherentes a cada edad: pubertad, menopausia, vejez o adaptaciones fisiológicas exigidas por estados nuevos, como el embarazo y el parto, o finalmente la semejanza que las tres primeras enfermedades presentan al respectivo tratamiento, bajo cuya influencia suelen exacerbarse, merced a una lucha angustiosa, los antiguos y apagados síntomas.

Etiología.

El brote agudo de lepra se presenta en ambos sexos, en todas las edades, desde los niños atacados por la enfermedad hasta los ancianos, siendo en las gentes adultas en quienes se manifiesta con mayor frecuencia. No tiene inclinación por determinada raza, es patrimonio de todo leproso, ya pertenezca a la raza blanca, a la india más o menos mezclada y a la negra pura. Aparece en todo enfermo, cualesquiera que sean sus facilidades de vida o el oficio que desempeñe. De la misma manera todos los organismos, desde los más resistentes y robustos hasta los más débiles, todos los temperamentos, sanguíneos o artríticos, linfáticos o nerviosos, son visitados por los brotes leproso, pero sí se nota que quienes poseen una rica y pletórica irrigación circulatoria son más a propósito para presentarlos con mayor facilidad en la forma de lepromas congestionados y extendidos.

Puede aparecer en todos los climas como en Colombia es fácil observarlo, puesto que las temperaturas alternan en este país a muy cortas distancias, y habitan los leproso en las regiones tórridas, lo mismo que en las templadas de 18 a 25 grados, donde es el contagio abundante, y en las frías de las más encumbradas altiplanicies. Se produce el brote agudo en todas las estaciones del año, con predominio en las épocas de invierno; entonces, cuando las lluvias caen diariamente, cuando por consecuencia el ambiente está saturado de humedad, en los lazaretos llega a estar atacada una gran parte de los pobladores como si hubiera estallado de súbito una enfermedad epidémica.

Se presenta en las formas tuberculosa y mixta de la enfermedad; en la forma maculosa puede suceder que se muestre un brote que determina un cambio a la forma tuberculosa franca o bien se sostenga la original aparición de manchas pero en la forma de brote agudo.

Es digno de observarse que los grandes cambios del organismo constituyen la ocasión propicia para estallar el ataque agudo; hay ocasiones en que el establecimiento de la menstruación trae por consecuencia el brote inicial; así ocurrió en el caso de una joven en quien no se notaba la lepra sino sólo por alteraciones de sensibilidad, pues con frecuencia sufría quemaduras sin sentir las, y al establecerse las reglas vimos una irrupción aguda de grandes manchas rojas en los brazos y en las rodillas, que se establecieron de un modo permanente. Otro tanto puede afirmarse del parto.

El uso inmoderado del alcohol es motivo desencadenante de ataques repetidos, tanto más funestos cuanto más avanzado el alcoholismo, que, por desgracia, como el chichismo, se ha extendido en los lazaretos colombianos.

No es raro ver estallar brotes con caracteres graves en seguida del matrimonio entre leprosos; en dos enfermas jóvenes que tenían manchas eritematosas de naturaleza benigna, en los días siguientes a sus nupcias respectivas aparecieron las manifestaciones agudas con caracteres de suma gravedad, de larga duración, que las condujeron a un agravamiento definitivo.

Nueva causa excitante es el exceso de trabajo físico; muchos enfermos, después de un solo día de labores, a las que no están habituados, faenas en el campo al aire libre bajo una temperatura tropical de 35 grados, regresan con los primeros síntomas y entran en una evolución completa.

Las contrariedades y penas morales, abatiendo el organismo de los pacientes, determinan a veces períodos agudos de fiebre leprosa.

Hemos formado la convicción de que los tratamientos reputados por la práctica como más favorables para la lepra por una acción que a primera vista resulta paradójica y que pone el recelo en los médicos y enfermos, despiertan fuertes procesos agudos, cooperando con los esfuerzos defensivos del organismo; el aceite de chaulmugra, el gicocardato de soda, el más reciente de los ésteres etílicos del ácido ginocárdico obran todos en el mismo sentido, y el primer cuidado de los enfermos es cesar espontáneamente el empleo de la medicación tan pronto como sienten los primeros síntomas, para continuarlo más tarde cuando se encuentran libres de su crisis. Muy justo es el pánico que tienen los pacientes para el uso de los yoduros, especialmente del yoduro de potasio, porque al cabo de pocos días de haber ingerido dosis medianas es casi seguro que se encuentran amenazados por un brote grave y general. Esta peculiar acción interpreta la reacción del organismo que se esfuerza por expulsar la muchedumbre de bacilos que lo agobian, hecho que a diario se aprovecha para mayor precisión en el diagnóstico bacteriológico. Ese estímulo orgánico que despierta el yoduro trueca su antigua aplicación empírica y le añade explicación científica.

Los baños fríos generales se enumeran asimismo entre las causas provocadoras.

Debemos señalar la preocupación habitual en los lazaretos contra el uso de las frutas, especialmente las de jugo ácido, a las cuales tradicionalmente inculpan de agravar la enfermedad; la piña y otras semejantes se rechazan instintivamente en las comidas.

Las múltiples causas anteriores aclaran la etiología de muchos casos de brote, pero en otras ocasiones no se halla el motivo aparente que lo explique. ¿No serán, como creemos y más adelante lo explicamos, las veces en que el organismo saturado

de toxinas y acosado por la pululación de los bacilos, lanza con ímpetu, por un movimiento de defensa, a sus propios enemigos para librarse de ellos, pues lo padecen individuos que por su higiene y recursos semejarían estar exentos de parecidas crisis?

Es menester advertir que cuando la lepra se halla acompañada en el mismo paciente de otras infecciones que evolucionan al tiempo, ya sean entidades ordinarias o tropicales, tuberculosis, paludismo, disenteria u otras, influyen de común acuerdo en la decadencia del enfermo, pero la lepra continúa su desarrollo como si estuviera desligada de las otras enfermedades, y el bacilo de Hansen avanza independiente su acción lenta y destructora.

Descripción.

Es frecuente ver en ciertos enfermos, tanto en los que cuentan ya larga permanencia en el leproso, sometidos o no a tratamiento, como en otros que por primera vez llegan allí después de las fatigas del camino, muchas veces con varios días de marcha, o por consecuencia de las emociones morales sufridas al tener noticia de su enfermedad, manifestaciones agudas de ella, cuyo conjunto señalaremos en el curso de la descripción con el nombre de brote agudo. Hemos llamado la atención a que no solamente se observa en los hospitales, en enfermos que hace tiempo están reclusos en ellos sometidos a tratamiento, sino también en muchos que por primera vez ingresan en aquellos establecimientos, como lo hemos visto en enfermos remitidos por las autoridades sanitarias de los Departamentos del país y en otros estudiados en Bogotá, porque el doctor Mac Donald en la publicación mencionada atrás dice que no ha visto casos antes de ingresar al hospital y someterse a tratamiento, probablemente porque en las islas de Hawai asilan a los leproso en el mismo comienzo de la enfermedad.

Para mayor claridad en la descripción del brote, tomamos como tipo a un leproso en la modalidad tuberculosa que ya posee los estigmas de la enfermedad, como manchas, alopecia, alteraciones de sensibilidad cutánea, infiltraciones de los miembros; en medio de esta situación tolerable de su enfermedad que le permite efectuar la mayor parte de sus ocupaciones cotidianas, bruscamente perturbando ese relativo equilibrio, experimenta un día los pródromos de un brote agudo; malestar y quebranto que lo incomodan con dolores vagos, los cuales no sólo aprecia en la superficie sino los atribuye a las masas musculares profundas. Estas alteraciones, acompañadas de leves dolores articulares, pequeños escalofríos que faltan en ocasiones, son preliminares de movimientos febriles de ascenso brusco que alcanzan una mediana intensidad, síntomas que anteceden treinta y seis a cuarenta y ocho horas a la manifestación cutánea del brote agudo.

El malestar que el enfermo experimenta no es tan deprimente que le obligue a permanecer en el lecho; sólo le priva de los trabajos que demandan grandes esfuerzos. Hacen contraste en esas circunstancias depresivas la ausencia de cefalalgia y la conservación poco alterada del apetito, condiciones que son tan frecuentes en otros estados infecciosos.

La naturaleza del dolor en los miembros se distingue de las neuralgias de la misma lepra, porque no sigue el trayecto de los nervios del miembro correspondiente ni tiene el carácter paroxístico y urente de aquéllas; es un dolor vago, constante, sin predilección por las articulaciones, como en el reumatismo, y no impide en nada la amplitud de los movimientos; al hacer presión con la mano en las masas musculares aumenta la sensibilidad al dolor; llega a veces a ser tan sensible que el contacto del lecho incomoda al enfermo.

Los escalofríos pueden sobrevenir a cualquier hora del día; no es grande la intensidad, no tienen una marcha franca, fuerte y única como sucede en el paludismo, o el que precede a algunas enfermedades infecciosas.

Más adelante coinciden algunas alteraciones viscerales, entre las cuales las turbaciones digestivas son raras: vómitos alimenticios o biliosos solamente sobrevienen en aquellos enfermos que han tenido antes tendencias a alteraciones digestivas; la diarrea de poca intensidad es bastante rara y sobreviene luego cuando el brote está ya establecido; más bien se observa desde el principio una constipación intestinal marcada.

El hígado se infarta, desborda unos dos o tres centímetros, se hace sensible a la palpación. En una vez se inició el brote en una mujer joven, de constitución fuerte, por una congestión pulmonar apreciable, sobre todo en el lado derecho; al cabo de tres días comenzó a disminuir la congestión pulmonar y apareció simultáneamente el brote y logró abandonar el lecho, y aunque con fiebre, continuó andando en el hospital en que se encontraba. Los edemas del rostro, de los antebrazos y manos, de las piernas y pies, edemas que son duros, dependen de la obstrucción de las más finas arterias en los lugares hinchados y de la inflamación de los riñones por el paso continuo de los bacilos expulsados por esa vía, como lo prueba el examen bacteriológico de las orinas y la albúmina existente; los edemas terminan luego con el final del brote. El bazo, en algunos pacientes, aumenta el espacio percutible, pero se debe pensar que los lazaretos están situados en climas calientes propios para que el paludismo crónico altere por su parte aquella víscera. El corazón, a veces dilatado un poco, produce soplos hacia la base y vuelve más tarde a su estado ordinario; sin embargo, en un enfermo atacado hacía largos meses de insuficiencia mitral, a la invasión de un brote leproso entró en descompensación completa, con congestiones hepáticas y renales, sucumbió en medio de la asistolia cuando aún el brote se conservaba en plena actividad.

La fiebre de brote, asunto de gran interés clínico hacia el cual llamamos la atención, ha merecido de nuestra parte solícitos cuidados; hemos tomado en los hospitales a tarde y a mañana la temperatura de muchos enfermos, siguiéndola desde el principio hasta la terminación, anotando en el cuadro los variados incidentes que fueron presentándose.

Como puede verse en los diagramas que acompañamos, se descubre la irregularidad de la fiebre leprosa, pues en 23 cuadros que elegimos como modelos, el único factor común es la evolución que lleva su camino de un modo determinado.

Instalada la fiebre, asciende al máximo de temperatura en un periodo muy variable, viéndose en los cuadros presentados que ese tiempo abraza más comúnmente de uno a tres días. En el más alto grado obtenido, que ha sido hasta de 40,°3, pero que más a menudo oscila entre 38,°5 y 40, se mantiene de veinticuatro a setenta y dos horas, fecha en que comienza el descenso de la curva térmica, que siempre se verifica en lisis con caracteres particulares: la graduación descendente diaria alcanza en la mayoría de las veces 0.5, aunque no es inusitado notar casos en que desciende un grado o más, llegando en una ocasión excepcional a una caída brusca de cuatro grados. El periodo completo de lisis encierra en la mayor parte de las curvas hasta seis días, y no es raro que se extienda a doce y por rareza dure diez y ocho.

La extensión de la curva con todas sus irregularidades mide desde el principio al fin un lapso de doce a veinte días.

Para mejor inteligencia queremos indicar que en las veintitrés personas en que se observó la fiebre hay quince de raza indígena más o menos mezclada, y ocho pertenecientes a la raza blanca; por edades dos no habían llegado a los quince años, diez y nueve vivían entre quince y cuarenta años, y únicamente dos pasaban de esta edad, lo que confirma que la fiebre leprosa simpatiza más con la madurez de la vida, época en que el organismo posee la plenitud de sus defensas.

Pasados los pródromos e instalada la fiebre, al cabo de dos o cuatro días se hace ostensible el brote leproso en la superficie cutánea, coincidiendo con el periodo ascendente de la temperatura, y el ulterior avance de ese elemento cutáneo inicia el periodo de la lisis. En este proceso es paralela la lepra con otras entidades infecciosas que repercuten a la piel en momentos definidos, las enfermedades eruptivas. Asistimos así al empeño de una lucha interna y profunda entre los anticuerpos y los antígenos bacilares que los provocan; tales cambios, consecuencia de los esfuerzos naturales, permiten vislumbrar las diversas etapas de la infección.

La manifestación cutánea está constituida por nudosidades apreciables al tacto; sobre el color general de la piel, blanco, moreno, cobrizo, de acuerdo con cada raza, se nota un eritema de escasa superficie, poco brillante, de matiz rosado vivo, salvo en las personas de raza negra, donde la mancha rosada se sus-

tituye por una coloración gris de pizarra; área que corresponde por la palpación a una nudosidad subyacente, que es el elemento primordial cutáneo del brote hanseniano. Los leprosos sienten espontáneamente en esos sitios una sensación ardorosa, bien localizada, similar a una sensación de quemadura y unánimemente están acordes en compararla al contacto de la grasa hirviendo.

El tacto percibe un nódulo redondeado, liso, que puede ser movido con la piel y cuya adherencia a las capas adyacentes va aumentando por los flancos para hacerse íntima en la profundidad correspondiente al estrado hipodérmico; cuando uno intenta extraerlo encuentra planos fáciles de separación alrededor, pero necesita algún esfuerzo para disecarlo en el fondo; aprovechando los planos de separación, algunos enfermos se empeñan en apretar enérgicamente sus nudosidades, y por una pequeña incisión los extraen sin hemorragia fuera de la piel. Las dimensiones varían desde el tamaño de un grano de mijo, unos dos milímetros de diámetro, hasta el de una nuez, diámetro de tres centímetros. La consistencia da la sensación de un trozo de caucho, bien que la elasticidad es más restringida. Anatómicamente el lugar de origen es el tejido celular subcutáneo, caso en el cual no se percibe nada a la vista, pero pronto crece al exterior, y unos nódulos son apenas tangentes a la piel, otros se muestran convexos en arcos de círculo que algunos aumentan hasta la mitad de una esfera y desbordan por completo el nivel de la epidermis. Modifican la forma, la abundancia o deficiencia del tejido celular; así en la frente, en el mento, toman una forma un poco aplanada, a lo que contribuye también el plano óseo que los soporta, al paso que en el lóbulo de las orejas de consistencia blanda, donde se sitúan los más pequeños que se conocen, toman el aspecto miliar de esférulas que se palpan entre los dedos y que se traslucen al hacer tracción sobre el pabellón auricular.

