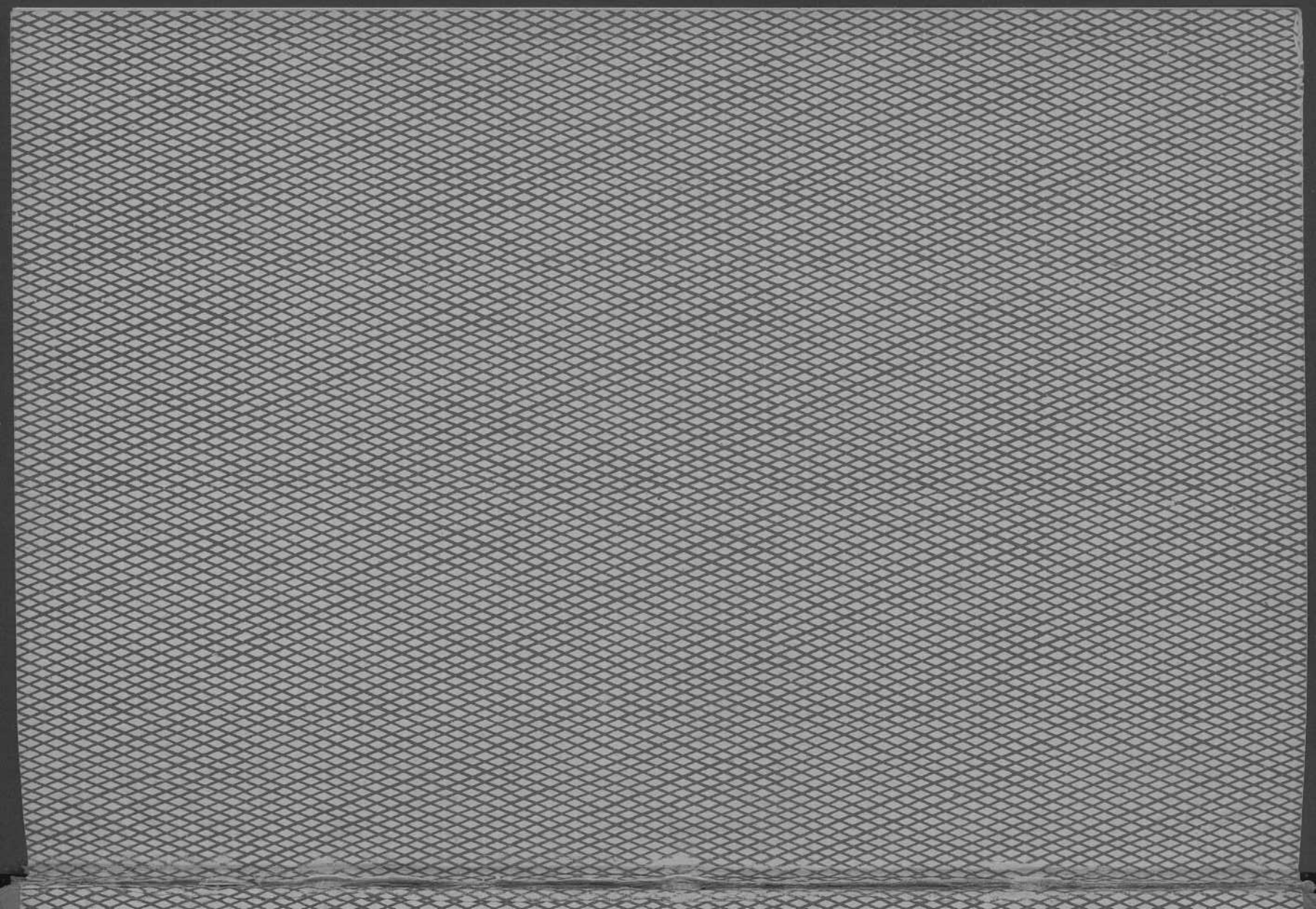


# MANUAL

DE

# PATOLOGÍA GENERAL

# Manual

de

# Patología General

publicado por el

Prof. Dr. Méd. R. Nóvoa Santos

Catedrático de Patología general de la Universidad de Madrid.

SUP. BURGOS
R.
N.T. 128890
C.B.
19150

Quinta edición, revisada y puesta al día

## Tomo primero

42031
1/7

Con más de un centenar de grabados en negro y en colores.

**Introducción.**
**Etiología general. Patología de la nutrición, de la economía térmica y de las glándulas vasculares-sanguíneas.**
**Patología de la sangre, del Sistema retículo-endotelial y del Sistema neural vegetativo.**
**Psicopatología general.**

J. González Castrovieyo

5-10-1932

Tipografía «El Eco de Santiago»
1930

ES PROPIEDAD

## Prólogo a la quinta edición

Deseo advertir expresamente que para esta nueva edición del Manual de Patología General se han revisado con el mayor esmero todos los capítulos que figuraban en las anteriores ediciones. Si a mi constante preocupación por mantener este Manual a la altura de un libro moderno, se añade que me he cuidado de multiplicar el número de grabados, espero que mi esfuerzo por el mejoramiento de esta nueva edición será recompensado con la misma benévola acogida que el público médico dispensó a las antiguas ediciones.

ROBERTO NÓVOA SANTOS.

*Madrid, Agosto de 1930.*

## Prólogo a la cuarta edición

Aunque en esta nueva edición se ha mantenido la estructura y el plan general de las anteriores ediciones, me he preocupado de incorporar a ella los hechos científicos recientemente adquiridos. Tengo por ello la esperanza de que el público médico, que tan benévolamente acogió las tres primeras ediciones, no quedará defraudado al hojear esta nueva edición, en la que encontrará algunos capítulos completamente nuevos, que no figuraban en las ediciones anteriores.

ROBERTO NÓVOA SANTOS.

*Santiago de Galicia, Octubre de 1927.*

## Prólogo a la tercera edición

Agotada rápidamente, hace ya casi un año, la segunda edición de este Manual, espero que el público médico dispensará a esta nueva edición la misma benévola acogida que dispensó a las anteriores. Para la edición que aparece ahora, cuidadosamente revisada, no sólo se han hecho numerosas adiciones fragmentarias, sino que se redactaron algunos capítulos completamente nuevos. Estimo, pues, que esta tercera edición dará una idea, lo más justa posible, acerca del estado actual de nuestra disciplina.

ROBERTO NÓVOA SANTOS.

*Santiago de Galicia, Octubre de 1924.*

## Prólogo a la segunda edición

A pesar del poco tiempo transcurrido desde la aparición del tercer tomo de la primera edición de este Manual, hace un par de años, esta nueva edición ha sido considerablemente ampliada. El plan seguido ahora responde al mismo criterio adoptado anteriormente, pero debo advertir que se ha tenido sumo cuidado en incorporar a esta segunda edición los hechos científicos más importantes alcanzados en los últimos años. Por tanto, la nueva edición no sólo fué completamente revisada, sino que, además de las ampliaciones introducidas en todos los capítulos que figuraban en la primera, contiene algunos capítulos originales y un número mucho mayor de grabados en negro y en colores.

Espero que el público médico acogerá esta segunda edición con tanta benevolencia como dispensó a la primera, en cuyo caso me consideraré suficientemente recompensado de los sacrificios y desvelos que me impuse para procurar mantener este Manual a la altura de un libro moderno.

ROBERTO NÓVOA SANTOS.

*Santiago de Galicia, Octubre de 1921.*

## Prólogo a la primera edición

No obstante la organización de la enseñanza médica en España, he creído poder descartar del plan de este Manual todas aquellas cuestiones técnicas relacionadas con los métodos de investigación clínica. La fundamental importancia de esta «enseñanza a la cabecera del enfermo», a la que consagro la mayor parte de los cursos prácticos, me obliga a recomendar a todos los lectores que deseen un buen guía en este terreno, el clásico libro de SAHLI, Tratado práctico de los métodos de exploración clínica; la magistral obra de BRUGSCH y SCHITTENHELM, Tratado de los métodos de investigación clínica, cuya segunda parte (Technik der Speciellen klinischen Untersuchungsmethoden, Berlín, 1914) no ha sido vertida aún al castellano; o bien, los libros más elementales, pero también prácticos, de E. SERGENT, Técnica clínica médica y semiología elementales, y el Diagnóstico de las enfermedades internas, de OSVALDO VIERORDT.

Por lo demás, debo advertir que la publicación de este Manual obedece al único propósito de dar a conocer en una forma relativamente compendiosa las múltiples cuestiones que entran en el cuadro de una disciplina que tan importantes progresos ha realizado en el transcurso de estos últimos años.

ROBERTO NÓVOA SANTOS.

*Santiago de Galicia, Febrero de 1916.*

# Índice de materias


Introducción — Págs.

Posibilidades reaccionales y capacidad de adaptación del cuerpo animal. Concepto de enfermedad. Fuerza de reserva. Síntomas y complejos sintomáticos. . . . . 1
El ritmo periódico en el dominio de las Ciencias Naturales y de la Patología. Asimetría funcional, normal y patológica. . . . . 21

ETIOLOGÍA GENERAL

Agentes mecánicos. . . . . 35
Influencia de las variaciones de la presión atmosférica sobre el organismo. . . . . 51
Excitantes térmicos. . . . . 59
Influencia de la luz sobre el organismo. . . . . 68
Acción de la electricidad y del campo magnético. . . . . 75
Rayos X y radiaciones de los cuerpos radiactivos. . . . . 80
Agentes químicos. . . . . 87
Venenos nerviosos. . . . . 97
Venenos hemáticos. . . . . 102
Venenos cardíacos. Venenos capilares. . . . . 103
Eméticos y exonerantes . . . . . 106
Venenos renales. Diuréticos . . . . . 107
Toxonosis y toxi-infecciones alimenticias. . . . . 108
Intoxicaciones profesionales. . . . . 110
Excitantes psíquicos. . . . . 112
Venenos corrosivos. . . . . 113
Osmonocividad y coloidoclasia. . . . . 114
Morfología y biología general de las bacterias. . . . . 122
Morfología y biología general de los hongos. . . . . 144
Morfología y biología general de los protistas. . . . . 154
Vermes parásitos y zootoxinas . . . . . 171
Enfermedades parasitarias y enfermedades infecciosas. . . . . 185
Antígenos y anticuerpos. . . . . 216
Lisinas (Bacterio-, hemo- y citolisinas). . . . . 219
Fermentos protectores. . . . . 232
Aglutininas. . . . . 236
Precipitinas. . . . . 241
Antifermentos y antitoxinas. . . . . 243
Opsoninas y substancias bacteriotrópicas. . . . . 247
Otros anticuerpos. Lugar de la formación de los anticuerpos . . . 249
Inmunidad. . . . . 257
Hipersensibilidad. Anafilaxia. . . . . 273
Tumores. . . . . 296
Herencia. . . . . 331
Influencia de las emociones y del trabajo físico y mental en el desarrollo de algunas enfermedades. . . . . 355
Influencia de la edad, del sexo y de la raza. . . . . 365
Constitución, temperamento y carácter. . . . . 367
Constitución, por la Dra. Jimena F. de la Vega. . . . . 372

FISIOLOGÍA PATOLÓGICA

Patología de la nutrición

Metabolismo basal . . . . . 405
Inedia. . . . . 408
Enfermedades en relación causal con una alimentación incompleta (Enfermedades por carencia, avitaminosis). . . . . 418
Patología del recambio de los hidratos de carbono o glúcidos . . . . 432
Diferentes formas de glucosuria, incluídas las glucosurias experimentales . . . . . 445
Glucosurias de origen extrainsular. Estados diabetoides . . . . 461
Glucuronuria, levulosuria, galactosuria e inosituria . . . . . 470
Pentosuria y heptosuria . . . . . 471

Págs.