En cuanto a la sensibilidad de los elementos, han escrito que son todos anestésicos, equiparándolos con otras manifestaciones de la lepra; nuestras investigaciones nos hacen creer que la sensibilidad depende no tanto de los nódulos mismos cuanto de la integridad de las ramas nerviosas de la región donde están colocados: en unas partes son bien sensibles, en otras la anestesia es completa o está retardada o disminuída, todo en armonía con la plenitud o insuficiencia en las funciones sensitivas del nervio respectivo.

El orden sucesivo en que van apareciendo los nódulos leprosos en la superficie cutánea permite trazar un cuadro de conjunto: de ordinario aparecen los primeros en la cara sobre los pómulos y las mejillas; simultánea o sucesivamente vienen los de los miembros superiores en las caras anterior o posterior de los antebrazos, los codos, los brazos, donde queda indemne la cara interna; en los miembros inferiores principia por la región anterior de los muslos que es su lugar preferido.

Como fenómeno particular recordamos el caso de una enferma joven que en un primer ataque tuvo nódulos únicamente en los miembros inferiores; en uno segundo, más fuerte, se extendieron a los superiores, y en ambos respetaron el rostro. En resumen, todas las regiones pueden ser cubiertas por los nódulos; es poco atacada la nuca, excepcionalmente el dorso y flanco de la nariz, las palmas de las manos y las plantas de los pies, donde se forman apenas uno o dos elementos siempre muy dolorosos por la espesa capa cutánea que tienen que vencer.

En las invasiones graves no se escapan los tejidos de las mucosas: en la laringe, la úvula, el velo del paladar, en la lengua, en la vulva y la vagina y en el glande se notan nódulos duros, rojos, aplanados. Suelen aparecer entonces conjuntivitis violentas que ponen en peligro los ojos de los enfermos; lesión que se distingue con facilidad de las conjuntivitis de otro género por ser mayor la congestión, más intenso el lagrimeo y el temor a la luz acompañado de dolores alrededor de las órbitas, todo lo cual martiriza al paciente por alargado espacio de tiempo.

Un brote agudo puede estar formado de nódulos escasos y discretos; en casos más graves entre los elementos de un brote primitivo, cuando ya están avanzados o tocan a su fin, sobreviene un acceso nuevo cuyos nódulos se colocan entre los que precedieron, llegando a aglomerarse todos para formar un leproma de dimensiones de cuatro o seis hasta diez centímetros de diámetro, coloración roja, superficie lisa, bordes ligeramente levantados, tal como se ve en una de las fotografías que reproduce la imagen con fidelidad.

La evolución y el fin del nódulo son muy variados: unos se reabsorben por completo sin dejar huella ninguna de su paso; sucede esto en los primeros brotes de los individuos robustos. Otras veces después de cuatro a ocho días cambian la coloración rosada por otra roja oscura, se reblandece un poco la consistencia y van desapareciendo poco a poco dejando una huella pigmentada violácea que determina una aspereza por descamación furfurácea de la piel correspondiente, en contraste con la suavidad de la superficie lisa que la rodea. En fin, en otras ocasiones el nódulo va a la ulceración: al cabo de unos dos a seis días, contados desde la aparición, se alza en el centro una vesícula amarillenta que se espesa lentamente para formar una costra más aplanada; si se hiende por sí sola deja una ulceración superficial que da salida a una linfa espesa y que sin trabajo cicatriza aun sin cuidarla asépticamente con la señal definitiva de la cicatriz blanquecina e irregular de toda ulceración. La linfa citada encierra un corto número de bacilos de Hansen separados o acumulados en grupos.

León Perrin, según nuestro sentir, cae en un error al afirmar que las ulceraciones mencionadas avanzan tan profunda y gravemente que destruyen los músculos, tendones y huesos, para constituir la lepra mutilante; no hemos visto semejante proceso sino a consecuencia de otro signo de lepra, la gan-

grena de la piel, que si constituye la lepra mutilante por destrucción violenta de todos los tejidos y que es llamada vulgarmente en nuestras leproserías con el expresivo título de *vejigón negro* o *blanco*, según el aspecto de la lesión destructiva.

La erisipela, que con reiterada tenacidad persigue a los leprosos, puede acompañar en las mismas regiones a un brote agudo; es entonces cuando la fiebre sube a las más elevadas temperaturas.

Variedades.

Existe en la variedad de lepra maculosa, que es una forma de tránsito, pues en la mayoría de los casos se orienta hacia la forma nerviosa, aunque algunas veces va a dar más tarde a la tuberculosa, un ataque agudo semejante, con la misma fiebre, e iguales pródromos y conjunto general parecido, pero en vez de nódulos aparecen manchas rojas de bordes redondeados, piel lisa de donde cae el vello; la evolución consiste en palidecer en el centro, y finalmente convertirse en manchas de color broncíneo que se conocen en clínica con la denominación de pigmentadas.

De un modo análogo, en la forma nerviosa, correspondiendo al brote agudo descrito, ocurre una crisis brusca que está caracterizada por un poco de fiebre vespéral y dolores neurálgicos atroces que causan la desesperación del enfermo, muy difíciles de calmar por los medios terapéuticos ordinarios; al término de pocos días, quince a treinta, llegan las atroñas musculares, que se aposentan rápidas si antes no existían. Citaremos dos ejemplos: una mujer del Departamento del Valle, que había sido tomada allá por reumática, tan tenues eran sus manifestaciones, después de tres años de habitar el lazareto padeció un ataque neurálgico de veinte días de duración, en los cuales quedó paralizada en tan corto tiempo por atrofia de los músculos de los brazos y las piernas. Idéntico proceso fulgurante padeció un enfermo hasta entonces especialmente robusto, quien al cabo de un mes, tras de dolores desesperantes de los nervios circunflejo y ciáticos, quedó condenado a conservar el lecho por atrofia de los músculos flexores, y cuando intentaba dar algunos pasos en su aposento, necesitaba del apoyo ajeno.

Como incidente curioso, aprovechando los datos sobre el sistema nervioso, corroborando un artículo reciente de Gougerot y la publicación de Jones y Pearson, *A case of leprosy in a white person associated with insanity*, queremos dar noticia de las frecuentes alteraciones psíquicas en los tipos de manías agudas que tienen también exacerbaciones cíclicas, lo cual explica la excitación cerebral fácil y las reacciones continuas así individuales como colectivas en los lazaretos; testigo el caso de una mujer muy agravada, que al par del estallido de una fiebre leprosa sufrió un ataque de locura, y habiendo sucumbido, hecha la autopsia encontramos las tres meninges adheridas en un solo

bloque y una congestión activa y pasiva sobre las circunvoluciones cerebrales, hallazgo que vimos confirmado en algunos otros cadáveres.

Por su parte Castellani y Chalmers, en su reciente importante edición de *Enfermedades Tropicales*, aseveran la irritabilidad de carácter de los asilados en los leprosorios.

Evolución general del brote.

Un brote agudo, discreto o abundante, puede ser la primera demostración de la enfermedad hasta entonces latente y desconocida. Acontece que en medio del estado crónico siempre hay formación de algunos escasísimos nódulos, dos o tres, cuya aparición no alcanza a producir ni fiebre ni reacciones y por tanto no constituyen un ataque de verdadero brote.

Después de caída la fiebre, de reabsorbidos los nódulos que los enfermos dicen gráficamente «marchitarse sus fiebres»— así apellida a los nódulos el vulgo,—de cicatrizadas las ulceraciones en la contingencia de supuración, los leprosos un poco anémicos y algo extenuados por el padecimiento entran en un período de relativa calma y continúan poseedores de la forma crónica.

Pero en otras ocasiones ni alcanzan a finalizar el primer ataque cuando llega uno segundo y una serie inacabable, hasta el punto de que hay enfermos en los hospitales que han durado presa de sus series agudas hasta por un espacio de cuatro años, al fin de los cuales o bien tienen una mejoría que raya en las fronteras de la curación y se contemplan sus cuerpos cubiertos de abundantes cicatrices, o bien al contrario, no habiendo soportado tan largos ataques, perecen heridos por los signos del agotamiento: diarreas continuas, emaciación completa, indiferencia para sus propios sufrimientos.

Bacteriología.

De igual modo que en la clínica hay gran variedad en los síntomas de la lepra, asimismo en la bacteriología el bacilo de Hansen ostenta variados aspectos, más fácilmente visibles en el brote agudo. En general, la cantidad de bacterias, ya unidas en globos o separadas, salen en las secreciones, se encuentran en el moco nasal y en la linfa. No debe causar sorpresa el que en una manifestación clínicamente tuberculosa, sea mancha eritematosa o pigmentada, sea nódulo o ulceración, no se encuentre el bacilo de Hansen en la preparación tomada de esos sitios, pues más a menudo de lo que uno espera se hallan estériles las preparaciones al microscopio cuando en los días sucesivos con la misma técnica y en los mismos parajes se logran obtener hermosas y características zoogreas, de donde se deduce que la clínica debe primar como árbitro del diagnóstico. Algo pa-

recido acontece en los brotes agudos: al lado de un nódulo en el cual se toman los bacilos, existen otros que aun cuando cercanos al extraer su linfa no guardan el bacilo de Hansen. En las vesículas, cuando se han formado como un incidente cutáneo del acceso agudo, abiertas por nosotros asépticamente, hay igual dualidad; unas dieron el bacilo, otras resultaron estériles así para el de Hansen como para los microorganismos ordinarios de la supuración; sembrada la exudación que contenía en tubos de gelosa, resultaron siempre asépticos. En semejantes casos, cuando los nódulos se manifiestan estériles de bacterias, es posible conjeturar que las toxinas por su parte han despertado los procesos orgánicos mediante la producción de anticuerpos defensivos en ejercicio de una completa actividad; es menester tener en cuenta que hasta ahora las inoculaciones y cultivos del bacilo leproso no han logrado obtenerse de manera cierta; cuando en un futuro porvenir sabios más afortunados logren resolver problemas tan importantes, entonces se hará más fácil demostrar la naturaleza de las toxinas leprosas sospechadas hoy por los signos clínicos que venimos estudiando.

El bacilo de Hansen aparece en las formas agudas con varios aspectos: ya retiene la fuchina de un modo intenso adquiriendo una coloración viva y rutilante, indicio de un poder ácido-alcoholo-resistente muy marcado, o se decolora hasta un rosado tenue por debilidad de la cápsula protectora que deja obrar un tanto los reactivos decolorantes. De acuerdo con esta deficiencia de vitalidad guardan los bacilos distintos aspectos; muestran un proceso de disgregación fragmentándose el protoplasma bacilar en granulaciones que recuerdan las cuentas de un collar; esta fragmentación que se observa en el bacilo de los enfermos por una lepra de larga duración, o en aquellas ocasiones en que están sometidos al tratamiento por el chaulmugra o sus derivados, se admite que es señal de vencimiento del bacilo. Cuando esas granulaciones se disgregan por completo tenemos la aglomeración que Mac Donald ha llamado *detrito bacilar* al observarlo en sus laboratorios de Hawai. En los cultivos viejos de algunas especies bacilares como en la disenteria, en la tos ferina, donde lo hemos visto, por un proceso de fragmentación cadavérica los bacilos tienen un aspecto pulverulento, y sembrados en medio de cultivo propio no dan resultado ninguno; ¿no podrán explicarse lo mismo los cambios morfológicos del bacilo de Hansen?

Diremos para terminar que en una misma zooglea hemos visto bacilos íntegros coloreados intensamente y bacilos moniliformes con débil coloración; más aún, en un mismo bacilo se ven porciones protoplasmáticas íntegras y porciones fragmentadas en gránulos moniliformes.

Reacciones humorales.

No satisfechos con los estudios clínicos, quisimos indagar más profundamente los hechos patológicos que se verifican en el brote; dirigímonos a la sangre y a la orina, humores en que se manifiestan las más íntimas perturbaciones orgánicas, la primera por ser el tejido más común, que asocia los órganos entre sí y les conduce los elementos benéficos o desfavorables, los que nutren o inficionan, y la segunda, porque da el índice del metabolismo terminal.

Para tener idea exacta de estos fenómenos en el brote agudo, estudiámos cuatro leprosos en la forma crónica y cinco en la aguda, para establecer un criterio de comparación de ambas entre sí y relacionar la fisiología patológica con el funcionamiento normal.

Así hemos buscado los elementos normales y anormales de la orina y la presencia del bacilo de Hansen en ella; en la sangre buscámos el poder coagulante, la cantidad de hemoglobina, el número de glóbulos blancos, la proporción de especies leucocitarias, y de acuerdo con la práctica moderna investigámos la clasificación de los leucocitos por el número de núcleos; finalmente, ayudados por la centrifugación, con técnica que señalamos luégo, la existencia del bacilo en la sangre.

Respecto de la urea, el ácido fosfórico, los cloruros de la orina, no existen ni en los agudos ni en los crónicos cambios apreciables, ni en las cantidades ni en las proporciones.

La albúmina que existe por regla general en el leproso crónico, con el riñón siempre herido por los venenos leprosos, aumenta y se hace constante en el enfermo agudo, debido al paso vulnerante de las masas bacilares y de las toxinas que el organismo en su afán de eliminación lanza a la orina.

La urobilina, como producto patológico que es de la función perturbada de la célula hepática, se encontró en dos de los pacientes crónicos y, sin excepción, en todos los agudos. La alteración de la función hepática nos trae a la memoria las lesiones anatómicas del hígado en varias autopsias de leprosos caracterizadas por aumento de volumen, coloración amarillenta, superficie lisa, signos de cirrosis determinada por la acción del bacilo de Hansen que allí lográmos encontrar.

Centrifugada la orina de los enfermos estudiados, en el depósito de uno y otro grupo de enfermos vimos bacilos ácido-alcoholo-resistentes que por su agrupación peculiar identificaban el bacilo de Hansen, bien que incomparablemente más numerosos en los pacientes agudos.

En doce casos de forma fimatoide con situaciones muy variadas en el avance de la enfermedad, en la orina en estado fresco y previamente centrifugada hemos hecho investigación de los cilindros renales, sin haberlos hallado en ocasión alguna, pero es necesario extender esos exámenes a mayor número de casos para decidir en definitiva sobre el ataque a los elementos

epiteliales del riñón durante los accesos de naturaleza aguda y asentar las relaciones con la albúmina, ya esté ausente u ostensible.

En la sangre la cantidad de hemoglobina en el leproso es elevada; la anemia, si acaso se realiza, es poco intensa; en los leprosos crónicos la hemoglobina se conserva, y sólo decrece en un estado en extremo avanzado cuando ya se asocian otras enfermedades, generalmente la tuberculosis, enfermedad que es, según observación recogida en los leprosorios nacionales, que concuerda con la de leproserías extranjeras, la enfermedad que termina con la vida de la mayoría de los asilados. En uno de nuestros enfermos agudos en que pudimos observar dos brotes sucesivos, la hemoglobina apenas bajó en 5 por 100 de la escala Tallqvist de que hicimos uso en el estudio.

También el poder coagulante es muy elevado, hasta el punto de poner obstáculo en el empleo de las inyecciones intravenosas, pues al introducir las se obturaban las agujas; para tener mejor éxito acostumbramos hacer tomar la víspera soluciones ligeras de citrato de soda, e impregnar antes de usarlas las jeringas y las agujas de aquella misma sustancia. La coagulación tarda apenas en verificarse de seis a siete minutos en los pacientes crónicos, y solamente cinco o seis en los agudos, fenómenos que medimos con el aparato de Biffi Brooks-Leitz, de temperatura constante, a 37 grados centígrados. En las incisiones abiertas en estos últimos para las biopsias de los nódulos que examinámos, la sangre se coagulaba tan pronto como se escapaba de la herida.

Por regla general el número de glóbulos blancos está aumentado en todo leproso, elevándose aún mucho más en la época de brotes agudos; con sorpresa encontramos, como se ve en el cuadro adjunto, que en el primer brote de un enfermo joven ascendió a 30,000 por milímetro cúbico.

La comparación de los estados leucocitarios crónico y agudo coincide en nuestro estudio con las anteriores observaciones de Gougerot, es decir, polinucleosis y disminución de eosinófilos en el período del ataque; fuera de la crisis hay marcada tendencia a la mononucleosis y a la eosinofilia. Los mononucleares grandes y pequeños, de acuerdo con la ley de toda infección, siempre los hemos hallado en número abundante. Sobre estos puntos nuestro cuadro adjunto revela los fenómenos reaccionales con toda claridad.

Juzgamos de capital interés llamar la atención sobre la presencia en la sangre circulante del leproso de elementos cuyo origen es bien claro, que se advierten en otros procesos infecciosos; elementos descritos por autores angloamericanos que les han concedido especial importancia. Se trata de los leucocitos endoteliales señalados por los bordes recortados en líneas rectas donde antes se unían las células entre sí, que descubren en su aspecto el pavimento de los endotelios vasculares. La lepra es una enfermedad que en sus localizaciones tiene preferen-

cia por los conductos circulatorios; es natural explicar el origen de esas células en la acción descamativa de la infección leprosa sobre el endotelio de los vasos sanguíneos. Los hemos visto en débil porcentaje en los enfermos crónicos, 1 y 2 por 100, y se han elevado hasta 4 y 6 en los brotes agudos.

Con el designio de buscar el bacilo en la sangre, tomada por aspiración en una vena del pliegue del codo, para facilitar la investigación acudimos a la acción disolvente del ácido acético en solución al 5 por 100 sobre los glóbulos rojos, obteniendo por centrifugación la masa de leucocitos respetados en la acción hemolítica y de bacilos que pudieran haberse depositado; solamente en un caso, en el segundo brote de uno de nuestros enfermos, pudimos encontrarlo. El criterio formado por nuestras investigaciones nos conduce a creer que no son aventuradas las afirmaciones de algunos autores al pensar que en las crisis febriles el bacilo de Hansen pasa de su natural residencia a la circulación general, determinando una bacterihemia.

Igualmente hemos querido buscar en la lepra el índice de Arneht, hoy tan en boga en el estudio de todas las infecciones, consistente en la clasificación de los leucocitos por razón de sus núcleos; no hemos encontrado en las publicaciones recientes que dicho coeficiente se hubiera fijado en la lepra. En ambos estados, agudo y crónico, se halla desviado a la izquierda, pues los glóbulos blancos de un núcleo superan en mucho a la proporción normal.

Diagnóstico.

Los pródromos se distinguen por dolores sordos, por raros escalofríos sin estar acompañados de cefalalgia; este principio es semejante al de las infecciones generales pero menos intenso; como se trata de un leproso ya reconocido como tal, es fácil establecer la certidumbre. La erupción se clasifica por los signos antes descritos; la fiebre se enciende por las tardes. El color rosado rutilante de los elementos, después se cambia en oscuro mate; ellos son visibles, o si no el tacto percibe, más o menos profundamente, nódulos esféricos en los lugares preferidos: pómulos, antebrazos, dorsos de las manos y muslos, a veces seguidos por ulceraciones superficiales y fugaces que cicatrizan pronto. El diagnóstico de los lepromas es fácil porque se han visto reunir los nódulos; el aspecto es de un tejido jugoso, aterciopelado; su color rojo posee matices violáceos un poco amortiguados en el centro; los bordes elevados, circulares, trazados en amplias curvas; restan allí pocos pelos esparcidos a largos trechos, en tanto que la sensibilidad está perdida u obtusa en el centro de la mancha. Todos estos caracteres son variables y van combinados en proporciones diversas. En los brotes enérgicos se debe examinar la garganta, donde en la faringe, los pilares, el velo, la lengua, hay nódulos rojos, aplanados, que descaman o se ulceran en varios puntos separados. En esas condiciones

la voz está levemente enronquecida; el dolor, si acaso lo hay, es bien tolerable, y no impidiendo los movimientos musculares, pasan bien los alimentos, ya sean sólidos o líquidos.

En resumen, es posible establecer la diagnosis en los períodos sucesivos, aun en la pigmentación broncínea ulterior a la erupción, y se debe confirmar siempre la clínica con investigaciones emprendidas al microscopio en busca del bacilo.

Diagnóstico diferencial.

Conviene establecer el diagnóstico diferencial en primer lugar con otras manifestaciones de la misma lepra; luego con algunas dermatosis nodulares diferentes por la etiología; por último, con otras entidades patológicas aparentemente semejantes a ciertos síntomas del brote agudo.

El tubérculo leproso es una manifestación tipo de la lepra crónica con las manchas, las alopecias, las placas anestésicas, que son sus compañeras; sobreviene sin reacciones orgánicas ni fiebre, permanece indefinidamente y no aparece por períodos críticos. El aspecto es circular, pero tiene la base de implantación aplanada; la densidad es blanda como de una pasta; la superficie es tan brillante y transparente que le ha hecho recibir el nombre de *gota de aceite*. Hay otros rasgos físicos que los separan porque el color tiene un matiz rojizo modificado por el de la piel del individuo; y la sensibilidad por lo común se encuentra disminuída. Todos los caracteres lo diferencian del nódulo del brote agudo. En cuanto a la histología patológica, señalaremos las diferencias que son fundamentales en el lugar correspondiente.

De todas las enfermedades nodulares de la piel, es el eritema nudoso reumatismal la que más fácilmente puede confundirse con las nudosidades del brote agudo, siempre que la crisis sea la primera manifestación en un enfermo de lepra latente. Los pródromos del eritema tienen una intensidad muy aguda, distintos por su naturaleza de los más sordos y tolerables del acceso leproso. La coloración marcada eritematosa que le ha valido la denominación al síndrome, el dolor vivo no solamente a la presión sino hasta al contacto de las ropas de cama, la localización frecuente en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, son síntomas de valor en el diagnóstico diferencial. Por otra parte, la evolución tan variada y desigual en cada uno de los elementos leprosos indica nueva diferencia con la que siguen los nódulos reumatismales, pareja y con camino siempre a la reabsorción total. Además el eritema se distingue por verdaderas hemorragias subcutáneas que van desvaneciéndose en tintes sucesivos rojos, azulados y verdes. Si el enfermo lleva ya otros signos conocidos de lepra, la claridad ilumina pronto el diagnóstico.

El Profesor Chauffard en un artículo novísimo (1923), le da al eritema nudoso múltiples orígenes, atribuyéndolo ya a la tu-

berculosis principalmente, ya a la neumonía o al reumatismo; pero ni una palabra sobre la lepra, con ser este diagnóstico el más importante al mismo tiempo que el más urgente; hay allí una descripción de la dermatosis, aunque somera, hecha con un sentido muy correcto.

Las sífilides nodulares, nódulos hipodérmicos del período secundario, poseen caracteres distintivos bien marcados. En primer lugar los antecedentes infecciosos; los síntomas simultáneos de sífilis intensa, y el hecho de presentarse en correlación con brotes profusos de pápulas o sífilides lenticulares facilitan la diferenciación entre ambas manifestaciones cutáneas, y más si se tiene en cuenta la persistencia durante semanas, el fácil deslizamiento en todas direcciones de las sífilides nodulares que ceden al tratamiento que les es propio. No sirve para establecer diferencias la reacción de Wassermann porque también se muestra positiva en la lepra tuberculosa.

En caso de examinar los nódulos en el momento de su evolución exudativa cuando la epidermis se estría y levanta para caer en ligeras escamas, puede presentarse el diagnóstico diferencial con la psoriasis, de la que se distingue, entre otros síntomas, por la marcha crónica: el prurito intenso, el signo de Auspitz, o sea el puntuado hemorrágico, inherentes a las placas de psoriasis.

Es conveniente indicar la semejanza del principio de la fiebre leprosa con el de otras enfermedades infecciosas, distinto por instalarse aquél en un terreno francamente leproso, salvo el caso que sea esa la primera manifestación hanseniana, en que basta vigilar pocos días para reconocer el proceso con todos los pormenores evolutivos, estando uno preparado para distinguirlo.

Anatomía patológica

Con el objeto de indagar la reacción histológica comparada de los nódulos agudos y de los tubérculos crónicos, hicimos numerosas biopsias de nódulos aparecidos en el acceso, y una vez ilustrado el criterio nos pareció oportuno emprender el estudio anatómico en un mismo enfermo de un tubérculo crónico antiguo y de un nódulo formado en el momento de una crisis. En la técnica histológica usámos como líquido endurecedor el licor de Zenker; como colorante la eosina y azul de Unna en solución acuosa para el estudio de la disposición de los tejidos y la coloración ordinaria de Ziehl para la determinación del bacilo de Hansen en ellos incluido.

Extraídos por disección fácil de la piel los nódulos del brote agudo se presentan como cuerpos redondeados, a veces un poco ovales; de consistencia dura bien que un poco elástica; lisos en la superficie que ocasionalmente tiene pequeños mame-lones; la coloración es amarillo crema. Partidos en dos mitades se notan más fibrosas y duras las capas exteriores, pero sin

descubrirse ninguna envoltura mientras que el centro es más pulposo y blando.

El microscopio muestra en las secciones que las cinco capas que superpuestas forman la epidermis, no sufren ni en su disposición ni en la textura cambio alguno. Todas las alteraciones radican en la dermis y el tejido celular subcutáneo; en su conjunto son de naturaleza inflamatoria; llama la atención la abundancia de vasos de este carácter y la proliferación de las células del elemento conjuntivo; no alcanza, por ser de reciente formación, a organizarse en fibroblastos, de tal manera que no se

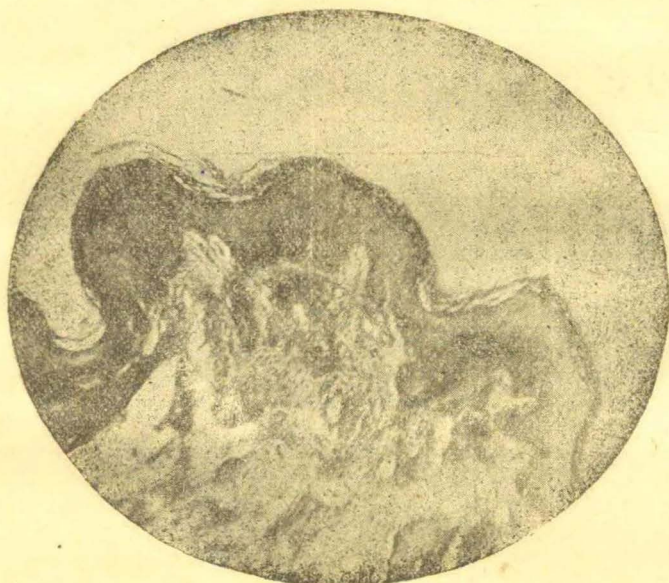


Figura I—Nódulo agudo.

Aspecto general de la piel y tejido celular subcutáneo. Microfotografía. Pequeño aumento.

OBJETIVO A. A. ZEISS.

nota ninguna esclerosis. Las células inflamatorias, los leucocitos endoteliales infiltran en abundancia los tejidos y los extienden, así se realiza la formación y crecimiento del nódulo. En cuanto a bacilos, si se compara su número con el cúmulo encerrado en los tubérculos crónicos, son en realidad escasos y presentan como única particularidad la situación en las paredes vasculares principalmente en las de los vasos recién formados.

Es clara la diferencia del proceso reaccional antiguo en el tubérculo crónico y el que se acaba de hacer en el nódulo agudo. La marcadísima esclerosis del primero altera el arreglo normal de los estratos epidérmicos, de modo que la zona mucosa, la más elástica de las capas epidérmicas, por la presión que sobre ella ejerce el elemento escleroso, cambia la forma poliédrica primitiva por una disposición fusiforme anormal. Los bacilos se presentan ahí en grupos numerosísimos regados en el tejido celular subcutáneo y la dermis, donde se logran ver hasta

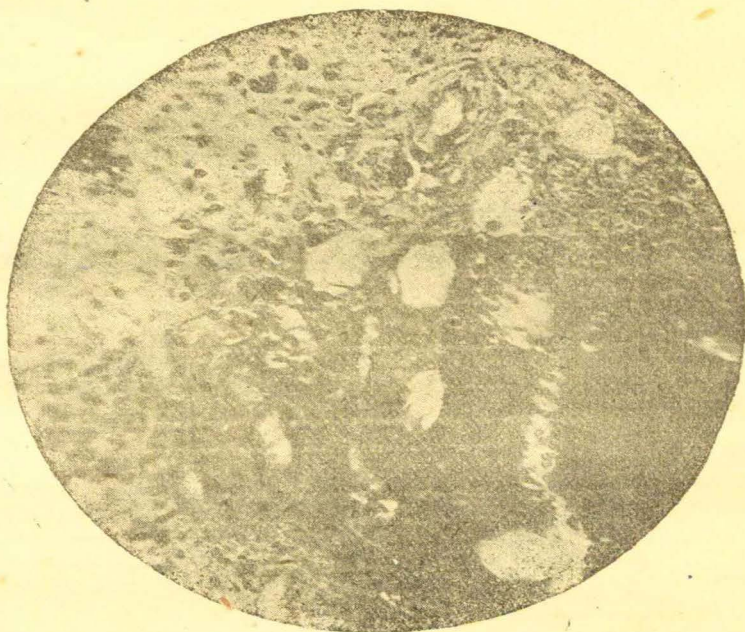


Figura II—Nódulo agudo.
Numerosos vasos de carácter inflamatorio. Microfotografía.
OBJETIVO DD. ZEISS.

en el conducto de las glándulas sebáceas y sudoríparas. Algunos bacilos franquean las capas inferiores de la epidermis y se colocan en las zonas exteriores más superficiales.