Disacarurias. Polisacarurias . . . . . 471
Metabolismo anormal de las grasas y de las substancias lipoides. . . 472
Los compuestos acetónicos. La acetonuria patológica . . . . . 484
Regulación del equilibrio ácido-base. Acidosis y alcalosis . . . . . 490
El recambio patológico de las materias albuminoideas o prótidos. . . 495
Hiper-e hipoazoturia . . . . . 498
Cistinuria . . . . . 499
Alcaptonuria. . . . . 501
Oxaluria . . . . . 503
Aminoaciduria . . . . . 505
El recambio de la creatina . . . . . 506
Polipepturia y albumosuria. . . . . 507
Albuminuria exógena y albuminuria discrásica. . . . . 508
Discarbonuria, carbonuria disoxidativa . . . . . 510
Recambio patológico de los nucleoproteidos . . . . . 511
Patología de las porfirinas . . . . . 519
Disturbios del cambio mineral . . . . . 520
Diátesis . . . . . 531

**Patología de la economía térmica**

Hipertermia y fiebre . . . . . 535
Hipotermia . . . . . 551

**Patología del sistema incretor** 554

Hiper-e hipofuncionamiento de las cápsulas suprarrenales. . . . 566
Síndromes tiroideos . . . . . 574
Patología del timo . . . . . 586
Los ganglios linfáticos y los órganos linfoides . . . . . 588
Hiperpinealismo . . . . . 591
Enfermedades en relación causal con disturbios de las paratiroides. 592
Síndromes hipofisarios . . . . . 596
Estados patológicos en relación con alteraciones de las glándulas sexuales . . . . . 606
Síndromes pluriglandulares. . . . . 611

**Patología de la sangre**

Generalidades . . . . . 614
Patología del sistema eritropoiético . . . . . 615
Poliglobulias. . . . . 627
Anemias . . . . . 630
Clorosis . . . . . 643
Patología del sistema leucopoiético . . . . . 646
Hiperleucocitosis, leucopenia, agranulocitosis y alinfocitosis. . . 651
Leucemias. . . . . 654
Las plaquetas en los estados patológicos . . . . . 661
Patología de la coagulación de la sangre. Diátesis hemorrágicas . . . 662
Cantidad total de sangre en circunstancias patológicas . . . . . 669

**Patología del sistema retículo-endotelial** . . . . . 671

**Patología del sistema vegetativo neural.** . . . . . 677

**Psicopatología general**

Introducción . . . . . 701
Alucinaciones e ilusiones . . . . . 706
Alteraciones del lenguaje . . . . . 710
Agnosia, asimbolia y apraxia . . . . . 725
La exaltación de la memoria y las amnesias generales. . . . . 730
Alteraciones de la voluntad y de la atención. . . . . 737
Patología de las emociones. . . . . 744
Perturbaciones del proceso asociativo. Delirios y estados delirantes. 754
Estrechez de espíritu y genialidad. . . . . 760
Trastornos del sueño, incluída la hipnosis . . . . . 763
Lo subconsciente. . . . . 776
Obnubilación de la conciencia. Coma . . . . . 779

# INTRODUCCIÓN

## Posibilidades reaccionales y capacidad de adaptación del cuerpo animal. Concepto de enfermedad. Fuerza de reserva. Síntomas y complejos sintomáticos.

Un animal puede concebirse como un sistema que entraña una serie de posibilidades reaccionales, capaz, por tanto, de responder de manera adecuada ante situaciones completamente nuevas o bajo la presión de necesidades indirectas y casuales. Puede darse por definitivamente seguro que los animales no tienen la significación de meros autómatas, según el sentido en que utilizamos corrientemente esta expresión. En un autómata están previstas todas las posibilidades reaccionales, de tal manera que la máquina sólo se pone en marcha bajo la acción de los estímulos que el artífice ha tenido en cuenta para despertar la actividad del sistema. Por el contrario, los animales colocados en situaciones completamente nuevas, insólitas, reaccionan según la manera que los psicólogos conductistas han designado con el nombre de «método de los ensayos y errores», es decir, como si estuviese prevista, en cierto modo, toda una serie de posibilidades reactivas. Esta manera de conducirse el organismo ante situaciones o excitantes «originales», es decir, que actúan por vez primera, no es privativa de los animales superiores, sino que se descubre también en los organismos elementales, en los protistas, según demostraron cumplidamente los pacientes trabajos del zoólogo Jennings y de otros investigadores.

Podemos admitir que el conjunto de posibilidades reaccionales de que dispone un organismo, constituye su capacidad de adaptación. Semejante capacidad adaptativa es, en parte, función del sistema nervioso, cuya estructura puede concebirse esquemáticamente como un conjunto de receptores y de efectores enlazados a la altura de los centros neurales; y en parte, función de la actividad metabólica de los protoplasmas que integran el cuerpo animal. El comportamiento o conducta que siguen los animales colocados en situaciones absolutamente nuevas (laberintos, caja de Thorndike) es función del sistema neuromuscular, y, en el caso de los protistas, de los organitos protoplasmáticos receptores y efectores de que dispone el animal, cuya función neuroide, consistente en un conjunto de reflejos no nerviosos (Massart) o de reacciones antitípicas (v. Uex-

küll, Th. Beer), es equiparable a las complejas funciones neurales del sistema de relación de los organismos superiores.

Pero veamos ahora cómo se puede crear una nueva situación al organismo, en la cual no juegue papel alguno el sistema nervioso de relación. Basta para ello suponer el caso de un organismo infectado por una especie bacteriana, por el bacilo tífico, por ejemplo; ante esta nueva situación, completamente «original» y no prevista, el organismo reacciona elaborando ciertas substancias específicas que tienen la propiedad de coercer la multiplicación de los gérmenes infectantes y de invalidar la acción de sus toxinas. Semejante capacidad reaccional es función de la actividad protoplasmática, y, desde el punto de vista de su significado, advertimos que tiene idéntico valor que las actividades reactivas neurales a que se aludió hace un momento.

La inter-relación entre el organismo y el mundo externo puede representarse gráficamente conforme al esquema de la Fig. 1, tomado de v. Uexküll, en el cual S N R C representa el segmento nervioso central receptor, y S N C E, el segmento neurocentral efector. Por intermedio de los órganos receptores (Receptor del esquema), el mundo externo se proyecta en la organización del animal, de tal manera que, conforme hace notar muy justamente v. Uexküll, el complejo de recepciones (foto-, tango, quemo-recepciones, etc.) o de huellas nerviosas centrales consecutivas a toda excitación, que R. Semon designa con el término genérico de «engramas», debe de considerarse como producto del plan de organización del animal, y, en otro sentido, como un fragmento del animal mismo. De otra parte, el organismo actúa sobre los componentes del mundo externo, sobre el objeto, por intermedio del aparato efector, representado por los órganos motores centrales, por el segmento neural eferente del arco reflejo o efector propiamente dicho (R. A. Bart y S. L. Shellshear) y por el expresor o pieza motora terminal. Organismo y ambiente —es decir, Sujeto y Objeto— constituyen realmente un complejo unitario, o mejor, dos fases de un sistema cerrado.

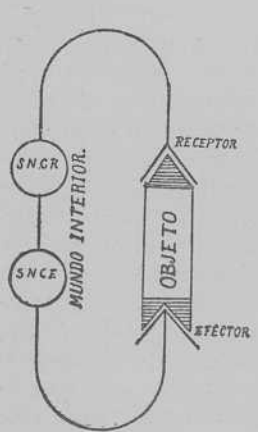



Fig. 1

Esquema de la inter-relación entre el organismo y el ambiente, según v. Uexküll.

Esto que acabamos de exponer es también aplicable a la inter-relación vegetativa entre el organismo y el ambiente. Como aparatos receptores figuran aquí los órganos encargados de la digestión y absorción de las substancias alimenticias, las cuales son incorporadas al protoplasma; y como aparatos efectores, las glándulas de excreción, que devuelven al ambiente, en forma de excreta, los materiales degradados por la actividad metabólica del protoplasma vivo. El mismo esquema de la Fig. 1 serviría para representar este tipo de inter-relación vegetativa. Pero además de esta doble inter-relación entre el organismo y su ambiente propio, hay que considerar la inter-relación entre las diferentes partes que constituyen el organismo, en el cual los instrumentos relacionales están representados por el sistema nervioso de la vida vegetativa y por la totalidad de las glándulas incretoras, formando, en conjunto, un amplio y complejo sistema de correlación hormo-neural.

Las actividades fisiológicas del organismo sano pueden oscilar dentro de límites bastante amplios, gracias a la **capacidad de adaptación** que posee el cuerpo animal. La prueba de que existen estos mecanismos de carácter adaptativo, la tenemos en el hecho de que el organismo es capaz de llenar, dentro de ciertos límites, por su-

puesto, las más variadas exigencias de trabajo, y de vivir en medio de las contínuas variaciones de los estímulos exteriores, sin que llegue a romperse ese estado particular de equilibrio que designamos comúnmente con las expresiones «estado de salud, sanidad o estado hígido». Son precisamente las oscilaciones funcionales que sobrevienen en este estado —oscilaciones que no tienen, por tanto, significación morbosa alguna— las que designamos como «fenómenos fisiológicos» en sentido estricto, por oposición a aquellos otros disturbios funcionales que se consideran como expresión de variados estados patológicos, y que se distinguen con el nombre genérico de «síntomas».