En cuanto al cambio de las células poliédricas por otras fusiformes, podemos notar que igual analogía de aspecto suele encontrarse en otras enfermedades, bien que de naturaleza muy distinta; así en el estudio sobre el cáncer publicado por Roussy y Wolf, a fines de 1922, establecen que la forma de la célula

cancerosa es variable y se pueden observar en un tumor todos los aspectos morfológicos, desde la gota en esfera ligeramente aplanada, apariencia que corresponde a la consistencia semiliquida que tenía la célula viva desde que está libre, hasta el huso estrecho y alargado, aspecto que corresponde a la laminación más perfecta en que la célula ha perdido todo carácter individual.» (*Nouveau Traité de Médecine*. Roger, Vidal, Teissier. T. V. Cáncer, página 388). Pero advertimos que tal semejanza sólo se refiere a la morfología celular, alcanzada mediante procesos variados; de ningún modo implica la igualdad de índole entre las dos enfermedades por completo diferentes.

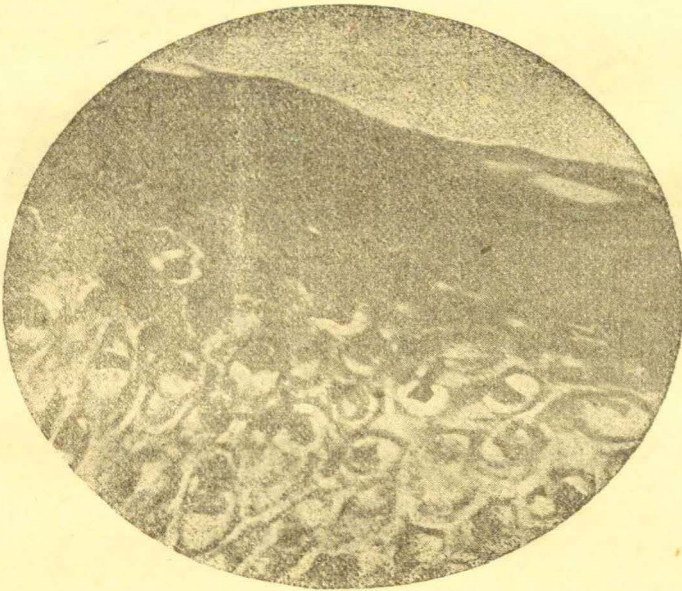


Figura III.—Nódulo agudo.

Cuerpo mucoso de Malpigi y capa córnea. Microfotografía.
Objetivo de inmersión.

Pronóstico.

Después de haber pasado un brote agudo, sobre todo si ha sido bien extenso, el paciente reconstituido obtiene una mejora sensible, lo cual se explica con facilidad por la cantidad de bacterias y toxinas que han sido destruidas por el combate celular y han sido expulsadas fuera por diferentes caminos.

El brote agudo indica que la lepra está en completa activi-

dad y que abundan los gérmenes, pero al mismo tiempo, que el organismo se defiende; en cuanto a la vida del enfermo, no está en riesgo inmediato pues el brote leproso por sí sólo no produce la muerte.

Más grave es el pronóstico de la serie continua de brotes que se repiten sin cesar, cubre todo el cuerpo con las nudosidades, y ya hemos relatado haber visto en los lazaretos asilados que cuentan hasta cuatro años de brotes en sucesión continua,

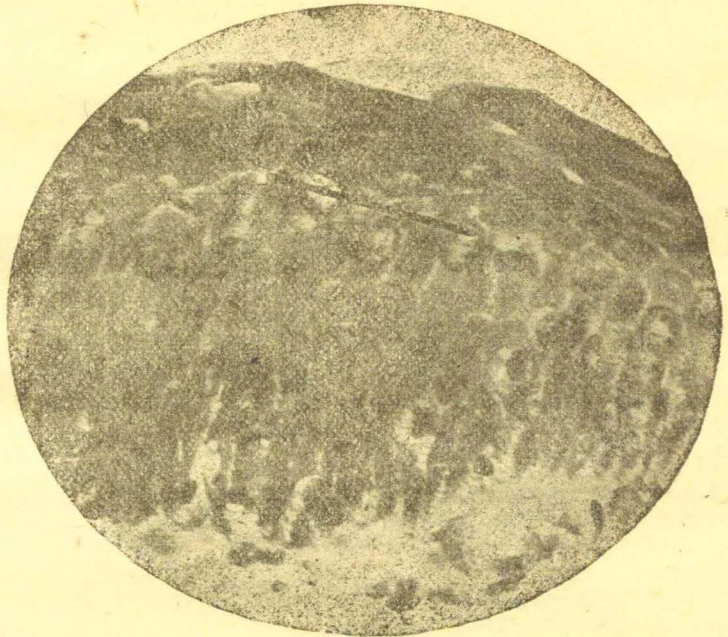


Figura IV—Tubérculo crónico.
Aspecto fusiforme de las células del cuerpo mucoso de Malpigi.
Compárese con el anterior. Microfotografía.
Objetivo de inmersión.

cuyo término depende de la resistencia vital traducida según los modernos estudios de la lucha y defensa por las aglutininas, opsoninas, de los anticuerpos en una palabra; si el enfermo es capaz de producirlos en la abundancia requerida, el pronóstico es bueno y puede llegar la mejoría hasta los límites de la curación, o pasar al estado de lepra nerviosa más larga de duración y más lenta de desarrollo; al contrario, si el paciente cede en las funciones vitales, si la potencia celular decae al extremo desig-

nado hoy con el nombre de meiopragia, irá al vencimiento definitivo y por una ruina deplorable perecerá en el agotamiento leproso.

Por otra parte, puede ser motivo de la muerte el mal estado en que se halla un órgano especial: cuando el corazón está gravemente lesionado, o el riñón ha sido herido por una nefritis ya muy avanzada, o el hígado alterado no acierta a desempeñar las importantes funciones que le están confiadas, ya sean todas antiguas lesiones orgánicas del mismo origen leproso o de otra causa diferente, entonces un brote agudo grave decide en tales condiciones la muerte del enfermo.

Es en los brotes agudos cuando el leproso expulsa grandes cantidades de bacilos, tanto más cuanto las mucosas y la piel pueden ulcerarse: los gérmenes pueden ser descubiertos en las supuraciones, en la saliva, envueltos, como en la tuberculosis, en las gotas de Pflüger, en el moco de las narices, en las descamaciones de la piel, en las secreciones hilantes de la laringe y de los bronquios, en la orina, en las secreciones vaginales, en suma se escapan por todas las puertas de salida que la naturaleza pródiga puede utilizar.

Cesados los brotes incidentales queda de nuevo el primitivo estado crónico de lepra que evoluciona lento y callado, con los numerosos síntomas polimorfos que le son inherentes, de los cuales es más rica esta enfermedad que cualesquiera otras similares.

Tratamiento.

Se han probado para atacar el brote agudo numerosos medicamentos sin éxito satisfactorio: salol, quinina, arsénico, antitérmicos, analgésicos. En cuanto al aceite de chaulmugra, es acusado de avivar el brote leproso, y el cuidado del enfermo es apartar inmediatamente el uso de la medicación, así como del ginocardato de soda y de los ésteres etílicos del ácido ginocárdico, para continuar el empleo cuando ha entrado en la faz crónica. Hemos acostumbrado tratar el brote como una infección aguda en actividad, por medio del electrargol en dosis de 5 a 10 centímetros cúbicos, en inyecciones intravenosas diarias. Se recurre también al colargol en dosis de 2 a 4 centigramos, empleado de la misma manera, que disminuye la fiebre y hace más tenue la agudeza de los síntomas.

Además de esta medicación principal se agrega secundariamente con algún resultado el salicilato de soda, recomendado desde tiempos antiguos por Danielsen, el ictiol, de fecha más reciente, en fórmulas semejantes a ésta:

Salicilato de soda.....	6 gramos.
Ictiol.....	1.50 centigramos.
Jarabe.....	50 gramos.
Agua.....	80 gramos.
Cucharadas para tomar cada dos horas.	

En esta fórmula acostumbramos añadir tintura de acónito, 30 a 40 gotas, para aliviar la fiebre y los dolores musculares; si el enfermo está muy deprimido, se cambia esta tintura por la de quina, 6 gramos, como tónico y febrífugo. Ciertos enfermos no toleran bien el salicilato de soda; entonces prescribimos:

Ictiol.....	0.20 centigramos.
Eucaliptol.....	0.20 centigramos.
Bicarbonato de soda.....	c. s. para una cápsula;

de las cuales se administran cuatro por día.

El bicarbonato sólo sirve de excipiente a propósito para evitar el reblandecimiento y destrucción de la cápsula. En la convalecencia sientan muy bien los tónicos, escogiéndolos según las necesidades del enfermo.

Localmente disminuyen las sensaciones de quemadura y suavizan la evolución de los nódulos las pomadas con ictiol y aceite de chaulmugra.

El enfermo debe alimentarse bien, tomando sustancias de fácil digestión y nutritivas en poco volumen, carne, leche, legumbres, huevos, café, cerveza, pues urge sostener y renovar las fuerzas de un organismo que se ve empeñado en una lucha decisiva.

Una vez finalizados los brotes importa tornar de nuevo al empleo intenso del aceite de chaulmugra, o mejor aún a las inyecciones de sus derivados los ésteres etílicos y el ginocordato de soda, generalmente admitidos como buenos.

REACCIONES HUMORALES

	CRÓNICOS				AGUDOS				5	
	Obser. 1	2	3	4	1	2	3	4	Brote 1.º Brote 2.º	
ORINA LTR.										
Urea.....	13.3	24.02	16	20	21.7	7.6	27	7.6	30	27
Acido fosfórico total.....	1.6	1.50	07	1.6	2.5	0.4	0.8	0.7	1.7	1.9
Cloruros.....	18	8	9	7	2	4.5	12	10	11	12
Albúmina.....	nó	0.30	nó	nó	0.7	huella	1	huella	huella	huella
Pigmentos biliarés.	nó	nó	nó	nó	nó	nó	sí	nó	nó	sí
Indican.....	nó	sí	nó	nó	nó	nó	nó	nó	nó	nó
Acetona.....	nó	nó	nó	nó	nó	nó	nó	nó	nó	nó
Bacilo de Hansen.	sí	sí	nó	nó	sí	nó	sí	sí	nó	sí
SANGRE										
Coagulación.....	7	6	6	7	5½	6	7	6	6	5
% hemoglobina...	80	70	80	85	65	80	80	90	95	90
Número de glóbulos blancos.....	12000	8800	12200	10500	15000	13000	30000	11.200	10400	9200

El brote agudo de lepra

CONCLUSIONES

En vista de los hechos y razonamientos anteriores, podemos resumir el síndrome estudiado:

1.^a La lepra es una enfermedad de marcha crónica, con interrupciones frecuentes de brotes agudos.

2.^a Hay diferencia anatómica entre el tubérculo crónico y el nódulo inflamatorio agudo.

3.^a El brote agudo indica una reacción defensiva del organismo contra el bacilo de Hansen y sus toxinas.

4.^a El organismo que en la lucha posee suficiente resistencia logra dominar la infección, y es en él donde el tratamiento obtiene casi la curación.

5.^a En el acceso agudo el leproso al defenderse elimina de sí una cantidad de bacilos mayor que en cualquier otra época de la infección.

HISTORIAS CLÍNICAS

Casos crónicos.

I

C. S., de treinta y cinco años, natural de Duitama (Departamento de Boyacá), jornalero de oficio; ignora antecedentes, no relata contagio.

Es un leproso crónico que presenta ligera infiltración general de la piel; tinte rosado de sufusión facial; sensibilidad buena; alopecia de los miembros superiores y brillo de la piel de los miembros superiores con algunas zonas liquenificadas. Bacilo en la linfa, negativo en el moco.

II

R. B., mujer de treinta y cinco años, natural de Paipa (Departamento de Boyacá); de oficios domésticos; tiene entre sus parientes un tío enfermo en el leprosario de Agua de Dios.

Presenta edema de la cara con color rojo brillante y aspecto grasoso; alopecia de las cejas; aplanamiento y espesamiento de la nariz; tubérculos gruesos diseminados en los brazos, codos, rodillas y piernas, muchos de ellos ulcerados. Tiene las manos y los pies infiltrados, la voz ronca y el rostro leonino. Sensación obtusa en los miembros; confunde las sensaciones de calor y de frío.

Bacilo en la linfa; no se encontró en el moco.

III

R. C., jornalero, de diez y siete años, natural de Chocontá (Departamento de Cundinamarca). Un tío y un primo hermano maternos, a quienes dice no conocer, están enfermos de lepra.

Dato interesante: en su vecindad habitaba una leprosa avanzada. Presenta el rostro grueso, infiltrado, sin tubérculos; tiene una coloración rosada difusa y hay alopecia superficial, mucosa pituitaria inflamada, voz nasal. En el pecho y el dorso, manchas grasosas perceptibles a la luz oblicua. Alopecia de los miembros, codos y rodillas rugosos, manos y pies edematizados, meñique derecho en semiflexión. Tiene una úlcera en la cara anterior de la pierna derecha, saniosa y tenaz. Sensibilidad perturbada en las zonas cubitales y en las externas de las piernas y los pies.

Bacilo de Hansen en la linfa y en el moco.

IV

L. C., agricultor, de veintiocho años de edad, natural de Machetá (Departamento de Cundinamarca), que es foco abundante de lepra.