Los ejemplos de estas reacciones fisiológicas de carácter adaptativo, son múltiples. Pavlov ha demostrado que los jugos digestivos son siempre apropiados cuantitativa y cualitativamente al trabajo digestivo que ha de cumplirse, trabajo que varía con la cantidad y calidad de los alimentos ingeridos, en tal forma, que existe siempre una perfecta concordancia entre la secreción de los diferentes fermentos digestivos y las condiciones alimenticias a que se encuentran sometidos los animales. Pero no hay que creer que los fenómenos de adaptación de la máquina animal se traducen en todo caso por simples variaciones cuantitativas de sus actividades. Las investigaciones de Weinland demuestran, en efecto, que los perros adultos, cuyo jugo pancreático está exento de lactasa, reaccionan a la administración oral de azúcar de leche mediante la secreción de un fermento capaz de excindir la molécula de lactosa. De otra parte, los trabajos fundamentales de Abderhalden han puesto de manifiesto que siempre que se inyectan en el torrente circulatorio albúminas extrañas a la constitución del organismo, se originan fermentos específicos, «protectores», que actúan exclusivamente sobre materiales de la misma procedencia y de igual composición que las substancias inyectadas. Es, pues, de toda evidencia que el cuerpo animal está provisto de recursos que le permiten adaptarse fácilmente a los estímulos químicos habituales y accidentales; pero es también indudable que se observan fenómenos que poseen idéntica significación, esto es, el mismo carácter adaptativo, cuando nos fijamos en las reacciones despertadas bajo la influencia de estímulos de naturaleza física. Esto último es lo que ocurre en aquellas circunstancias en que aumenta o decrece la temperatura ambiente, a pesar de lo cual el organismo logra mantener constante la temperatura de su propio cuerpo; o bien, cuando el animal tiene que subvenir a un trabajo desusado, p. ej., cuando se ve en la necesidad de realizar un esforzamiento físico intenso, en cuyo caso la disposición de los mecanismos reguladores permite la rápida adaptación del organismo a las nuevas exigencias que se le imponen.

En los organismos superiores, y por consiguiente, en el hombre, el aparato de adaptación está representado especialmente por el sistema nervioso, y las reacciones adaptativas deben de considerarse en principio como fenómenos de naturaleza refleja. No obstante, es obvio que los procesos más complicados de la vida del espíritu, las funciones psíquicas, deben de ser considerados también como

expresión de una forma adaptativa particular, o si se quiere, como reacciones adaptativas de un orden superior. Cierto que las reacciones de esta índole poseen carácter intencional, pero, en el fondo, deben de ser miradas como formas reaccionales de adaptación, substancialmente idénticas a aquellas otras reacciones que se producen por mecanismos exclusivamente fisiológicos. Desde este punto de vista, nosotros podemos decir que el hombre reacciona contra las bajas temperaturas del invierno no sólo mediante la actividad de sus mecanismos reflejos, y por tanto, con absoluta independencia de toda intervención consciente (contracción de los vasos periféricos, aumento de la producción de calórico, etc.), sino, además, mediante la aplicación de ciertos recursos artificiales, como los vestidos y la calefacción, que constituyen una adquisición de categoría superior y que representan, en última instancia, fenómenos adaptativos de carácter intencional. La inteligencia no representa otra cosa que un instrumento de adaptación que entra en actividad cuando fallan los otros recursos instrumentales adaptativos representados por el instinto y el hábito, es decir, por los mecanismos fijados hereditariamente y por las actividades automáticas adquiridas en el curso de la vida (Claparède).

Esta nueva función protectora vicariante de la psique, sobre la que han insistido diferentes autores, particularmente Sergi y W. Bechterew, constituye una función filáctica de orden superior, destinada a asegurar la conservación del individuo y a que éste se sobreviva en la descendencia. Pero si la conciencia añade algo a la función protectora de la psique, es decir, si la refuerza y la amplía, es una cuestión planteada, pero no resuelta. Analizando los hechos desde el punto de vista de las Ciencias naturales, E. Bleuler se limita a señalar la posibilidad de que los fenómenos de conciencia tengan una cierta «finalidad», p. ej., que sean útiles para la conservación de la especie; y W. James, después de afirmar que la vida mental tiene por fin primordial la defensa y conservación del individuo, añade que «lo que parece mejor a la conciencia, es, por lo común, lo mejor para el ser». Según este criterio, la conciencia no sería algo supérfluo, como tampoco resultaría supérflua, según S. Freud, la facultad de la imaginación, la cual entrañaría un profundo sentido biológico, en el sentido de la auto-protección y de la auto-regulación de la vida del espíritu.

Subjetivamente, el estado de salud coincide con un sentimiento general de bienestar («sentimiento de salud», euforia). Debe de advertirse, sin embargo, que en determinados casos, que entran de lleno en el terreno fisiológico, experimenta el individuo sensaciones de dolor vivo, como ocurre durante el parto normal, o un sentimiento de malestar, unido a veces a sensaciones dolorosas de intensidad variable, como acontece después de esforzamientos corporales violentos, y también a seguida de realizar trabajos intelectuales excesivos. En rigor, la fatiga fisiológica bastaría para asegurar la restauración de los materiales consumidos durante el trabajo; pero se comprende, desde luego, que la sensación de fatiga, que sobreviene mucho antes de la extenuación del músculo y del cerebro, desem-

peña un papel protector muy importante, en el sentido de que nos advierte la proximidad del total agotamiento de las fuerzas, y de que nos incita, por tanto, a mantener en reposo los órganos cansados. En atención a esto, nosotros estamos autorizados a considerar determinados sentimientos deprimentes, y lo mismo ciertas sensaciones dolorosas, como manifestaciones ligadas a estados orgánicos en los que no puede descubrirse ningún elemento de carácter morboso.

El dolor, que puede considerarse como un estado de conciencia revelador de un conflicto entre la fuerza externa y la fuerza orgánica, como «una reacción sin compensación» (Ioteyko), desempeñaría, según Richet, una función protectora muy importante. Evidentemente, la «sensación de dolor» y el «temor al dolor» juegan en muchos casos un papel filáctico de primer orden, y desde este punto de vista cabe sostener que, por oposición al instinto, que es una defensa automática preventiva, el dolor constituye una defensa preventiva inteligente. Sin embargo, hay que reconocer las enormes dificultades con que tropezamos para explicarnos la función filáctica del dolor que aparece durante el trabajo del parto.

La adaptación del organismo sólo será posible dentro de los límites impuestos por su restringida capacidad de adaptación. Cuando los mecanismos reguladores de que dispone la máquina animal no sean suficientes en el sentido indicado, o en otros términos, siempre que las nuevas condiciones a que se encuentra sometido el organismo traspasen los límites compatibles con el mantenimiento del estado fisiológico, sobrevendrán perturbaciones funcionales y somáticas de intensidad y duración variables, perturbaciones que deben de ser miradas como expresión de un particular estado de inadaptación de la materia viva, esto es, como signos objetivos de enfermedad. Según esto, la enfermedad debe de considerarse como un proceso que traduce la falta de adaptación del organismo a los más variados estímulos morbosos (excitantes patógenos); y las reacciones que sobrevienen en este estado deben de conceptuarse, a lo menos en parte, como expresión de la tendencia del cuerpo vivo a adaptarse a las nuevas condiciones a que se encuentra accidentalmente sometido.

La naturaleza adaptativa de estas reacciones de índole morbosa se pone muy claramente de relieve estudiando lo que ocurre en el curso de las enfermedades infecciosas, en cuyo caso el organismo elabora ciertos productos específicos de reacción que se conocen con el nombre genérico de anticuerpos. Pero acontece muchas veces que, a consecuencia de los disturbios funcionales primarios, se producen secundariamente trastornos somáticos de mayor o menor gravedad, que, no obstante, pueden ser fácilmente compensados en algunos casos. En las lesiones valvulares del corazón ocurre a veces que, a pesar de las anormales condiciones relacionadas con el estado anatómico de los orificios o de las válvulas, se establece un estado de compensación tal, que el órgano cardíaco llena por lo menos las exigencias circulatorias del organismo en reposo. Cuando existe una estrechez moderada del orificio mitral, el ventrículo izquierdo continúa recibiendo igual cantidad de sangre que en circunstancias normales, gracias al mayor trabajo que realizan la aurícula izquierda y el ventrículo derecho hipertrofiados. Se comprende, por lo tanto, que, gracias a la compensación de la lesión valvular, el corazón

logrará satisfacer por el momento las necesidades circulatorias del cuerpo; pero si se considera que semejante estado compensador se mantiene a expensas de la hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho y de la aurícula izquierda; y si se reflexiona, además, que está disminuído en tales casos el límite de trabajo del miocardio (en tal forma, que basta a veces un leve aumento de las exigencias para que el corazón resulte insuficiente para cumplir su cometido), no queda otro recurso que admitir que tales estados de adaptación indican, desde luego, la existencia de una afección del órgano cardíaco. El mayor trabajo que realiza uno de los riñones cuando el otro está profundamente lesionado, demuestra también claramente que el organismo es capaz de adaptarse a las nuevas condiciones creadas por el deficiente funcionamiento de un órgano, gracias a la acción vicariante de otros órganos funcionalmente idénticos. Análogos fenómenos compensadores se observan en las enfermedades de la sangre, y en principio, en los más variados estados patológicos.

Esto nos obliga a aceptar la idea de que todos los órganos y tejidos del cuerpo poseen una cierta **energía de reserva**, y que el organismo no echa mano de ella más que en condiciones en cierto modo excepcionales. Al estudiar los problemas relativos a la dinámica cardíaca tendremos ocasión de ver en qué forma y de qué manera utiliza el miocardio sus fuerzas de reserva para compensar los vicios valvulares y para luchar contra un alza de la presión sanguínea; pero ahora debemos hacer notar que el concepto de energía de reserva debe de hacerse extensivo a todos los órganos y tejidos del cuerpo animal. En este sentido, von Meister ha logrado extirpar $^{7}/_{8}$ de la masa total del parénquima hepático (en el conejo) sin que se presentasen alteraciones funcionales aparentes; además, es un hecho perfectamente probado que puede extirparse uno de los riñones, o un fragmento del páncreas, del tiroides y de otros muchos órganos, sin que por ello se resienta el organismo, o por lo menos, sin que aparezcan disturbios ostensibles. Como después de todas estas mutilaciones los animales pueden continuar viviendo en condiciones de aparente sanidad, de ahí que nos veamos compelidos a admitir que la actividad fisiológica continúa manteniéndose en límites normales gracias a la fuerza de reserva de que disponen los órganos o fragmentos de órgano que han sido respetados, los que concluyen, a la postre, por ser asiento de un proceso hipertrófico de naturaleza compensadora. Esto es lo que se ha demostrado para el riñón (Weill, Tuffier) y para el hígado (v. Meister, Steenhuis), y esto es lo que debe de ocurrir seguramente con todos los órganos que se ven obligados a rendir, durante cierto tiempo, un trabajo mayor que en circunstancias normales. Por lo que respecta al riñón, resulta, según recientes trabajos de Ambard, que en el perro operado de nefrectomía unilateral, la hiperactividad funcional del riñón respetado es siempre mayor que el grado de hipertrofia, pues en tanto ésta alcanza el 20 por 100, la hiperactividad funcional llega al 84 por 100.