Presenta un color rosado vivo del rostro, que no está edematizado; la cola de las cejas desprovista; los lóbulos de las orejas algo infiltrados; la nariz con inflamación y ulceración de la mucosa pituitaria; manchas difusas rosadas en el pecho, donde sin embargo conserva el vello; codos y rodillas rugosos; manos enrojecidas con principio de atrofia del primer interóseo dorsal. Tubérculos de diferentes edades en las piernas y los muslos. Hiperestesia en algunas regiones y anestesia en otras, especialmente en los territorios del cubital.

Bacilo de Hansen en la linfa y en el moco.

Casos agudos.

I

D. T., limpiabotas, de quince años de edad, natural de Nemocon (Cundinamarca).

En el momento de la observación llevaba cuatro días de crisis aguda que había comenzado con escalofríos, fiebres, dolores reumatoides en los miembros, artralgias y vómitos. Presenta un leproma formado por varios nódulos aglomerados en las caras anterior y posterior del muslo izquierdo y nódulos separados en diversos sitios del muslo derecho que determinan en la piel correspondiente un color rosado vivo, y se palpan a distintas profundidades. Otros elementos análogos se notan también en los párpados superiores, pómulos y mejillas. La sensibilidad al dolor es normal en los nódulos y alterada la térmica en los mismos lugares.

Bacilo de Hansen abundante en la linfa y en el moco. Temperatura que sube hasta 39 grados.

II

La enferma crónica de la observación número 2 fue acometida, algunos días después del examen señalado, por un brote

agudo. Comenzó con cefalalgia, escalofríos y fiebre vespéral, dolores reumatoides con sensación ardorosa en la piel de la cara y de quemadura en la de los miembros; dos días después aparecieron nódulos subcutáneos discretos, en número de cinco, en el miembro superior izquierdo, varios en la cara anterior de la pierna derecha. Repetido el examen de la linfa se encontró gran cantidad de bacilo de Hansen y abundante en el moco nasal, en donde no se había encontrado en el examen anterior.

Quince días después los nódulos habían terminado la evolución, cambiando la coloración rosada por otra más oscura y por fin reabsorbiéndose en su totalidad.

III

R. C., jornalero de diez y ocho años, natural de Gachancipá (Cundinamarca), tiene entre sus colaterales varios enfermos de lepra. El acceso agudo empezó por los conocidos pródromos de escalofrío, fiebre moderada en el presente caso e inapetencia; dolores reumatoides y sensación de ardor en la piel del rostro, pecho y miembros superiores. A los tres días se presentó el primer brote agudo por elementos muy cercanos que se unieron rápidamente para formar lepromas espesos y rojos colocados sobre amplias zonas del pecho, la espalda, los brazos y la cara. La evolución de este caso interesante no pudimos seguirla, porque del hospital de San Juan de Dios de Bogotá, donde lo observámos, fue remitido en esos días al Lazareto de Agua de Dios.

Este enfermo no había presentado antes sino una sospechosa infiltración de la cara, que atribuyeron a una nefritis, y solamente se hizo el diagnóstico por el bacilo de Hansen encontrado en la linfa de los codos.

IV

L. F., mujer de veintiocho años, de oficios domésticos, natural de Tenjo, foco de lepra en el Departamento de Cundinamarca. Presenta en el rostro un color amarillo grisoso, brillante; alopecia de la cola de las cejas; nariz aplastada y gruesa, con ulceraciones de la mucosa. Varios tubérculos pequeños, oscuros y brillantes antiguos en las mejillas, el mento, los brazos y las piernas; algunos de los últimos han llegado a la ulceración.

En medio de este cuadro crónico apareció un brote agudo de cuatro nódulos subcutáneos, gruesos, que se han manifestado sin reacción y con leve temperatura, por ser la enfermedad muy antigua y estar muy avanzada.

Bacilo en la linfa y el moco en abundancia.

V

E. M., de diez y nueve años de edad, natural de Zipaquirá, Departamento de Cundinamarca. En el mes de diciembre de 1921, después de un cambio brusco de temperatura, tuvo una erupción, dice la enferma, de pápulas rojo-oscuras en los brazos, sin perturbaciones generales, sin ardor ni prurito. Hace quince días tuvo fiebre, dolores articulares, postración, que hicieron pensar en el principio de una fiebre tifoidea, por lo cual solicitó ingreso al Hospital de San Juan de Dios, donde la observamos. Presentaba en el momento del examen ligera infiltración facial, nariz algo violácea, lóbulos auriculares tenuamente infiltrados, conjunto que no permitía sospechar una infección hanseniana.

Como manifestación cutánea del brote agudo se tocan elementos en actividad, limitados exclusivamente a los miembros inferiores, duros al tacto, rosados, vivos de color, con tendencia a cambiar a rojo oscuro, con sensación de quemadura. Desaparecieron los nódulos después de doce días, quedando una pigmentación broncínea.

Dando la enferma por su juventud, complexión robusta y principio de la enfermedad esperanzas de mejoría si se sometiera a un tratamiento, se le aplicaron inyecciones de éteres etílicos del ácido ginocárdico en dosis creciente; iba después de mes y medio en 15 centímetros cúbicos por inyección, cuando estalló un nuevo brote con idénticos pródromos que el anterior. Los nódulos subcutáneos de los miembros inferiores tornaron a presentarse, invadiendo al tiempo a los superiores, respetando siempre la cara. En el antebrazo derecho, superficie de extensión, se reunieron los nódulos hasta formar un vasto leproma de 5 centímetros de diámetro, de bordes policíclicos elevados sobre la piel que los rodea. En su evolución se formaron varias vesículas amarillentas que resaltaban sobre el fondo rojo oscuro aterciopelado del leproma.

Hacia el fin de la evolución se aplanaron los nódulos y dejaron una mancha pigmentada que aún se conserva, advirtiéndose en las superficies correspondientes una descamación en láminas delgadas.

Los bacilos del moco y de la linfa tenían en ambos brotes aspecto fragmentado, moniliforme.

Tras de este segundo brote se descubre una mejoría en el estado general, que da confianza para esperar del tratamiento buenos resultados.

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 luégo 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 *frio*, 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 explicamos 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 *hos miguillo*, 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 micrótopo (2). No obstante técnica perfecta en todas estas incrustaciones, el micrótopo 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 pelamentera del animal era larga y tupida fue necesario esquivarlo 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.

Critica.

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 argumentárseme 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 micróstomo 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 *esportáneamente* 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.^a Proliferando el tejido epitelial, éste trataría de absorber de 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.^a 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, ¿porqué 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 nó; 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, sí 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!

UNAS HISTORIAS CLINICAS

Por el doctor JESÚS MENDOZA C. (de Cúcuta).

(Trabajo para el cuarto Congreso Médico Nacional reunido en Tunja).

I

ESPINA BÍFIDA—Incluimos una fotografía de un caso de espina bífida, que en asocio de nuestro compañero de trabajos, doctor Fernando Troconis, hemos observado en la consulta externa del Hospital de Cúcuta.

Este caso es notable por el tamaño considerable del meningocele y por el recargo tóxico y patológico en los antecedentes de los progenitores de la niña.

El día 8 de marzo de 1918 es traída a la consulta externa del Hospital la niña María Alba Moreno, de tres días de nacida, natural de Ureña (Venezuela). Tiene cinco hermanitos enteramente normales.

El padre tiene cuarenta y dos años de edad, natural de Táriba (Venezuela), vive actualmente en Ureña. Es músico de profesión. Niega todo antecedente específico, y no presenta en la actualidad signo aparente de sífilis. Antecedentes alcohólicos marcados. Hace algunos años fue atacado de una coxalgia, y quedó con una luxación patológica de la cadera correspondiente. El padre, es decir, el abuelo de la niña era alcohólico inveterado. Ninguno de los miembros de la familia materna y paterna sufrió malconformaciones congénitas análogas a las de la enfermita que estudiamos.

La madre tiene treinta y tres años, es natural de Ureña, y presenta estigmas claros de heredosisífilis; además es tuberculosa pulmonar y laríngea. Entre sus hermanos algunos han muerto de tuberculosis. Ni en su familia paterna ni materna ha habido malconformaciones congénitas.

Examen de la enfermita—Talla normal. Presenta el pie izquierdo en *talus-varus*, y el miembro inferior correspondiente está rígido, sin movimiento de flexión de la rodilla. A la inspección general llama a primera vista la atención una tumefacción de dimensiones considerables, la cual, como puede apreciarse en la fotografía adjunta, alcanza a la mitad del volumen total del cuerpo. Su situación corresponde a la parte inferior de la columna vertebral y presenta una base de implantación, más o menos pediculada, que se inserta exactamente en la región lumbosacra. Esta base está revestida de piel normal, la cual, a cierta altura, se transforma insensiblemente en una membrana de aspecto seroso, surcada por ramificaciones venosas. En la cima de la tumefacción la membrana es casi translúcida. La consistencia es renitente, y en cuanto a la naturaleza del contenido, no hay duda que es un líquido claro.

Por lo demás, todos los otros aparatos no presentan anomalía apreciable. La niña mama y se nutre normalmente.

La sola presencia de la tumefacción, su aspecto, su consistencia, el lugar de la implantación imponen el diagnóstico de meningocele por espina bífida.

Es de notar que a pesar de las dimensiones de la tumefacción no hubiera habido distocia en el parto y que las membranas meníngeas no hubieran estallado al empuje de las contracciones uterinas.

El 9 de abril (un mes después de la primera visita) la criaturita nos es traída de nuevo al Hospital; ha ganado en talla y en peso. Las membranas aparecen más tensas y todo hace prever una ruptura próxima.

Prescindimos de toda tentativa quirúrgica porque las condiciones y circunstancias de la familia, así como la falta de un servicio de cirugía infantil adecuado, nos impidieron la intervención.

Nuevamente fue llevada a Ureña, donde cinco o seis días después, al frote de los traumatismos externos, la tumefacción estalló dando salida a un líquido claro, transparente. La niña murió inmediatamente.

Un mes después murió la madre víctima de la tuberculosis pulmonar.

II

UN CASO DE DISTOCIA MATERNA—N. N., casada, natural de Piedecuesta, de cuarenta años de edad, lavandera. Su último niño había nacido hacía seis años. Desde hace diez años sufre de prolapso uterino de tercer grado, reductible.

El día 26 de noviembre de 1917 fuimos llamados a atender esta mujer, que tenía tres días de dolores sin poder dar a luz.

Examen de la enferma—La parturiente tiene nueve meses de embarazo, es de talla media y regularmente conformada. Su semblante indica un estado de sufrimiento muy grande. Puja de vez en cuando, y tiene una sensación de disuria y de tenesmo rectal permanente. Nos dice que desde la noche anterior (diez horas antes del examen) le salió un tumor en *sus partes* que impide el nacimiento de la criatura. La inspección de las partes genitales muestra un tumor completamente redondo, del tamaño de una cabeza de feto, de superficie lisa, mucosa y cuya base corresponde a los grandes labios. En la parte media sobre la cara anterior de esta masa existe un orificio tan grande como una moneda de cinco centavos; los bordes de este orificio son lisos y redondeados, el fondo es una superficie dura cubierta de pelos. El cuerpo del útero está casi tetanizado. Hay ausencia completa de ruidos y movimientos fetales.

Estudiada con cuidado esta masa se ve que se trata de la cabeza del feto fuera del bacinete y cubierta totalmente por la pared vaginal y por parte de la matriz. El orificio que notamos

en la cara anterior es el orificio externo del cuello uterino que deja ver el cuero cabelludo del cráneo de la criatura. La bolsa de las aguas está rota. El parto de la cabeza se había verificado, pero ésta permanecía encerrada en una bolsa formada exteriormente por la vagina completamente invertida e interiormente por una parte de la matriz prolabiada. El orificio del cuello no tendía a dilatarse porque, dadas las circunstancias del caso, había quedado muy alto, lejos del eje de impulsión de la matriz que se dirigía hacia atrás sobre la parte posterior del prolapso uterino y vaginal.

No pudiendo intervenir inmediatamente en aquel lugar por ser perfectamente inadecuado, ordenámos el traslado de la enferma a la Casa de Maternidad para operarla allí. Media hora haría que habíamos abandonado la habitación de la parturiente cuando tuvimos aviso de que había dado a luz en el momento en que se paraba para entrar en la silla de manos que la debía conducir a la Maternidad.

Conocido esto fuimos a cerciorarnos de la manera como se había efectuado el parto y las condiciones en que había quedado la paciente. El niño había nacido muerto, la placenta había sido expulsada inmediatamente después del feto. El orificio del cuello de la matriz estaba tal como lo habíamos descrito antes: no había sufrido ninguna modificación en su tamaño. Cinco centímetros atrás de este orificio, es decir, sobre la pared posterior de la vagina y del útero, había una desgarradura lineal en el sentido anteroposterior, de una longitud de 12 centímetros: ésta fue la puerta anormal que el feto buscó para desprenderse del vientre de la madre. No hubo ruptura del recto, ni de la cavidad peritoneal, ni del perineo. Indudablemente el tabique rectovaginal había sido disecado completamente y la ampolla rectal rechazada hacia atrás, pues de otra suerte es muy probable que el recto hubiera sido lesionado. No hubo hemorragia de consideración. Poco después del parto tuvo violento calofrío. Los días siguientes tuvo fiebre alta, abundante supuración uterovaginal y eliminación de algunos colgajos de vagina. Tratada por baños antisépticos calientes la herida fue cicatrizando y retrayéndose hasta quedar enteramente curada después de seis semanas de tratamiento.

III

INYECCIONES INTRAVENOSAS DE SACAROSA — En seguida consignamos unas observaciones sobre la acción de las inyecciones intravenosas de sacarosa en los tuberculosos y en los casos de decadencia orgánica. Como el número de observaciones es muy limitado y carecemos de elementos de laboratorio para hacer una investigación completa sobre las modificaciones o cambios orgánicos verificados por este tratamiento, nos abstentemos de sacar deducciones generales de la acción de esta sustancia: sólo queremos contribuir en alguna forma al estudio de la sacarosa.

El profesor Lo Monaco y sus alumnos en sus estudios sobre la sacarosa emplearon esta sustancia disuelta en su peso de agua para inyecciones intramusculares o subcutáneas como tratamiento en la tuberculosis pulmonar.

Georges Rosenthal, hallando aún débil la acción obtenida en esta forma de aplicación, sustituyó a la inyección hipodérmica la inyección intravenosa.

Nosotros al hacer nuestras observaciones, en un principio aplicamos algunas inyecciones subcutáneas, pero el dolor producido y la fácil supuración que se establece en la región inyectada, nos decidieron a optar por la vía endovenosa.

La solución inyectable la preparamos al 100 por 100 en agua pura. No habiendo encontrado sacarosa químicamente pura en el comercio, la solución la hacemos con azúcar ordinaria, luego la purificamos al través del negro animal y de filtros finos, en seguida la esterilizamos.

La inyección la hemos aplicado en las venas del pliegue del codo o del antebrazo, con el paciente acostado o sentado. La solución de sacarosa es admirablemente tolerada por el organismo: jamás observámos ninguna reacción general ni local desagradable. A un individuo hemos puesto cerca de treinta inyecciones en la misma vena y en el mismo sitio sin que se haya manifestado el menor indicio de flebitis o irritación local. Hemos empleado las dosis de cinco hasta veinte centímetros cúbicos por inyección con una tolerancia absoluta. La proyección de la solución en la vena es indiferente que sea lenta o rápida. El febricitante soporta tan bien la inyección como el apirético.

Es de observar que la sangre no se mezcla a la solución azucarada. Se comprueba esto cuando la inyección se va a hacer con la jeringa cargada y armada de la aguja; al verificarse el reflujo de la sangre en el cuerpo de bomba de la jeringa la sangre ocupa la parte baja y la solución el nivel superior. Rosenthal dice que al examinar al microscopio la sangre refluída se comprueba que los glóbulos no son sino ligeramente deformados: el contacto de la solución de sacarosa es admirablemente tolerado por la sangre.

1. N. N. Entró al Hospital el 1.º de febrero de 1919 y ocupó la cama número 22. Edad, veintidós años. Natural de Rubio. Jornalero. Antecedentes patológicos: paludismo, gripe.

En buena salud fue atacado de gripe en diciembre de 1918 durante la epidemia. Después de pasar el período agudo quedó en un estado de decaimiento orgánico muy acentuado, con tos frecuente, con expectoración abundante, mucopurulenta y estrías sanguinolentas, sudores profusos, inapetencia, fiebre de 38°, 39°, marcada palidez de todo el cuerpo. Sonido mate en la cima de los pulmones y parte de las bases. Estertores húmedos, espiración ruda.

Sometido al tratamiento en general antituberculoso hasta el 28 de febrero de 1919, lo suspendimos en esta fecha para ensayar las inyecciones de sacarosa. Cada veinticuatro horas le aplicámos una inyección intravenosa, al principio de 5, luego de 10, y en seguida de 15 centímetros cúbicos.

Después de la tercera inyección la fiebre bajó a $37\frac{1}{2}^{\circ}$; en los otros días a $36\frac{1}{2}^{\circ}$. Al mismo tiempo las secreciones pulmonares y sudorales disminuyeron considerablemente; el apetito renació; al cabo de una semana el estado general había reaccionado notablemente. Sin embargo, la mejoría no se prolongó por mucho tiempo; poco a poco el enfermo fue decayendo nuevamente. Como apareció edema maleolar, el paciente rechazó las inyecciones por atribuírselo a esta causa. Se le aplicaron catorce inyecciones. Murió el 12 de mayo en oliguria y anasarca.

2. N. N. Entró el 15 de febrero de 1919 al Hospital y ocupó la cama número 23. De cincuenta años de edad, de Arboledas, agricultor. Había sido palúdico, sufría de frecuentes catarrros, pero su salud en general era buena.

Fue atacado de la gripe en enero de 1919. Después de esta enfermedad, que le dio muy fuerte, no pudo levantarse de la cama porque quedó con dolor de espaldas, ronquera, esputos abundantes y sanguinolentos, temperatura de 38° por la tarde, 37° por la mañana. Sudores nocturnos profusos. Cara afilada, tinte pálido, muy enflaquecido. Las bases y partes de las cimas de los pulmones estaban mates; estertores gruesos, tos tenaz.

Se empezó el tratamiento por la sacarosa el 5 de marzo. La fiebre no se modificó notablemente. El apetito aumentó, los sudores y expectoraciones disminuyeron. La tensión del pulso mejoró. La animación de su semblante indicaba un cambio favorable del estado general, aunque la lesión local parecía no haber obtenido ningún beneficio. Este enfermo recibía con desagrado el piquete de la aguja; además tenía un sistema venoso muy miserable, y por esta razón abandonámos el tratamiento a la séptima inyección. El paciente permaneció en aparente reposición por dos semanas; en seguida hizo altas temperaturas, se agravó y murió el 1.º de abril, habiendo tenido antes algunas hemoptisis.

3. N. N. Entró al Hospital el 16 de marzo de 1919, ocupó la cama número 12, natural de Salazar, jornalero, sin antecedentes patológicos notables.

Hacía más de un año venía sufriendo de dolor de espaldas, tos con expectoraciones teñidas de sangre en ocasiones. Este hombre estaba áfono desde hacía dos meses, y el examen del aparato respiratorio demostraba la existencia de focos diseminados en ambos pulmones. La marcha de la enfermedad era lenta, sin accesos agudos. Temperatura normal, sudores escasos, esputos numerales. La laringe estaba edematizada y ligeramente ulcerada.

Este enfermo recibió diez inyecciones intravenosas de sa-

carosa de 10 centímetros cúbicos cada una. Desde la sexta inyección se sintió mejor, los esputos disminuyeron y empezó a emitir algunos sonidos vocales, de modo que al décimo día de tratamiento hablaba con alguna claridad. Salió del Hospital el 2 de abril, cansado con la vida hospitalaria pero reconocido por la mejoría obtenida.

4. N. N., de veintitrés años de edad, tolimense, fotógrafo. Antecedentes patológicos y hereditarios sin importancia. Antecedentes específicos y alcohólicos.

En el mes de febrero (1919) cuando empezamos a medicarlo en el Hospital, ya tenía un año de haber empezado la enfermedad. La primera manifestación que tuvo fue un dolor agudo en la planta del pie derecho y en la ingle y cadera del mismo lado; simultáneamente tuvo fiebre. Al cabo de un mes se estableció una supuración en la planta del pie, en la ingle y en dos puntos de la región superior del muslo derecho. El foco supurativo del pie cerró pronto; los otros quedaron en estado fistuloso.

En el momento del primer examen el enfermo tenía en la ingle derecha una masa ganglionar supurada con una fistula honda de bordes lívidos y granulados. En la región glútea inferior y en la parte media y posterior del muslo derecho otras dos fistulas provenientes de abscesos profundos. Todo el miembro derecho estaba atrofiado; la articulación coxofemoral casi anquilosada. El estado de desnutrición era exagerado. Tenía fiebre todos los días: $37\frac{1}{2}^{\circ}$, $38\frac{1}{2}^{\circ}$. Sudores. Los pulmones estaban bien.

A este enfermo le pusimos 28 inyecciones de sacarosa, a intervalos de veinticuatro horas cada una. La reacción en este enfermo fue lenta, pero tan favorable que al cabo de dos semanas la supuración disminuyó considerablemente, la fiebre desapareció por completo, el apetito mejoró notablemente, aumentó de peso y pudo levantarse del lecho por primera vez, después de cerca de un año. Al llegar a las veintiocho inyecciones el paciente abandonó el hospital, casi en reposición completa.

5. N. N. Entró al Hospital el 2 de marzo y salió sin reposición el 8 del mismo mes. Profesión, empleado del ferrocarril. Natural de San Gil. De treinta y ocho años de edad. Antecedentes hereditarios sin importancia. Antecedentes patológicos: litiasis biliar con colecistitis.

El pasado patológico lo refiere casi todo a su hígado; solamente desde hace pocos meses empezó a escupir con sangre, a tener tos y a enflaquecer. En el momento del examen atravesaba una etapa aguda: tenía tos, esputos estriados de sangre, fiebre de 39° , sudores, anorexia, opresión al pecho. Los pulmones tenían zonas de macicez bien extendidas; había además frotos pleurales.

En los siete días que estuvo en el Hospital le pusimos 7 inyecciones intravenosas de sacarosa. A pesar de llevar una observación cuidadosa del enfermo, no pudimos sorprender nin-

guna modificación favorable en los síntomas; al contrario, todas las manifestaciones patológicas se fueron acentuando cada día. No encontrando ningún alivio en el Hospital, el enfermo salió. Pocos días después tuvimos conocimiento de su muerte.

6. N. N. Entró al Hospital el 1.º de mayo de 1919, y ocupó la cama número 17. Salió por muerte el 3 de julio. Natural de San Luis de Cúcuta. Albañil de profesión. De cuarenta años de edad.

Este enfermo al entrar al Hospital estaba en pleno período agudo de tuberculosis pulmonar. Los signos adquiridos por la percusión y por la auscultación del pulmón eran muy claros.

El primer día de tratamiento le pusimos una inyección de 10 centímetros cúbicos; al segundo día por la mañana otra de la misma dosis. En el primer día no notamos ninguna reacción ni favorable ni desfavorable; pero en la tarde de la segunda inyección estalló una fuerte hemoptisis (es de advertir que este enfermo no había tenido antes este síntoma). Después no le aplicamos más inyecciones porque el enfermo no las aceptó, pues atribuyó a éstas la causa de la hemorragia.

La enfermedad siguió su curso ascendente hasta culminar con la muerte, dos meses después de la primera hemoptisis.

7. N. N., de Cúcuta; veinticinco años de edad; sirvienta. Antecedentes patológicos: paludismo, gripe en enero de 1919. Esta mujer desde el ataque de gripe quedó reducida a la cama. Tiene la cima de los pulmones endurecida, esputos mucopurulentos, tos poco frecuente y frotos pleurales. Después de la gripe había quedado en un enflaquecimiento extremo; el color de los tegumentos era amarillo, completamente anémico. Además tenía en la piel una erupción eczematosa generalizada. Sin apetito, con diarrea, en una astenia completa, que le impedía levantarse del lecho. El pulso pequeño y frecuente. Sin fiebre ni sudores. A esta enferma le aplicamos 25 inyecciones de 10 centímetros cúbicos. En las diez primeras no hubo ninguna manifestación favorable; pero después fue ganando en fuerza la tensión sanguínea; el semblante se puso animado; la erupción de la piel disminuyó considerablemente; el apetito mejoró, y al cabo de las veinticinco inyecciones había un grado de gordura apreciable, a pesar de que los signos pulmonares permanecían estacionarios.

No pudimos continuar el tratamiento porque tuvimos que dejar transitoriamente el servicio del Hospital.

8. N. N. Entró al Hospital el 2 de febrero y salió el 2 de abril. De Cúcuta; de treinta y ocho años de edad. Antecedentes patológicos: anemia tropical, paludismo. Agricultor.

Este enfermo no tenía signos de tuberculosis, pero los frecuentes ataques de paludismo y la anemia tropical habían desgastado tanto su organismo, que estaba en un estado de gran decadencia fisiológica.

Después de haberlo tratado con los medicamentos especí-

ficos para las enfermedades de que sufría, le inyectámos 10 centímetros cúbicos de sacarosa cada tercer día, por espacio de un mes. Muy pronto pudimos observar que todas las funciones orgánicas se animaban y que el enfermo adquiría gordura y bienestar. Al salir el enfermo del Hospital el estado era muy satisfactorio.

Según el profesor Lo Monaco el azúcar en inyecciones subcutáneas ejerce dos acciones: una sobre el epitelio glandular y otra sobre los vasos. Las dosis débiles de sacarosa aumentan las secreciones de las glándulas, las dosis altas las disminuyen o las suprimen.

Las hemorragias superficiales o profundas se detienen totalmente cuando se ponen sobre el campo operatorio compresas empapadas en una solución de sacarosa al 100 por 100; las heridas supurantes tratadas por la solución de azúcar disminuyen la producción del pus y pronto cicatrizan.

Las numerosas observaciones de Lo Monaco y sus alumnos demuestran que el tratamiento por la sacarosa disminuye o hace cesar las expectoraciones, los sudores y aun los otros signos de la enfermedad. En muchos enfermos los estertores húmedos han desaparecido; la nutrición ha mejorado y han podido volver a sus ocupaciones sin el peligro de contagiar a los demás, porque las secreciones bronquiales han quedado suprimidas. Sin embargo no se atreve a considerar como curados a estos individuos. Lo Monaco cree que los casos de tisis floreciente en los cuales los focos están en pleno trabajo y la intoxicación es grave, la acción de la sacarosa es nula; que, al contrario, los tuberculosos en los cuales la marcha aguda ha cesado y cuyos síntomas principales son la gran cantidad de expectoraciones, los sudores, la hipertermia ligera, etc., reciben grandes beneficios de las inyecciones de sacarosa.

Los inconvenientes encontrados por Lo Monaco a las inyecciones de sacarosa son los dolores producidos en el lugar de la aplicación en los individuos flacos y la fiebre de tipo séptico que se despierta o se exagera en algunos tísicos.

La elevación térmica la explica porque la inyección de azúcar favorece la reabsorción de productos sépticos que existen en el pulmón; si estos productos no encuentran anticuerpos en suficiente cantidad, provocan la fiebre o la aumentan. Al multiplicar las inyecciones los anticuerpos aumentan o las materias sépticas disminuyen, y entonces la fiebre no se desarrolla. Cuando la fiebre persiste es debida a nuevos focos en germinación, sobre los cuales las inyecciones no tienen ninguna acción ya.

Georges Rosenthal reconoce la acción tónica general de las inyecciones hipodérmicas de sacarosa, y la compara al cacodilato de soda, teniendo sobre esta medicación la ventaja de la inocuidad y de la mayor potencia; pero cree que las inyecciones intravenosas tienen mayor actividad y por esto sus experimentos los practicó en esta forma.

Un hecho fuera de toda réplica para Rosenthal es el que las inyecciones intravenosas cotidianas rápidamente producen un renacimiento de las funciones digestivas, una excitación del apetito, un aumento de peso de 2 a 5 kilogramos por mes y un levantamiento de la tensión sanguínea, hasta alcanzar y aun pasar la normal.

Secundariamente a estos síntomas favorables nota una atenuación de las manifestaciones bacilares; los bacilos disminuyen o desaparecen en los esputos, y en muchos casos las lesiones evolucionan a la cicatrización rápidamente. A pesar de esto Rosenthal cree con Lo Monaco que la sacarosa no obra específicamente, y se funda en las siguientes razones: son muchos los casos en que al mismo tiempo que el estado general mejora, la lesión local prospera y se agrava, y son muchos los individuos enfermos que, no siendo tuberculosos, sacan un beneficio notable con este tratamiento.

La mejoría incontestable de los enfermos aun gravemente atacados, examinados por los procedimientos modernos de laboratorio, reconoce una patogenia hepática.