El concepto expuesto acerca de la **energía funcional de reserva** puede hacerse extensivo a órganos parcialmente insuficientes. Una glándula insuficiente no da todo el rendimiento funcional, sino que, en especiales condiciones,

puede suministrar todavía un mayor trabajo. Me parece interesante en este sentido recordar lo que ocurre con la secreción pancreática interna. Considerando la ración hidrocarbonada normal del hombre adulto (500 gr.), la cantidad de insulina segregada para utilizar esta ración puede considerarse equivalente a 250 unidades, supuesto que cada unidad de insulina metabolice dos gr. de azúcar. Si se piensa ahora que la tolerancia del organismo normal para la glucosa es de 0,80-0,90 gr. (0,85 gr., término medio) por kilogramo y por hora, según resulta de las investigaciones de Woodyath, Sansum y Wilder, está claro que la cantidad de glucosa utilizada por día es de $0{,}85 \times 24$ (horas) $\times$ 70 (kgr. de peso del sujeto normal), es decir, 1.400 gr., en números redondos. Como para la utilización de tal cantidad de carbohidratos se precisa una cantidad de insulina equivalente a 700 unidades, es evidente que, en las condiciones habituales de alimentación, la capacidad de reserva del páncreas es de

$$700 - 250 = 450 \text{ U.},$$

es decir, casi el doble de la capacidad secretora normal.

Esto, por lo que respecta a la capacidad incretora de reserva del páncreas normal. Pero también se observa un fenómeno parecido en individuos diabéticos. Supuesta una determinada tolerancia, se ve que la tolerancia acrece cuando se estimula la función pancreática, ya aumentando el ingreso de hidrocarbonados (véase el capítulo de enfermedades de la nutrición), ya estimulando la increción pancreática con inyecciones de secretina duodenal. Al levantarse en estas condiciones la tolerancia del organismo, es justo pensar que el páncreas insuficiente dispone de cierta capacidad funcional de reserva. Salvo, pues, los casos de agotamiento funcional total de un órgano, puede admitirse que los órganos parcialmente insuficientes poseen todavía reservas funcionales de cierta cuantía, que no son, por cierto, inversamente proporcionales al grado de insuficiencia.

Gracias a la fuerza de reserva de que disponen los órganos resulta posible la adaptación del organismo a aquellas condiciones, tanto externas como internas, que reclaman una mayor actividad funcional. De esta manera llega el organismo a **compensar** ciertas lesiones que, de otro modo, provocarían graves alteraciones funcionales. Así nos explicamos que el hombre y los animales puedan vivir en condiciones de aparente sanidad a pesar de la falta de un riñón, de la inactividad de una gran parte del parénquima pulmonar respirante, de la ablación o destrucción total o parcial de algunos órganos (estómago, hígado, paratiroides), de la existencia de vicios valvulares del corazón o de estenosis del orificio pilórico, etc. En todos estos casos juega papel decisivo la intervención de las fuerzas de reserva, que representan, por decirlo así, las verdaderas fuerzas compensadoras de que dispone el organismo para adaptarse en lo posible a las nuevas condiciones creadas por la enfermedad o por la mutilación accidental o quirúrgica de un órgano.

Puede establecerse que la capacidad compensadora es proporcional a la fuerza de reserva, y por tanto, que el organismo alcanzará a compensar mejor las lesiones de que es víctima cuanto mayor sea el caudal, absoluto o relativo, de tales energías de reserva. Sin embargo, debe admitirse que los órganos que trabajan en estas condiciones gozan de menor aptitud de acomodación que los órganos sanos, y por ende, que se agotan más pronto cuando se les fuerza a realizar un trabajo algo intenso, que soportarían perfectamente los órganos de un animal sano. Según esto, la ruptura de la compensación y los consiguientes trastornos funcionales que sobrevienen a consecuencia de esto, se interpretan como prueba de que han

decaído las fuerzas de reserva, o de que éstas se han agotado por completo.

Hemos admitido hasta ahora que en las condiciones dichas, los órganos trabajan con una gran parte o con toda su fuerza de reserva, por cuyo motivo está disminuído el poder de acomodación del órgano enfermo. En el esquema adjunto está representada la fuerza de reserva y el trabajo de fondo en circunstancias normales y patológicas. Normalmente la fuerza de reserva experimenta algunas variaciones, en armonía con el mayor o menor trabajo que rinde el órgano en un momento dado (alturas *a, b, c);* pero en condiciones patológicas puede estar tan limitada la fuerza de reserva (alturas *d, e,* en el esquema), que, en casos extremos, como el representado en la columna de la derecha, afirmamos que el órgano trabaja persistentemente con toda su fuerza de reserva, y por tanto, que está muy reducido o que es nulo su poder de acomodación.

El órgano que se ve obligado a trabajar más activamente lo hace, desde luego, a expensas de su fuerza de reserva; pero como, andando el tiempo, el órgano sufre un proceso de hipertrofia, falta saber ahora si el órgano hipertrófico tiene tanta fuerza de reserva como un órgano sano, o en otros términos, si su poder de acomodación puede equipararse al de un órgano sano. No creemos resuelto el problema, ni creemos que pueda aventurarse conjetura alguna en este sentido. Tratándose, por ejemplo, del corazón hipertrófico, afirma Brugsch que el miocardio trabaja con toda su fuerza de reserva, y Krehl sostiene, en cambio, que en tales circunstancias está aumentado el poder de acomodación del músculo cardíaco.

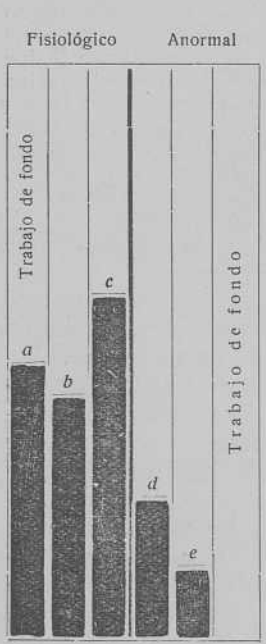


Fig. 2. La explicación en el texto

Para que se desarrolle la enfermedad se precisa, desde luego, la intervención de causas patógenas extrínsecas; pero se requiere, además, la existencia, por parte del organismo, de una disposición particular que le haga asequible a las influencias perniciosas citadas. Al paso que algunos animales, el conejo indiano, p. ej., sucumben pocos días después de la inoculación del bacilo carbuncoso (disposición natural), la rata blanca tolera la inyección subcutánea del germen citado sin experimentar trastorno alguno (falta de disposición); pero esto sólo ocurre a condición de que no se fatigue al animal, pues si se le obliga a realizar un trabajo muscular intenso, entonces se hace sensible al agente infeccioso (disposición adquirida). En armonía con esto, cabe decir que la enfermedad *(E)* es función, en sentido matemático, del agente patógeno *(A)* y de la predisposición, natural *(P)* o adquirida *(P')*, del organismo:

$$E = f[A.\ (P + P')]$$

O bien, si se tienen en cuenta las condiciones exteriores *(C:* temperatura, alimentación, etc.):

$$E = f[A.\ C.\ (P + P')]$$

Idéntica significación que esta fórmula de Hueppe, tiene la fór-

mula de Strümpell. Refiriéndose al ejemplo de la pulmonía, cabe decir que la enfermedad *(P)* es directamente proporcional a la intensidad del excitante patógeno *(N,* neumococo) y de otros factores coadyuvantes *(C,* enfriamiento, alcoholismo, edad, etc.), e inversamente proporcional a la resistencia, congénita *(R)* o adquirida *(R')*, del organismo:

$$P = \frac{N + C}{R + R'}$$

Todas estas expresiones matemáticas son, sin embargo, inaplicables en muchos casos, en atención a lo impreciso del término «causa o excitante patógeno». Según el concepto clásico, se entiende por causa todo lo que es capaz de despertar algún efecto, y en tal sentido, las acciones causales patógenas se excinden habitualmente en los dos grandes grupos siguientes: **causas externas,** representadas, ya por agentes mecánicos (acciones traumáticas) y físicos (luz, temperatura), ya por substancias químicas (venenos), ya, finalmente, por agentes vivos (bacterias, protozoos); y **causas internas,** representadas por las disposiciones fisiológicas relativas a la edad, al sexo, etcétera, y al estado constitucional del individuo. Las acciones causales de esta última categoría corresponden a las llamadas causas predisponentes.

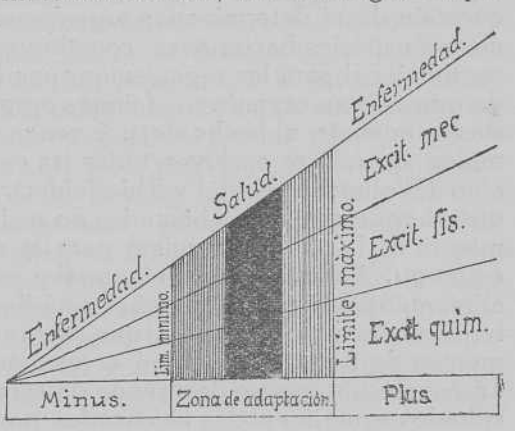



Fig. 3

En el esquema adjunto, la intensidad de los excitantes fisiológicos (mecánicos, físicos y químicos) va aumentando gradualmente desde el vértice del ángulo hacia el extremo de las líneas que lo limitan; el margen de adaptabilidad del organismo a estos estímulos está representado por el espacio rayado, dentro de cuyos límites se halla la «zona óptima», correspondiente a la banda negra central. En tanto la intensidad de los excitantes oscila dentro de la zona comprendida entre los límites mínimo y máximo, el organismo conserva su primitivo estado de equilibrio; pero éste se rompe tan pronto se traspasan las fronteras señaladas en el esquema.

Según la «ley del óptimum», el organismo requiere un óptimo de luz, de humedad, de temperatura, de substancias alimenticias, etcétera, para el mantenimiento de la salud; más acá y más allá de esta zona óptima o zona de adaptabilidad, el cuerpo animal todavía logra conservar su equilibrio poniendo en juego los complicados mecanismos reguladores de que dispone y cuya actividad se releva por reacciones fisiológicas de forma e intensidad variables. Pero ya no ocurre lo mismo cuando los aparatos compensadores resultan insuficientes, a causa de las excesivas variaciones en la intensidad de los estímulos. Es sabido, en efecto, que un aumento exagerado de la temperatura ambiente, o una disminución notable de la misma, provocan disturbios más o menos graves, y hasta la muerte del animal

que vive en estas condiciones. Por otra parte, según la «ley del mínimum», formulada por Bunge, el organismo no puede prescindir de ciertos materiales químicos contenidos en cantidad prácticamente infinitesimal en los alimentos (arsénico, fluor, vitaminas), y que, a pesar de la reducidísima masa en que entran en la composición del cuerpo, deben de considerarse como estímulos necesarios para el mantenimiento de las actividades funcionales de la materia viva.

Además de los estímulos físicos y químicos, que, según su intensidad, pueden considerarse como simples excitantes fisiológicos o como causas perturbadoras, patógenas, es interesante resolver la cuestión de sí determinados organismos elementales, especialmente ciertas especies bacterianas, constituyen a su vez estímulos de carácter funcional para los organismos superiores. Por lo pronto, el hecho de que existan organismos (ciertas orugas) totalmente libres de bacterias, y además, el hecho de que sea posible la vida de algunos animales cuando se excluyen todas las causas habituales de contaminación (Wollmann, Nuttal y Thierfelder), demuestran en forma segura que el concurso de las bacterias no es indispensable para el mantenimiento de la vida, ni siquiera para la conservación de la salud. Sin embargo, Schottelius y Belonowsky no han logrado criar polluelos alimentándolos con substancias estériles, privadas, por tanto, de bacterias vivas; pero Cohendy, que repitió en época reciente los experimentos de Schottelius, llegó a resultados completamente opuestos. La conclusión que se desprende de estos hechos, así como de los resultados experimentales alcanzados por Mme. Metchnikoff (supervivencia, sin el concurso de bacterias, de larvas de rana, que arrastran, no obstante, una vida precaria y que presentan aspecto caquéctico), es que las bacterias integrantes de la flora intestinal normal no constituyen un factor indispensable para el sostenimiento de la vida; pero sin que esto quiera decir que no desempeñen una función útil para la economía del organismo. No parece dudoso, en efecto, que algunas especies bacterianas que forman parte de la flora entérica del hombre y de los animales contribuyan al aprovechamiento de determinados materiales alimenticios, en especial, a la digestión de la celulosa (Tappeiner). De otra parte, si se considera que entre las diferentes especies bacterianas que viven en el tracto intestinal prevalece el *Bacterium coli commune;* y si se tiene en cuenta, además, que el predominio casi exclusivo de esta bacteria no puede explicarse por su mayor rapidez de germinación, ni porque ingrese en mayor número con los alimentos, no resulta aventurado suponer que entre estas bacterias y las células epiteliales de la mucosa del intestino existe una simbiosis relativa, un estado de adaptación recíproca (Fermi). Esta mutua adaptación entre los elementos epiteliales y la flora entérica dominante no excluye, sin embargo, que los mismos componentes de esta flora puedan obrar en ciertas condiciones como verdaderos excitantes patógenos.

Pero debe hacerse notar de manera expresa que no es infrecuente que actúen conjuntamente varios excitantes patógenos, o en otros términos, que se dé el caso de que el organismo esté sometido, en un momento dado, a **constelaciones causales o etiológicas** va-

riadas. Con frecuencia se da el caso de que, con ocasión de un enfriamiento (factor I), estalle una pneumonía (f. II, pneumococo) en un sujeto alcohólico (f. III) y que venía siguiendo una alimentación defectuosa (f. IV). Otras veces coinciden la influencia del alcohol, de la infección lúica y de las preocupaciones de ánimo o del trabajo intelectual excesivo. Refiriéndonos a las influencias cósmico-telúricas, es sabido que pueden combinarse de muy diferente manera. La accción de las altas temperaturas es mucho más perniciosa si, al mismo tiempo, es elevada la humedad de la atmósfera. Hay que contar, de otra parte, con la presión atmosférica reinante, con la carga eléctrica y radiactiva del aire, con el grado de iluminación, etc., etc., factores todos que influyen sobre el organismo, según tendremos ocasión de estudiar más adelante. Pero además de estas constelaciones externas, hay que tener en cuenta la existencia de constelaciones endógenas, representadas, en último análisis, por las disposiciones hereditarias y constitucionales del individuo. Si se cuenta también con la posible asociación de factores externos e internos en el determinismo de algunas enfermedades, se echará de ver inmediatamente la complejidad que pueden alcanzar, en un caso dado, estas constelaciones etiológicas, en las que se asocian múltiples factores, endógenos y exógenos. Sin embargo, conforme hace notar Tendeloo, una constelación no significa solamente la suma de los factores precisos para una acción determinada, sino, además, la influencia recíproca de unos factores sobre otros, según su ordenación espacial y temporal.

Sólo de una manera abstracta podemos representarnos el tipo específico normal, el **normotipo** u ortotipo de una especie viva determinada. Si tomamos los diferentes caracteres fluctuantes de una colectividad (talla, peso corporal, volumen y peso de las diferentes vísceras, composición citológica y química de la sangre, acidez de la secreción gástrica, etc.), está claro que podemos representar estas variaciones contínuas o fluctuantes por una curva binomial, en la cual, a uno y otro lado del valor medio, estuviesen ordenadas las desviaciones del ortotipo. En tanto un carácter variable bipolarmente puede considerarse todavía como normal si está comprendido entre $\pm 2\sigma$ ó $\pm 3\sigma$, según Bauer, los caracteres que se desvían más allá de estos límites se consideran ya como disnomalías. Por tanto, las variantes extremas se consideran como hipo-o hipernomalías, como minus-o plusvariantes, según el sentido negativo o positivo del carácter considerado. Se exceptúan, por supuesto, de esta ley binomial de Quetelet-Gauss, aquellos caracteres que varían en una sola dirección, tales, p. ej., la heterocromia del iris o el defectuoso descenso de los testes, caracteres que ofrecen una variabilidad unipolar, según la expresión de J. Bauer. Se comprende, por último que las variaciones puedan circunscribirse a un solo carácter, o abarcar, por el contrario, varios caracteres.

Tomemos un carácter cualesquiera, p. ej., el número de eritrocitos por mm. c. de sangre; todavía podemos considerar como normales las variaciones, en más o en menos, de la cifra globular, siempre que no se alejen mucho del valor medio encontrado. Con esto quere-

mos indicar que, siendo la cifra globular de cinco millones por milímetro cúbico, no podemos conceptuar como patológicos los casos en que el recuento nos dé cifras de cuatro millones y medio o de cinco millones trescientos mil, o quizás superiores todavía; en cambio, cifras de dos millones o de ocho o diez millones, se consideran, desde luego, como anormales. Semejante consideración puede hacerse extensiva a otros caracteres, al grado de acidez del jugo gástrico, al contenido de la sangre en azúcar o en calcio, al peso y volumen del corazón o de los pulmones, a la actividad secretora del tiroides, y en general, a no importa qué carácter bipolarmente variable. Pero es que además de los caracteres que presentan variabilidad bipolar, y que designamos como plus- o minusvariantes; y aparte también

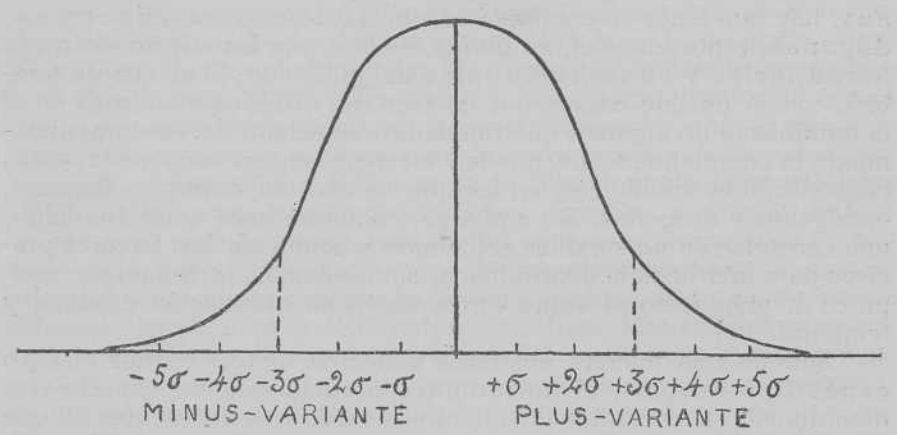



Fig. 4

Curva ideal para representar las variaciones de un carácter a un lado y otro del valor medio M. +, plusvariantes;—, minusvariantes. Las variaciones que aun pueden considerarse como normales, están comprendidas entre $\pm 3\,\sigma$. El signo $\sigma$ representa la desviación- standard.

los caracteres que varían en una sola dirección, debemos de considerar ahora los casos de desviación cualitativa de un carácter dado, casos que estudiaremos más adelante como «disfuncionales», aunque de momento podamos designar toda desviación de la norma como **disvariante.** Los términos plus- y minusvariante, variante unipolar y disvariante, así como el término mutación, empleado por los naturalistas para indicar las variaciones bruscas, discontinuas, expresan todas las posibilidades teóricas relativas a las variaciones de los caracteres de una especie.

La enfermedad se revela por la aparición de ciertos fenómenos reaccionales o **síntomas,** en parte accesibles a la observación del médico (síntomas objetivos), y en parte accesibles tan sólo al examen introspectivo del propio enfermo (s. subjetivos). En la categoría de los síntomas subjetivos se estudian todas las modificaciones del tono sentimental y las diferentes sensaciones y representaciones psíquicas experimentadas por el enfermo, de las cuales

el médico sólo tiene conocimiento por las referencias que aquél le suministra. El «sentimiento de enfermedad», el sentirse enfermo, no es un síntoma observable en todos los casos, pues hay, evidentemente, una serie completa de perturbaciones de gravedad diferente que se soportan sin manifestación subjetiva alguna, y hasta sin que el enfermo tenga el menor conocimiento acerca de su verdadero estado.