Muy pronto la sacarosa desaparece de la sangre, y los análisis de orina indican un aumento de la actividad del hígado. En efecto, la sacarosa introducida al organismo por medio de las inyecciones es una azúcar no asimilable directamente, porque ha evitado el desdoblamiento de los jugos digestivos. La célula hepática solicitada al trabajo para detener y elaborar la azúcar extraña, activa todas sus funciones según la ley fisiológica de la solidaridad de las funciones del hígado, y además excita sin duda la actividad de las otras secreciones del aparato digestivo.

En nuestras cortas observaciones pudimos ver que la sacarosa, en inyección intravenosa, obra prontamente como un reconstituyente general. Es un hecho que las secreciones bronquiales y sudorales disminuyen, por lo menos durante el tratamiento. Los enfermos recuperan el apetito y engordan. El pulso mejora en tensión.

Respecto de la fiebre observámos que desaparece o disminuye con el tratamiento por la sacarosa: nunca notámos que la despierte o exalte, como ha sucedido a Lo Monaco.

Varias veces observámos que el estado general de los tuberculosos mejora cuando las lesiones pulmonares siguen su marcha progresiva. Es evidente que las tuberculosis en plena evolución aguda no derivan el menor beneficio con el tratamiento azucarado. Los organismos decaídos, aun cuando no sean tuberculosos, reaccionan favorablemente. En los enfermos cuya reposición ha sido rápida y segura no hemos podido continuar la aplicación de las inyecciones por largo tiempo, porque se trataba de clientes de hospital, que siempre que obtienen una mejoría abandonan el lecho y se van.

Cúcuta, julio de 1919.

INSULINA

SU EFECTO, SU VALOR TERAPÉUTICO EN LA DIABETES Y SU MANUFACTURA

Los carbohidratos, tales como los almidones, se convierten en meros azúcares, principalmente glucosa. La glucosa u otra azúcar, se absorbe en el intestino y se transporta al hígado, en donde se almacena en grandes cantidades, en forma de glucógeno. Antes de estas alteraciones, se cambia en alguna forma la composición química de la glucosa, de modo que de inactiva se vuelve activa. En la *diabetes mellitus* es probable que la azúcar absorbida en el intestino no se transforme ya en activa, de modo que no puede almacenarse en el hígado en forma de glucógeno ni oxidarse en los tejidos, sino que circula en cantidades mayores en la sangre (hiperglicemia) y se excreta por la orina (glucosuria). Por lo tanto, es una pérdida para el organismo como fuente de energía. A consecuencia de ello se agota con rapidez la provisión de energía y se ataca la proteína, como fuente de glucosa. Además, como se necesitan carbohidratos para el metabolismo normal de la grasa en el organismo, en la *diabetes mellitus* es incompleta la combustión de grasas, culminando esto en acidosis y coma diabéticos. Por lo tanto puede considerarse que la *diabetes mellitus* es una enfermedad del metabolismo, en que no se utilizan debidamente los hidratos de carbono, lo que produce un desarreglo del metabolismo normal de las proteínas y de las grasas, así como de los carbohidratos. Este trastorno metabólico se reconoce por el apetito voraz, la hiperglicemia (aumento en el porcentaje de la azúcar sanguínea) y la glucosuria (azúcar en la orina).

DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA

Gracias a los experimentos de von Mering y Minkowski, en que se demostró que la pancreatomecía en los perros iba seguida de glucosuria persistente, y de otros síntomas de diabetes, se estableció la importante relación entre esta glándula y la diabetes. El páncreas consta de dos clases de tejidos: la porción acinosa, que segrega el jugo pancreático, (secreción externa) y que llega al intestino por vía del conducto pancreático, y los grupos de células esparcidas en todas las glándulas, conocidos con el nombre de *islotes de Langerhans*. Estas células poseen un riego sanguíneo rico. Dado que los islotes de Langerhans revelan alteraciones patológicas que varían en intensidad hasta llegar a la destrucción completa en la mayoría de los pacientes que sucumben por la *diabetes mellitus*, opinaban que probablemente proporcionaba una secreción interna necesaria para el metabolismo hidrocarbonado normal. Varios investigadores trataron de preparar extractos pancreáticos que

contenían esta secreción interna, pero con resultados inciertos, probablemente debido a que los poderosos fermentos digestivos, que también existen en dichos extractos, destruyen la sustancia activa. A Banting, quien trabajaba con la colaboración de Beste en el departamento de fisiología, bajo la dirección del profesor Macleod, le cupo el honor de demostrar que existe la secreción interna, y determinó la relación del páncreas con la *diabetes mellitus*.

Ya se había demostrado que si se ligaba el conducto pancreático se producía una degeneración con mucha más rapidez en la porción acinosa, que en los islotes de Langerhans. Banting concibió la idea de que si se preparaba un extracto del tejido pancreático que queda algún tiempo después de la ligadura de los conductos, debería contener la supuesta secreción interna de los islotes de Langerhans, por no quedar una cantidad suficiente de los fermentos digestivos para destruirla.

En 1912 Banting y Beste prepararon un extracto del páncreas degenerado y lo inyectaron en perros diabéticos. Después de la inyección observaron una baja marcada de la azúcar sanguínea y una disminución de la azúcar excretada por la orina. Demostraron, además, que si se inyectaba suficiente extracto, con intervalos apropiados, podían mantenerse vivos y sin síntomas los perros completamente despancreatizados durante un período prolongado. Estos experimentos produjeron la impresión de que los islotes de Langerhans contienen una sustancia que disminuye la azúcar sanguínea y que merma o agota la excreción de azúcar en la orina de los perros diabéticos. Luego, tratando con alcohol el páncreas normal, bien del feto o del adulto, prepararon un extracto que contenía otras sustancias que provocaban mucha irritación local, lo que impedía verificar inyecciones repetidas. Con la ayuda de J. B. Collip se preparó un extracto puro y apropiado para la inyección repetida en el hombre. El principio activo de este extracto se ha denominado *insulina*, nombre que había indicado previamente Sir E. Sharpey Shefer.

EFFECTO FISIOLÓGICO DE LA INSULINA

Al llegar aquí, se llevaron a cabo investigaciones detenidas en el laboratorio fisiológico de la Universidad, para determinar los efectos de la insulina en los animales normales y diabéticos. Gracias a una colaboración cordial, en que participaron los precitados investigadores y E. C. Noble, John Hepburn, J. K. Latchford y otros, fue posible en un período relativamente breve demostrar, entre otras cosas, que la insulina produce los siguientes efectos:

1. Hace disminuir la azúcar sanguínea en los conejos normales, y sobrevienen síntomas característicos cuando se llega a cierta cifra baja; para estos síntomas la glucosa es un antídoto específico.

2. Puede impedir la hiperglicemia, debida a *piquere*, asfixia, epinefrina, éter.
3. Aumenta el consumo de azúcar por el corazón aislado de mamífero.
4. Hace que se deposite glicógeno en el hígado de los animales diabéticos, alimentados con azúcar.
5. Eleva el cociente de los animales diabéticos alimentados con azúcar.
6. Afecta la migración de grasa en los animales diabéticos.
7. Hace que los cuerpos acetónicos desaparezcan de la orina de los animales diabéticos.

DOSIFICACIÓN DE LA INSULINA

Al principio se declaró que la unidad fisiológica de la insulina era la cantidad que hace bajar a 0,045 por 100 dentro de tres horas, el porcentaje de azúcar en la sangre de un conejo normal que pese dos kilogramos y mantenido en ayunas tres horas. Por haberse declarado que esta cantidad de insulina era mayor que la que se necesita en el tratamiento de algunos casos de diabetes humana, ha resultado conveniente designar como unidad clínica un quinto de dicha unidad fisiológica. Esta unidad clínica es la que se ha estampado en los rótulos de todas las preparaciones de insulina para aplicación en el hombre. Al llevar a cabo los ensayos en los conejos, se encontró mucha variación en el grado en el que los distintos animales reaccionan a dosis iguales de insulina. Por lo tanto, era necesario emplear muchos animales para el ensayo de cada muestra de insulina y para obtener el promedio de los resultados máximos.

Se verificó nueva investigación empleando otros animales distintos del conejo (ratón, perro diabético), a fin de perfeccionar el procedimiento de ensayo. En las grandes clínicas diabéticas puede obtenerse un ensayo valioso, determinando cuántos grados extras de hidratos de carbono puede metabolizar la unidad de insulina; para este fin hay que utilizar pacientes comprobados, es decir, pacientes que han estado en observación mucho tiempo y cuyo equilibrio hidrocarbonado se conoce con precisión.

EFECTO TERAPÉUTICO DE LA INSULINA Y SU VALOR EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Como ya se había encontrado un método para preparar la insulina en forma apropiada, resultó posible comprobar su valor en el tratamiento de la *diabetes mellitus*. Esto se verificó, en parte, en la clínica médica de la Universidad de Toronto, bajo la dirección del doctor Duncan Graham, y en parte en varias clínicas de los Estados Unidos y el Canadá.

Las investigaciones subsecuentes de la administración de la insulina a perros diabéticos, y en casos graves de *diabetes*

mellitus han demostrado que la inyección de insulina devuelve al organismo su perdida capacidad para oxidar hidratos de carbono, y que se almacena de nuevo glicógeno en el hígado. Produce esto, manifiestamente, por convertir la glucosa en su forma activa; y si se ha administrado insulina en cantidad suficiente y con los intervalos debidos, se mantiene la azúcar sanguínea a una cifra normal y la orina permanece libre de azúcar. También se consume por completo la grasa. A consecuencia de ello, los cuerpos acetónicos desaparecen de la orina y se impiden la acidosis y el coma diabético.

En resumen, la administración artificial de insulina devuelve al organismo su metabolismo normal de hidratos de carbono, grasa y proteínas.

Aunque la administración de insulina alivia los síntomas cardinales de la *diabetes mellitus*, no debe considerarse que la insulina puede reemplazar el tratamiento dietético de la enfermedad. En la diabetes merma la producción de la insulina, debido al debilitamiento de la función de los islotes de Langerhans. Dado que todos los pacientes afectados de *diabetes mellitus*, pueden metabolizar cierta cantidad de carbohidratos, puede averiguarse el grado de lesión de los islotes y su capacidad para producir insulina, calculando la tolerancia del enfermo para los hidratos de carbono. No se han descubierto el factor o factores etiológicos que producen esta lesión en el páncreas. Sin embargo, se sabe que los regímenes que contienen cantidades excesivas de hidratos de carbono o proteínas, grasas y carbohidratos en proporciones o cantidades indebidas, así como las infecciones, debilitan más la función del páncreas ya lesionado.

El objeto del tratamiento debe ser conceder descanso a los islotes lesionados, y conservar su facultad para producir insulina. Antes de la introducción de la insulina, esto se lograba mejor por medio de la dietoterapia, tal como la han bosquejado Allen, Joslin y otros.

Por medio de la restricción marcada del régimen combinado con períodos de ayuno, Allen demostró que aun en los casos graves de diabetes podía mantenerse la orina sin azúcar, y la azúcar sanguínea a una cifra normal durante períodos prolongados. Más tarde, muchos pacientes permanecen aglucosúricos, sin tener que ayunar. Este método terapéutico proporcionaba el mismo descanso al páncreas lesionado, y le permitía mantener y hasta aumentar su facultad para producir insulina. La vida de los pacientes de diabetes grave se prolongaba marcadamente, en tanto que en los casos ligeros se recobraba una tolerancia para los hidratos de carbono, que permitía a los pacientes recibir un régimen más rico y sin embargo permanecer sin síntomas. Por desgracia, la desnutrición extremada producida por el uso prolongado del régimen restringido con el ayuno, provocaba una marcada pérdida de pesos y de fuerzas, y hacía difícil continuar el tratamiento.

La introducción de la insulina en la terapéutica de la diabetes permite comenzar el tratamiento hasta de los casos más graves, con un régimen apetecible de proteína, grasa y carbohidratos, en cantidades adecuadas para llenar los requisitos del organismo, mientras se descansa en cama, o con ejercicio moderado, y al mismo tiempo proporciona un descanso adecuado a los islotes de Langerhans lesionados.

Después que haya desaparecido la glucosuria y la quetouria, y que la azúcar sanguínea haya retornado a lo normal, puede aumentarse gradualmente el régimen hasta que el paciente reciba suficiente alimento para mantener el peso del cuerpo ligeramente por debajo de lo normal y proporcionar suficientes calorías para que el cuerpo desempeñe las funciones ordinarias de la vida. En algunos casos el páncreas ha recobrado a tal punto su facultad de producir insulina, que no hay que aumentar la dosis diaria. En otros, en los que la lesión pancreática es más permanente, hay que administrar más insulina para mantener la orina del enfermo sin azúcar con el régimen aumentado.

La hiperdosis de insulina da origen al desarrollo de signos y síntomas que exigen tratamiento inmediato. El paciente se queja de una sensación de debilidad y fatiga, asociada con sudores, sensación de temor y a veces palidez y llamaradas. En las formas más graves existe una molestia aguda, con trastornos mentales y hasta pérdida del conocimiento. Estas reacciones se deben a una hoja de la azúcar sanguínea, por debajo de la cifra normal de 0,1 por 100. Cuando la azúcar sanguínea baja a 0,07 por 100 se producen síntomas, y el paciente pierde el conocimiento. Estos síntomas, aunque alarmantes, tanto para el paciente como para los que lo asisten, se alivian por completo si se administran glucosas en el acto.

INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA

La aplicación impremeditada de la insulina en el tratamiento de la *diabetes mellitus*, constituye un peligro real. Al comenzar el tratamiento debe encamarse al paciente y administrársele un régimen de sostenimiento basal, a menos que el paciente se encuentre en acidosis grave o coma. Este régimen contiene suficiente proteína para compensar el desgaste diario de los tejidos, que es, aproximadamente, de 0,3 gramos por 454 gramos de peso. Se proporcionan más calorías, en forma de carbohidratos y grasas, en la proporción debida, para impedir la producción de cuerpos acetónicos, y en una cantidad correspondiente a la talla, pesos y sexo del paciente. Si la orina del paciente queda libre de azúcar con este régimen, debe aumentarse gradualmente, hasta que reciba un régimen apropiado para el desempeño de las tareas ordinarias de la vida. Si el paciente continúa aglucosúrico con este régimen, no está indicada la

insuloterapia; aproximadamente el 75 por 100 de los diabéticos puede aliviarse con la dietoterapia.

Si al cabo de una semana de tratamiento con un régimen basal la orina contiene aún azúcar, el paciente necesita insulina. La cantidad que debe inyectarse diariamente depende del total de glucosa que contenga la orina al terminar el período preliminar de observación. Se administra en dosis debidas, inyectadas subcutáneamente, por lo común antes del desayuno y de la cena, o en los casos más graves, antes de cada comida.