Al lado de enfermos graves cuyo sentimiento de bienestar contrasta con el deplorable estado de su organismo, existen otros individuos que, a pesar de una completa integridad somática, son presa de sentimientos deprimentes, de un sentimiento de enfermedad, en virtud de representaciones psíquicas originadas muchas veces a partir de temores infundados o de preocupaciones que no pueden alejar de su imaginación. Claro está que en tales «enfermedades imaginarias», enfermedades que no tienen un substratum material demostrable, todo el complejo sintomático subjetivo se ordena alrededor de la «idea morbosa dominante»; pero no por eso deja de ser cierto que la ausencia de disciplina mental y la falta de juicio crítico en tales sujetos, demuestra que estamos frente a verdaderos enfermos, a quienes hay que esforzarse en convencer por todos los medios de la inexactitud de sus apreciaciones. En rigor, considerando las enfermedades desde el punto de vista puramente subjetivo, puede decirse que «cada enfermo valora la importancia de su padecimiento subjetivamente según siente la magnitud de su enfermedad», y que, en rigor, «se está tan enfermo como se siente» (Fleiner).

Siempre que en ciertas condiciones arriban a la consciencia impresiones molestas, o dolorosas, o de incapacidad o minoración, juzgamos autocríticamente que caímos «enfermos». De esta manera se organiza la consciencia de la enfermedad, no como un síntoma de la enfermedad misma, sino a título de un juicio objetivo que el hombre formula acerca de su estado. Así, cuando el enfermo adquiere conciencia de su mal —porque experimenta ahogo, o no puede movilizar un miembro, o siente dolores de estómago— se comporta como observador de sus funciones corporales, en una forma netamente objetiva. Sin embargo, falta a veces, o está muy deprimido, este sentido autocrítico, de tal suerte que el sujeto no tiene consciencia acerca de su estado, tal como se descubre con frecuencia en los enfermos de parálisis general. Ocurre otras veces que se establece un sentimiento eufórico aberrante, que contrasta con la existencia de graves lesiones o de defectos funcionales de cuantía. Por último, hay que decir que en algunos casos falta todo sentimiento de enfermedad, a pesar de que el médico pueda descubrir síntomas netos de una enfermedad funcional u orgánica.

Es un hecho bien conocido que la **euforia morbosa** coincide en ocasiones con las más graves enfermedades corporales o con la disolución de las más nobles actividades del espíritu. Durante las crisis de exaltación maníaca experimenta el enfermo un sentimiento de hipersalud, de vida exuberante; en la parálisis general, en la que con tanta frecuencia falta al enfermo el sentido auto-crítico, también se descubre un tono eufórico, que contrasta manifiestamente con el estado de ruina mental del enfermo; en los tumores del lóbulo frontal aparece ocasionalmente un estado mental caracterizado, según Jastrowitz, por un sentimiento de bienestar, coincidiendo con tendencia a la jovialidad, a bromear y a decir chistes; estado mental que se designa con la palabra «moria». Crisis fugaces de exaltación eufórica, acompañadas de manifestaciones motoras de este tipo (saltos, palmoteo, movimientos de danza), han sido descritas por H. Claude en enfermos parkinsonianos postencefalíticos. Estados eufóricos morbosos se presentan también en los últimos períodos de la tuberculosis pulmonar,

en el estado terminal de numerosas enfermedades, e incluso en el período agónico, como manifestación de una psicose premortal (F. K. Walter).

No haremos más que aludir ahora a la **compensación moral** de los defectos orgánicos o funcionales de cierta importancia. El enfermo que despierta de un insulto apoplético con parálisis de alguno de los miembros, y que considera su impotencia motora como una «desgracia irreparable», va habituándose lentamente a su nuevo estado, a pesar de no restaurarse nunca más la potencia motora del miembro paralítico. Poco a poco, sobre la consciencia de la enfermedad como soporte váse instalando una especie de compensación moral del defecto orgánico, en tal forma que lo que al principio era mirado como una inmensa desgracia, peor que la muerte misma, tórnase luego carga soportable. Por eso, quien haya visto algunos enfermos que afirman preferir la muerte a una existencia lastimosa (ceguera, parálisis, impotencia sexual) y vea luego con qué desahogo moral llevan la carga de su enfermedad, se convencerá de la magnitud de ese maravilloso poder de compensación moral, ajeno a todo motivo religioso o filosófico y extraño también a la propia voluntad del enfermo.

Entre los síntomas objetivos que pueden ser apreciados directamente por el médico (ya sin apelar a ningún recurso, ya mediante recursos instrumentales adecuados), figuran las modificaciones de la temperatura corporal, las alteraciones del pulso, los trastornos paralíticos o hiperquinéticos de la musculatura, los cambios en la composición de las secreciones y de los plasmas, etc. No hay que creer, sin embargo, que todos los síntomas objetivos observados en un caso dado tienen el mismo valor para estatuir el **diagnóstico** de la enfermedad, es decir, para llegar al conocimiento de la correspondiente forma morbosa. Entre los síntomas objetivos, hay algunos que son específicos (s. patognomónicos, s. unívocos) de una enfermedad determinada, tales, p. ej., la presencia de los conocidos parásitos de la malaria en el paludismo, del germen tuberculoso en el espectorado de sujetos con lesiones pulmonares, y en fin, ciertas reacciones serológicas de las que se hablará más adelante, consideradas como reacciones cualitativamente específicas. Además de estos síntomas, cuya demostración tiene extraordinaria importancia diagnóstica, se acostumbra a distinguir síntomas especiales, que acompañan casi siempre a la dolencia; y síntomas accidentales, inconstantes, que tienen un valor diagnóstico mucho más restringido que los anteriores. Como la mayoría de los síntomas considerados aisladamente tienen significación plurívoca, de aquí se desprende que en gran número de casos sólo resultará posible el diagnóstico cuando el médico tome en consideración el mayor número posible o la totalidad de los síntomas que presenta el enfermo.

Por lo demás, nunca debe perderse de vista que la localización de los síntomas no guarda necesariamente relación con el asiento de la enfermedad, lo que depende de las correlaciones nerviosas y hormonales de los diferentes órganos de la economía. El funcionamiento armónico de los organismos superiores está asegurado no sólo por la intervención del sistema nervioso, sino, además, por la intervención de productos químicos especiales segregados por el conjunto de las glándulas vasculares-sanguíneas (increciones), en tal forma, que las alteraciones de cualesquiera de los segmentos de estos sistemas de correlación repercuten sobre los más variados órganos y funciones del complejo. Esto quiere decir que la localización de los síntomas

no se circunscribe, en la inmensa mayoría de los casos, al grupo celular, al órgano o al sistema orgánico enfermo, sino que se extienden, por el contrario, a otros territorios primitivamente indemnes.

Si recordamos que todos los órganos del cuerpo forman un complejo unitario, y que las diferentes partes de ese complejo se encuentran enlazadas funcionalmente por el sistema neural y por el sistema de las glándulas de secreción interna —en conjunto, sistema neuroquemotáxico—, no resulta difícil explicar la aparición de síntomas locales o generales o de disturbios de la nutrición general a consecuencia de alteraciones primarias limitadas a un órgano o a un segmento de un sistema orgánico. Los síntomas a que nos referimos son, en parte, expresión de alteraciones inervatorias (de índole refleja central, o periférica), y en parte, expresión de disturbios en la composición química-hormonal de los plasmas circulantes. Dentro de la primera categoría podemos citar las contracturas musculares y los trastornos sensitivos locales que se observan en numerosas enfermedades de las vísceras, así como las convulsiones generalizadas que estallan a consecuencia de enérgicas irritaciones periféricas, y que calificamos como síntomas de naturaleza refleja. También sabemos que sobrevienen síntomas irritativos o paralíticos en la esfera de la inervación sensitivo-trófico-motora en caso de lesiones del sistema nervioso central o de los núcleos neurales vegetativos, o de lesiones de los conductores periféricos o de las vías de enlace tendidas entre los diferentes segmentos del sistema neural. Pero, al lado de estos síntomas de origen inervatorio, existe otra serie de ellos que se relaciona con alteraciones funcionales de las glándulas de secreción interna —ya se trate de disturbios primarios de alguna de estas glándulas o bien de perturbaciones secretoras consecutivas a trastornos inervatorios—, y que, por oposición a los primeros, podemos calificar como síntomas de origen hormonal.

En muchos casos se descubre una gran complejidad en el encadenamiento de los síntomas que integran un cuadro clínico definido. A este respecto puede servir de ejemplo lo que ocurre en el bocio exoftálmico de origen emotivo. Bajo la influencia de un trauma afectivo violento se producen primeramente disturbios inervatorios del tiroides; a consecuencia de esto, los hormones tiroideos producidos en exceso (hipersecreción tiroidea neurógena) actúan sobre el sistema nervioso vegetativo, produciendo un conjunto de síntomas característicos (taquicardia, exoftalmo, etc.), y en parte, actúan directamente activando los cambios nutritivos generales. Como ejemplo de correlación nerviosa, citaremos los vómitos, que no sólo representan un síntoma ligado a diversas afecciones del estómago, sino que se observan con gran frecuencia en otras enfermedades en las que se conserva indemne aquella víscera (enfermedades del cerebro, etc.) Los síntomas que aparecen cuando hay lesiones destructivas de las cápsulas suprarenales (hipotensión arterial, coloración bronceada del tegumento) dependen con toda seguridad del déficit de los productos de secreción. En este sentido, puede decirse que, a la corta o a la larga, la enfermedad de un órgano termina por resentir el funcionamiento normal de los demás.

Ocurre frecuentemente que los mismos síntomas pueden presentarse en diferentes estados morbosos, y que un mismo proceso anátomo-patológico puede determinar la aparición de variados cuadros sintomáticos. Como demostración de la primera de estas proposiciones, citaremos el hecho de que los fenómenos convulsivos se presen-

tan no sólo en el curso de procesos inflamatorios y tumorales del encéfalo, sino también en ciertas intoxicaciones exógenas, en el autoenvenenamiento urémico, en la epilepsia y en otros estados. Por otra parte, el cuadro sintomático despertado por un mismo proceso anátomo-patológico, v. gr., un tumor, varía según cual sea la localización de la masa tumoral, es decir, según el órgano sobre que asienta, aunque debe de advertirse que, en muchos casos, no hay paralelismo entre la intensidad de los síntomas y la intensidad de las lesiones demostrables en vivo o en la autopsia. Esto es precisamente lo que ocurre en los tumores del encéfalo, en cuyo caso los síntomas están en relación, no tanto con el tamaño de la masa tumoral, como con el asiento del proceso neoplástico, de tal manera que un tumor voluminoso del lóbulo frontal puede cursar con síntomas escasos, mientras que provocará disturbios de consideración si asienta en la región de la base. Pero en donde es más notable la incongruencia entre los procesos anátomo-patológicos y el cuadro sintomático, es en las llamadas enfermedades funcionales, s. sine materia, en las que no se ha logrado por ahora demostrar la existencia de lesiones somáticas. Sin embargo, si se considera que todo disturbio funcional debe de ser necesariamente correlativo de otros trastornos materiales, no cabe otra solución que admitir que tanto las enfermedades sine materia como las enfermedades lesionales son reductibles, en última instancia, a alteraciones físico-químicas del protoplasma vivo.