Bajo el tratamiento dietético e insulínico combinados, el paciente mejora con rapidez. A medida que el organismo recibe una cantidad adecuada de insulina, se movilizan debidamente los carbohidratos, desaparecen la azúcar y la acetona de la orina, y la azúcar sanguínea retorna a su cifra normal. El paciente saborea su alimento y se siente más fuerte, y se trueca en viveza la depresión mental, tan característica de los afectos de diabetes grave. Algunos pacientes han podido volver a sus antiguas ocupaciones en el plazo de un mes de tratamiento (1).

Probablemente los resultados más brillantes obtenidos con la insulina han sido en el tratamiento de la acidosis y coma diabéticos. En estos casos hay que administrarla inmediatamente. En todos los casos de acidosis y de coma inminente, se produce una reacción favorable con el tratamiento dietético e insulínico combinados. En los de coma avanzado, sin complicaciones, la mayoría de los pacientes—cuatro de cada seis—se han repuesto después de recibir repetidas inyecciones intravenosas de insulina, combinadas con una cantidad apropiada de glucosa, para impedir que la azúcar sanguínea baje a una cifra peligrosa. En todos los otros casos fatales de coma que recibieron tratamiento, había una infección asociada, lo suficientemente grave para producir la muerte, aparte del estado diabético.

Desde hace algún tiempo se ha reconocido la susceptibilidad del diabético a la infección. El médico siempre temía los efectos de una infección superpuesta o de una operación quirúrgica sobre la evolución futura de un caso de diabetes. Combinadas con la acidosis y el coma, constituían puntos peligrosos en la vida del diabético. Si se produce infección o se hace necesario operar en un caso de diabetes bien dominada por el régimen, debe administrarse suficiente insulina para mantener la orina sin azúcar y acetona, hasta que se reponga el paciente. En los casos más graves de diabetes, ya bajo la insuloterapia, hay que aumentar la dosis diaria. Con el tratamiento combinado por la dieta y la insulina, los pacientes se han repuesto de las afeccio-

(1) Se encontrarán más detalles en cuanto a las observaciones clínicas con la insulina en los trabajos de Banting, Campbell y Fletcher y de Allen, Joslin, Fitz, Geyelin, Wilder, Williams y otros, en el *Journal de Metabolic Research*, mayo de 1923.

nes ligeras en un período normal, se han extraído dientes, extirpado amígdalas y verificado amputaciones sin riesgo.

Los casos de *diabetes mellitus* de tipo menos grave, pueden tratarse con buen éxito, administrando un régimen bien equilibrado en el tipo más grave, por medio del régimen conveniente y de una apropiada dosis diaria de insulina. El éxito del tratamiento depende del médico, en cuanto a la institución de tratamiento apropiado, y del paciente, en cuanto a la continuación del tratamiento aconsejado. La prescripción de un régimen bien equilibrado en un caso de *diabetes mellitus*, es de tanta o quizá más importancia que los medicamentos en la mayoría de las enfermedades que tiene que tratar el médico. Al comenzar el tratamiento no puede exagerarse el valor para el paciente, de la estancia de un mes o seis semanas en un establecimiento que disponga de los recursos necesarios para la investigación y dominio dietético de los casos de *diabetes mellitus*. Allí pueden investigarse mejor los casos, y comprobarse con cuidado los efectos de un régimen exacto. El paciente aprecia con más facilidad el valor del régimen apropiado en el tratamiento, y se familiariza con el estado, cantidad y preparación de los varios alimentos que constituyen su régimen. En un establecimiento, el tuberculoso aprende la manera de vivir; el diabético, lo que debe comer.

FABRICACIÓN DE LA INSULINA

Dado que el método que se utiliza para la fabricación de la insulina del material de los mataderos, exige mucho esmero y la estricta observación de ciertos principios de extracción, y dado el descubrimiento de que se producen con facilidad síntomas tóxicos por una dosis excesiva, la Universidad de Toronto ha tomado las medidas necesarias para conseguir la manufactura apropiada de la insulina, y guardar algún dominio sobre su distribución a los médicos. En resumen, la historia de estas medidas es la siguiente: después de descubrir que podía obtenerse una preparación no irritante y activa de la insulina en pequeña escala, por la extracción del páncreas con alcohol débil, y la depuración subsecuente del extracto, por la precipitación fraccionada con alcohol más concentrado, se hicieron esfuerzos para agrandar la escala de la producción, de modo que hubiera suficiente material para la aplicación en la clínica. En esta labor se encontraron muchas dificultades, y durante más de dos meses, apenas pudo obtenerse insulina. Cuando, por fin, se vencieron las dificultades y se elaboraron con precisión los pormenores de un procedimiento digno en grande escala, hubo que considerar la cuestión de la publicación del método. Sin embargo, se indicó que dicha publicación probablemente daría por resultado que alguna casa comercial modificara el proceso lo suficiente para obtener una patente, lo que le concedería el monopolio en la manufactura, y que la única forma satisfactoria de impedir

esto era que los principales inventores del método solicitaran dichas patentes en su nombre, y las traspasaran después a alguna organización no comercial que las administrara de tal manera que impidiera la explotación comercial del producto. Por lo tanto, se presentaron solicitudes para patentar el proceso, y se le suplicó a la Junta de Regentes de la Universidad de Toronto que aceptara dichas patentes y tomara la responsabilidad de su administración, partiendo de la base, primero de que la «Universidad retiene la patente, con el único objeto de impedir que alguna otra persona obtenga una patente semejante que pudiera restringir la preparación de dicho extracto.»

La Junta de Regentes aceptó la comisión, y nombró un Comité integrado por el Carnel. A. E. Gooderham (Presidente), Sir Robert Falconer, Presidente de la Universidad; y el señor A. Russel, con el doctor F. G. Banting, Profesor Duncan Graham, señor C. H. Best, doctor J. B. Collip y Profesor J. J. R. Macleod (Secretario), y Profesor J. G. Fitzgerald y doctor R. Defries, como representantes de los Laboratorios Connaught de la Universidad de Toronto, gracias a cuyo apoyo había sido posible la fabricación de la insulina, en una escala moderadamente grande, y el señor C. H. Riches, como Consejero legal.

Uno de los primeros puntos que debe considerar el Comité se relaciona con la subsecuente expansión de la manufactura de la insulina. Sin embargo, dado que todavía no se había desarrollado el método en una gran escala suficiente para obtener un producto de potencia constante se decidió, antes de otorgar licencias a los fabricantes, elaborar los detalles de dicho método. Al mismo tiempo se comprendió que no podían conseguirse los medios adecuados para hacer esto, en una escala práctica de fabricación, a menos que fuera por medio de la colaboración entre el Comité y alguna casa o casas bien organizadas que se dedicaran a la fabricación de extractos animales de naturaleza semejante. Dado que se demostró que dicha colaboración no podría llevarse a cabo al mismo tiempo con varias casas, se decidió después de consideración cuidadosa, invitar a la Eli Lilly Company, de Indianópolis, para que enviara representante a Toronto a discutir el asunto. Como resultado de esta conferencia se firmó un acuerdo por medio del cual dicha Casa recibió una licencia exclusiva en los Estados Unidos, para la fabricación de la insulina, durante el período experimental que se estableció previamente en un año, bajo las siguientes condiciones:

- 1.^a Que la razón social utilice sus medios y personal disponibles para la fabricación del producto, y sufrague todos los gastos que entraña la fabricación en grande escala, en su fábrica.
- 2.^a Que la razón social someta muestras de su producto a la Universidad de Toronto para la aprobación antes de repartirlo a los médicos, para uso en los pacientes.
- 3.^a Que el producto aprobado se distribuya, bien gratuitamente o al costo únicamente, a los médicos que se elijan después de consultar a la Universidad de Toronto.

4.^a Que el producto aprobado se distribuya, bien gratuitamente o al costo a la Universidad de Toronto, para uso en sus laboratorios de experimentación y para fines clínicos en los hospitales asociados con ella.

5.^a Después de expirar el período de experimentación, la Universidad de Toronto licenciará a dicha razón social para fabricar su producto bajo los mismos términos favorables que se concedan a otras razones sociales que trabajen en el mismo territorio.

En consideración a la aceptación de estas condiciones contenidas en un acuerdo entre la razón social y la Universidad de Toronto, que se firmó el 13 de mayo de 1922, se proporcionaron a la Elli Lilly Company todos los detalles conocidos sobre el método de fabricación de la insulina, y dicha Casa emprendió inmediatamente el trabajo en grande escala.

Habiendo tomado estas disposiciones para la expansión gradual de la fabricación y aplicación de clínica de la insulina en los Estados Unidos, el Comité consideró luego la cuestión de su dominio en forma semejante en la Gran Bretaña, y se decidió a solicitar patentes en dicho país y recomendar a la Junta de Regentes que cuando se recibieran, se traspasaran al Consejo de la Investigación Médica de la Gran Bretaña, en los mismos términos generales en que se le traspasaron a la Universidad de Toronto, a saber: que las administrara según creyera más conveniente, a fin de impedir la explotación comercial y la fabricación sin trabas, en dicho país.

Durante la última parte de 1922 la labor intensa en la fabricación de insulina, tanto en Indianópolis como en Toronto, dio lugar al aumento gradual de la población, de modo que fue posible ofrecer insulina para comprobación clínica a un número crecido de médicos, cuyos informes sobre el valor terapéutico del producto han sido de mucho valor para guiar al Comité y a los fabricantes en las cuestiones referentes a la dosis apropiada, los posibles riesgos debidos a la hiperdosis y la eliminación de las impurezas irritantes. Dicha insulina fue repartida gratuitamente por la Elli Lilly Company.

Los muchos gastos hechos por dicha razón social hasta entonces la obligaron a cobrar un precio que representaba el costo del producto. Con la aprobación del Comité de la Universidad de Toronto también se aumentó el número de médicos colaboradores, a fin de que hubiera en cada gran centro de los Estados Unidos por lo menos una clínica en posición de emprender el tratamiento de los casos de urgencia de diabetes, por medio de la insulina. También se tomaron disposiciones por medio de los laboratorios Connaught, para llevar a cabo una expansión semejante de la distribución en el Canadá.

Gracias a la colaboración cordial de la Universidad de Toronto y de la Elli Lilly Company, y de la valiosa ayuda de su consejero científico el doctor G. H. A. Cloves, ha proseguido

la producción en grande escala de la insulina, con una rapidez satisfactoria, y esperamos que será posible, dentro de poco, dar por terminado el período experimental.

La prueba de que la política bosquejada ha sido justificada la proporciona el hecho de que varias casas han explotado, para el tratamiento de la diabetes, preparaciones absolutamente inservibles, a las que les han dado nombres tan semejantes a la *insulina*, que producen la impresión de que contienen la hormona antidiabética. Aunque puede suceder que éstas no produzcan más daño que el inherente al consumo de medicinas inútiles, esto indica que podrían haberse producido muertes por hiperdosis, si se hubiese publicado, sin dominio alguno, el método para la fabricación de preparados potentes de insulina y sin vigilancia sobre su distribución. En dichas circunstancias el mercado estaría ahora inundado de preparaciones de potencia y durabilidad desconocidas, e indudablemente se habrían producido accidentes graves debidos a la hiperdosis.

El método de expansión gradual, en la aplicación clínica de la insulina, ha eliminado los riesgos de tales accidentes. Por la descripción de su uso que se ha hecho en la primera parte de este artículo, se verá bien que estos dichos accidentes hubieran ocurrido, indudablemente si la profesión hubiera podido disponer a su placer de la insulina. Aun a riesgo de incurrir en repeticiones, debe indicarse que los síntomas de hipoglucemia, debidos a la hiperdosis de insulina, pueden presentarse mientras el paciente está dormido, y además que a veces no son distintos de los últimos estados de muchos casos de coma.... Cuando se emplea insulina para el tratamiento del coma diabético—y su valor es indudable—el medico precavido debe tener cuidado de que el azúcar sanguíneo no baje a la cifra a que se producen los síntomas hipoglucémicos. La experiencia nos ha demostrado que pueden reconocerse dichos síntomas y combatirse, de modo que no hay que temer su producción.

Esperamos que pueda disponerse de la insulina para la práctica general dentro de pocos meses, y en anticipación de esto, el Comité de la Insulina recomienda con ahinco que los facultativos que deseen emplear en su clientela este remedio antidiabético, visiten alguna clínica en la que se haya empleado. Esto es conveniente, no tan sólo para familiarizarse con las cuestiones de la dosificación y el tratamiento de los casos que revelan síntomas de hiperdosis, sino además para que aprendan a reconocer la clase de casos en los que debe recetarse. En este sentido debe observarse que muchos, si no la mayoría de los casos de diabetes, pueden tratarse adecuadamente con métodos diatéticos solos y que la necesidad de la insulino terapia debe determinarse únicamente por medio de un cuidadoso estudio clínico.

POLÍTICA FUTURA DE LA UNIVERSIDAD DE TORONTO

Ahora que ya se ha elaborado un proceso satisfactorio para la fabricación de la insulina en grande escala, el Comité de la Insulina considera que al expirar este acuerdo temporal con la Elli Lilly Company se concederán licencias para preparar insulina a otras casas que puedan y quieran conformarse a ciertas condiciones que imponga el Comité.

La Elli Lilly Company se ha comprometido a traspasar al Comité las patentes referentes a ciertos perfeccionamientos en la fabricación de insulina. El Comité traspasará a los fabricantes las licencias y toda la información de que se dispone, incluyendo los varios métodos involucrados en la manufactura de la insulina, ya estén patentados o nó, sobrentendiéndose sin embargo que, por su parte, los últimos se comprometen a poner a la disposición del Comité todos los procesos nuevos que inventen, ya sean patentables o nó, para que el Comité pueda luego transmitir esta información a los fabricantes. En otras palabras, la política consiste en que todas las patentes ya solicitadas y datos referentes a la fabricación de la insulina, se reunirán y se pondrán a la disposición de los manufactureros que satisfagan al Comité de la Insulina de que están en posición de emprender la fabricación de la sustancia. En esta forma se considera que se llenarán los fines para los que la Universidad de Toronto retiene los derechos de patente, y que la profesión médica obtendrá el producto más satisfactorio a un costo mínimo.

El Comité de la Insulina desea expresar su apreciación por la manera cordial en la que los laboratorios de Lilly de investigación han cooperado en resolver los problemas de la producción de la insulina en gran escala. Sin esta colaboración es improbable que hubiera podido producirse un producto no irritante, de tal potencia y durabilidad, que llenara las demandas de la profesión médica, y esto en un período comparativamente breve.

(Traducción de la *Gaceta Médica* de Caracas)