A las tres proposiciones anteriores, a saber:

1. Pueden presentarse los mismos síntomas en diferentes estados patológicos.
2. Un mismo proceso anátomo-patológico puede determinar la aparición de cuadros sintomáticos variados.
3. No hay necesariamente congruencia entre la intensidad de los síntomas y la entidad de las lesiones demostrables, —deben sumarse estas otras:
4. Existen lesiones anátomo-patológicas que cursan sin que pueda demostrarse la existencia de ningún síntoma objetivo (enfermedades latentes).
5. Numerosas enfermedades ofrecen, por lo que respecta a su duración, a sus manifestaciones sintomáticas y a las lesiones anátomo-patológicas que presentan, un curso típico (enf. cíclicas: pulmonía, tifus abdominal), al paso que otras siguen un curso muy variable e irregular, un curso atípico. Algunas enfermedades presentan a veces un curso abortivo, es decir, un cuadro sintomático muy poco acentuado y de duración abreviada.
6. Ocurre en ocasiones que una forma morbosa especial se presenta bajo el aspecto de una entidad patológica diferente (enfermedades larvadas).

Los síntomas observados en un enfermo son los que guían al médico en el camino del diagnóstico (y también del pronóstico), y son precisamente estos fenómenos de observación, interpretados y valorados por el práctico, los que constituyen los signos sintomáticos. Se comprende, no obstante, que todos los elementos de juicio de que dispone el médico no se circunscriben sólo a esto. El conocimiento de las causas de la enfermedad, así como el conocimiento de los

factores hereditarios del sujeto, de su profesión y género de vida, de sus antecedentes morbosos, del curso de la enfermedad actual, y hasta de los resultados logrados con el tratamiento instituído, constituyen otros tantos signos que el médico deberá de tener en cuenta para formar juicio exacto del caso. En ocasiones, la favorable influencia del tratamiento tiene gran importancia para el conocimiento de la naturaleza de un estado patológico (Diagnóstico terapéutico de la naturaleza sifilítica de una lesión, fundado sobre la beneficiosa influencia del tratamiento específico).

Es un hecho sumamente raro que las enfermedades se manifiesten por la aparición de un solo síntoma, es decir, que sean monosintomáticas; lo común es que se revelen por el desarrollo de un conjunto de síntomas, de un complejo sintomático más o menos rico. A aquellos complejos sintomáticos que se repiten en un cierto número de formas morbosas diferentes, y que no bastan, por lo tanto, para caracterizarlas, se les designa comúnmente con el nombre genérico de **síndromes.**

Cuando la musculatura del corazón resulta impotente para llenar su cometido, se establece un cuadro sintomático (disnea, aceleración del pulso, oliguria, edemas, etc.) que traduce la insuficiencia del miocardio, y que se conoce con el nombre de «síndrome hiposistólico» o insuficiencia cardial. El cuadro sintomático es fundamentalmente el mismo ya se trate de afecciones primitivas de la musculatura cardíaca (miocarditis, degeneración grasienta, atrofia pigmentaria) que restringen su capacidad funcional, ya de lesiones valvulares primarias o de lesiones pericárdicas que actúan coerciendo el trabajo del corazón en una u otra forma, o ya se trate, en fin, de debilidad cardíaca consecutiva a enfermedades primarias de otras vísceras (riñón, pulmones). El conjunto de síntomas que caracteriza el síndrome hemiplégico, dependiente de lesiones de muy diversa naturaleza localizadas en zonas muy diferentes del sistema nervioso central; así como el complejo sintomático de la fiebre, que se observa casi sin excepción en el curso de las enfermedades infecciosas, constituyen también buenos ejemplos de estas asociaciones sintomáticas de carácter plurívoco.

Tanto los síntomas como los complejos sintomáticos pueden desarrollarse lenta o repentinamente, pudiendo, además, conservarse estacionarios durante toda la duración de la dolencia, o experimentar, por el contrario, oscilaciones de variable intensidad (sint. fluctuantes), y hasta desaparecer totalmente, para reaparecer de nuevo (sint. intermitentes). Las manifestaciones morbosas de aparición brusca, repentina, se designan con el nombre de accesos (ataques, y también «insulto», ictus, en patología nerviosa); y el período durante el cual alcanzan los síntomas el máximo de intensidad se designa con el término «paroxismo».

Atendiendo a la duración de la enfermedad, se distinguen las enfermedades agudas de las crónicas. Como las antiguas clasificaciones que pretendían fijar en cuarenta días el límite de duración de las enfermedades agudas adolecen del defecto de ser demasiado esquemáticas, se ha convenido en que el único criterio que debe servir de base para justificar los conceptos de agudeza y cronicidad por lo que respecta a una forma morbosa determinada, debe fundamen-

tarse tan sólo sobre la relación existente entre la duración habitual de la misma y el plazo que tarda en evolucionar en un caso dado. La tuberculosis pulmonar, generalmente de marcha crónica, merece el calificativo de aguda cuando el éxito letal sobreviene al cabo de pocas semanas o meses de iniciado el padecimiento; y los estados septicémicos, que adoptan comúnmente forma aguda, pueden evolucionar en forma extraordinariamente rápida (en pocas horas: sepsis sobreaguda), o por el contrario, en un plazo mucho más largo (sep. subaguda, s. lenta). Además, debe de tenerse presente que durante la evolución de las enfermedades agudas se desarrollan a veces complicaciones que pueden adquirir carácter crónico (la nefropatía crónica post-escarlatinosa), y también, que pueden presentarse episodios agudos o subagudos en el curso de las enfermedades crónicas.

El problema relativo a la naturaleza o esencia de las enfermedades se reduce, en último término, al análisis del mecanismo de acción de los excitantes patógenos sobre la materia viva. Esto constituye el problema patogénico o **patogenia.** El estudio de las enfermedades tóxicas nos induce a definir el envenenamiento como expresión de reacciones químicas o físico-químicas entre el veneno y el complejo protoplasmático, y lo mismo cabe decir de las enfermedades infecciosas, en las cuales los microorganismos actúan sobre todo mediante venenos o toxinas que contraen combinaciones más o menos firmes con la substancia del protoplasma. A consecuencia de estas reacciones entre el complejo vivo y los venenos, se producen lesiones químicas y, en muchos casos, lesiones anatómicas que constituyen el substratum de todos los disturbios funcionales observados; pero también debe de tenerse en cuenta que estas mismas lesiones químicas y estructurales pueden ser provocadas por excitantes físicos. Puede afirmarse que el hecho inicial de las enfermedades es reductible, en último análisis, a alteraciones en el equilibrio químico o físico-químico de la materia viva, a alteraciones nutritivas del protoplasma. Estos trastornos primarios se circunscriben en algunos casos a un grupo celular aislado, a un órgano, a un sistema orgánico o a determinados segmentos de un sistema, y provocan secundariamente trastornos en otros territorios con los que están en conexión anatómica o funcional; pero, en otras ocasiones, los disturbios comprometen ya desde el principio la totalidad del organismo, tratándose, por tanto, de verdaderas enfermedades generales.

Sobre la base del diagnóstico se funda el **juicio pronóstico.** El médico no sólo debe aspirar al reconocimiento de la forma morbosa en un caso dado, sino que tiene, además, la obligación moral de formar juicio anticipado, de prejuzgar, acerca de la duración del mal, de las posibles contingencias que pueden sobrevenir durante su evolución, y en fin, del éxito, favorable o adverso, del mismo. Bajo este último aspecto, el pronóstico será leve, si se espera que sobrevenga la completa curación; u ominoso, si se juzga al enfermo en trance de muerte, o si se teme que queden, como reliquias de la enfermedad, defectos funcionales o anatómicos de consideración. Puede ocurrir también que un estado patológico no comprometa de por sí la

vida, a pesar de que esté muy restringida la capacidad funcional de un órgano de importancia secundaria, en cuyo caso si resulta favorable el pronóstico quo ad vitam, resulta grave, en cambio, el juicio quo ad restitutionem.

Las ideas supersticiosas dominantes en los pueblos salvajes han conducido primitivamente a un grosero concepto ontológico acerca de la enfermedad. Según este concepto, aplicado sobre todo a las dolencias mentales, la enfermedad sería el resultado de la posesión del cuerpo por espíritus maléficos o bienhechores. La intervención de potencias ocultas, de espíritus, de los dioses, etc., en el desarrollo de las enfermedades, debe de considerarse como una derivación del primitivo carácter supersticioso del hombre. Al lado de este ontologismo espiritual, debe mencionarse otra forma de ontologismo, que consideraba las enfermedades como entidades parasitarias, como verdaderos seres independientes (Schönlein).

El concepto de enfermedad ha estado íntimamente ligado en todas las épocas al contenido de las diferentes doctrinas filosóficas sobre la vida. Según el sistema espiritualista, los fenómenos vitales están regidos por un principio distinto de la materia y de las fuerzas naturales, exterior al cuerpo e independiente de su substancia; pero en tanto el Animismo admite que el principio rector del cuerpo es el alma racional, la doctrina Vitalista considera las manifestaciones de la vida subordinadas a un principio inmaterial de dignidad menos elevada que el alma imperecedera. Estas diferentes doctrinas espiritualistas, profesadas por multitud de filósofos y médicos de la antigüedad y de la edad media (Pitágoras, Hipócrates, Paracelso, Van Helmont, Sthal), han sido redivivas en una forma mucho más científica por los investigadores y filósofos modernos.

En el animismo de Sthal, los órganos son simples instrumentos del alma razonadora e inteligente, la cual gobierna la substancia del organismo, poniéndola en actividad y encauzándola inteligentemente hacia un fin. Pero este espiritualismo exagerado, al igual que el animismo de E. Chauffard, cuya fórmula sintética se enuncia diciendo que «el pensamiento, la acción y la función se enlazan en un nexo invencible»; y que el neoanimismo defendido recientemente por v. Bunge, que atribuye a los seres organizados un principio director (especie de alma vital), no han prosperado en el círculo de naturalistas y de médicos. Con muchos más adeptos cuentan las doctrinas vitalistas, cuya expresión moderna está contenida en el Neovitalismo de Bohr y en el Neovitalismo filosófico de Reinke. Figuran entre estas doctrinas vitalistas, la de Van Helmont (1577-1644), quien, además del alma racional e inmortal, admitía la existencia de un agente incorpóreo, perecedero, el *arqueo principal* o aura vitalis, que presidiría todas las actividades de los cuerpos animados, y, desde cuyo asiento en el orificio del estómago, dirigiría multitud de arqueos accesorios *(blas)*, también perecederos, situados en cada órgano y encargados de dirigir sus funciones, al modo de obreros inteligentes. El vitalismo galénico, que admitía la existencia de tres categorías de espíritus (esp. animales, que gobiernan la actividad del sistema nervioso; esp. naturales, que localizaba en el hígado; y esp. vitales, rectores de las demás funciones), así como el vitalismo unitario de Barthez y de Bordeu y el plurivitalismo de Van Helmont, han sido reemplazados por la doctrina de las propiedades fisiológicas (Glisson, Brown, Cullen) y por la doctrina de las propiedades vitales, establecida por Bichat. Bichat, el fundador de la Anatomía general, trata de explicar las manifestaciones de la vida por las propiedades mismas de los tejidos y de los órganos; tales propiedades vitales —sensibilidad y contractilidad— representan modos peculiares de actividad del cuerpo vivo, fundamentalmente diferentes de las propiedades físico-químicas, con las que están en pugna constante. Según la expresión de Bichat, «la vida es el conjunto de propiedades vitales que resisten a las propiedades físicas, o bien, el conjunto de funciones que resisten a la muerte». De esta lucha constante entre ambas categorías de propiedades puede resultar una alteración de las propiedades vitales (enfermedad) o la completa destrucción de las mismas (muerte), gracias al triunfo definitivo de las propiedades físicas.

Los neovitalistas substituyen las entidades espirituales del antiguo vitalismo por la idea de dirección. En su doctrina neovitalista, Bohr y Heindenhein sostienen que el orden vital no es más que un encadenamiento de actos físico-químicos tendiendo a la realización de un «plan ideal», y entienden por fuerza vital el mecanismo particular de las fuerzas físico-químicas que sirven de base a

los fenómenos vitales. No hay, pues, especificidad esencial de los hechos vitales, sino simplemente formal; pero en la materia viva el encadenamiento de las causas segundas ocurre en tal forma, que el organismo parece arreglado conforme a un plan y dirigido en vista de su ejecución. La existencia, en los organismos, de fuerzas materiales sometidas a las leyes de la Energética universal y, además, de fuerzas espirituales, fuerzas directoras o dominantes, guardadoras del plan preconcebido y reguladoras del funcionamiento y del desarrollo del cuerpo, constituye el fondo de la doctrina neovitalista de Reinke.

La propiedad que tiene un sistema estacionario de fijar los alimentos asegura la conservación del sistema y constituye, por lo tanto, una propiedad característica de la materia viva (Ostwald). Pero la finalidad (teleología) de los fenómenos vitales, la idea de dirección con arreglo a un plan ideal, no presupone una intención, en sentido metafísico; el encadenamiento de los fenómenos es tal, que el sér vivo parece arreglado conforme a un plan y dirigido en vista de su ejecución, pero sin que por ello pueda decirse que haya otro «fin biológico» que el de la conservación del sistema. Los fenómenos adaptativos de que se habló al principio no tienden más que a asegurar la conservación del organismo, es decir, que se realizan «conforme al fin» de mantener el equilibrio del sistema energético. Desde el punto de vista teleológico, también cabría decir que, en el experimento de Hartmann, al estirar una barra metálica, las cosas ocurren como si en los puntos de estrangulación se agrupasen las partículas en tal forma, que tendiesen a consolidar la zona débil, «como si tendiesen al fin de conservar la integridad de la barra».

Las manifestaciones de la vida se consideran, según el sistema Monista o unitario, como una forma particular de los fenómenos naturales. La idea cartesiana, separando el mundo metafísico (el alma definida), por su atributo, el pensamiento, del mundo físico, caracterizado por la extensión; y la doctrina de Leibnitz, según la cual las almas van de acuerdo con los cuerpos en virtud de una armonía preestablecida desde la creación —en tal forma que «todo pasa en las almas como si no existiesen los cuerpos, y todo sucede en los cuerpos como si no existiesen las almas»—, sirvieron de fundamento a las doctrinas físico-químicas de los siglos XVII y XVIII. La escuela iatromecánica (Boerhave, Borelli, Hoffmann) explica todos los fenómenos de la vida por acciones puramente mecánicas; así, para Boerhave, los riñones eran un tamiz; el corazón, una bomba; los músculos, resortes; y los órganos todos, instrumentos mecánicos. En cambio, Silvius Le Boe, fundador de la escuela iatro-química, trataba de explicar todos los actos vitales, todas las funciones, en virtud de simples reacciones químicas (fermentaciones, destilaciones, volatilizaciones). Una reacción química anormal, un exceso de ácido o de álcali, produciría la enfermedad (Silvius).

Para que un sistema energético se mantenga estacionario (los seres vivos son en lo fundamental «sistemas estacionarios») se requiere, en primer término, que las energías consumidas durante el funcionamiento de la materia viva sean reemplazadas por nuevas energías procedentes del medio exterior. La energía vital, cuya forma generadora está representada por la energía química potencial contenida en los alimentos, se convierte, en último término, en energía térmica, que representa, en el orden dinámico, una forma degradada de energía, un excretum de la vida animal, que se disipa sin experimentar transformaciones ulteriores. Empero, si los fenómenos fisiológicos pueden reducirse, en último término, a transformaciones energéticas, hay que establecer ciertas reservas en lo relativo al orden psíquico. No es posible, en efecto, encuadrar los fenómenos del pensamiento y de la conciencia en el marco de las leyes físico-químicas, por la razón de que los procesos psíquicos no tienen equivalente térmico ni químico (Gautier). Sin embargo, el fisiólogo debe de considerar las actividades del alma como epifenómenos de procesos fisiológicos particulares, y, desde el punto de vista de la Energética, debe considerarse que «hay un nexo constante entre las manifestaciones más simples y las más complejas manifestaciones de la energía, es decir, entre las manifestaciones mecánicas y las manifestaciones psíquicas» (Ostwald).

Ha prevalecido hasta ahora la idea de que no existen más que meras diferencias cuantitativas, pero de ningún modo diferencias de orden cualitativo, entre los estados de salud y de enfermedad, y en consecuencia, que todos los trastornos funcionales morbosos son

reductibles, en última instancia, a un plus o a un minus, es decir, a un hiperfuncionamiento o a un estado hipofuncional de la materia viva. En apoyo de esta doctrina se han aducido gran número de hechos, entre otros, lo que ocurre con las oscilaciones de la temperatura corporal por encima y por debajo de la temperatura media fisiológica, y lo que observamos a diario en los enfermos con trastornos secretores del estómago, cuya secreción puede variar en el sentido de la hipersecreción e hiperacidez o en sentido inverso, revelándose, al parecer, tales trastornos como simples alteraciones cuantitativas del trabajo glandular. No obstante, cuanto más reflexionamos sobre el concepto de lo morboso, más nos afianzamos en la idea de que, además de los trastornos hiper-e hipofuncionales que observamos tan a menudo, hay necesidad de admitir una nueva categoría de hechos patológicos relacionados con fenómenos disfuncionales del protoplasma. Podríamos citar a este respecto, la formación de substancias específicas de reacción —los llamados anticuerpos—, que si bien parecen producirse por un mecanismo que no difiere fundamentalmente del que utiliza el organismo sano en sus mutaciones nutritivas, representan, en cambio, productos cualitativamente diferentes de los que entran en la composición de las células y de los plasmas normales. También podríamos recordar aquí la tendencia actual a considerar ciertos trastornos glandulares endocrinos como trastornos disfuncionales (por ejemplo, en la enfermedad de Basedow), y a interpretar en sentido análogo algunas raras alteraciones de la nutrición.

Creemos, pues, que, desde el punto de vista de los fenómenos patológicos, hay necesidad de admitir estos tres términos: Hiperfunción-Hipofunción-Disfunción; y que, en tanto los dos primeros términos expresan simples alteraciones cuantitativas de las funciones normales, expresa el último los trastornos de índole cualitativa. Nos parece, por tanto, injustificada la pretensión de reducir todos los hechos patológicos a alteraciones en la intensidad o en la coordinación de las funciones, so pena de que suscribamos a renglón seguido aquella consideración filosófica de que la calidad no es otra cosa que un aspecto de la cantidad.

---

## El ritmo periódico en el dominio de las Ciencias naturales y de la Patología. Asimetría funcional normal y patológica.

Desde antiguo es conocido el **ritmo periódico** a que están sujetas ciertas actividades funcionales de los organismos, en relación con factores externos o con influencias endógenas. Pueden servir como ejemplos, el sueño invernal de algunos animales, el ciclo metamorfótico de numerosos insectos y el celo periódico de muchos animales superiores. A estos ejemplos, relativos al ritmo estacional, podríamos añadir el caso de las emigraciones periódicas de algunas aves, los cambios de coloración que experimenta el perro marino en relación con su periódica actividad sexual (Smallwood); las variaciones estacionales del ritmo nutritivo

del espermófilo doméstico, con sus periodos de alimentación y de ayuno, variaciones que continúan prestándose con igual ritmo aunque se mantenga encerrado el animal en un local caliente, al abrigo de los cambios de la temperatura exterior; y en fin, las variaciones estacionales relativas al contenido en yodo de la glándula tiroides, demostradas por los trabajos de Seidell y Fenger. Acerca de este punto, Cannon hizo la interesante observación de que el efecto de la estimulación del simpático cervical en los animales variaba notoriamente según la época del año en que se realizaba el experimento; el efecto máximo se obtenía en los meses de noviembre y diciembre, y en cambio, se producía una acción menos eficaz cuando se operaba en los meses de marzo-abril. Estos resultados los relaciona Cannon con el contenido del tiroides en yodo, que es más elevado en septiembre y octubre, y menor, en marzo y abril. A. S. Pearce hace notar que el invierno es, en general, la estación para el reposo; la primavera, para la propagación; el verano para la alimentación y crecimiento; y el otoño, para la fructificación.

Pero los animales también responden con oscilaciones funcionales de carácter periódico a las variaciones mensuales y diurnas del ambiente. El caso de las convolutas, pequeños vermes ciliados que viven en las playas, que emergen de la arena cuando baja la marea, para hundirse cuando la marea sube, es uno de los ejemplos más típicos de un ritmo fisiológico supeditado al ritmo de las mareas (G. Bohn). Un crustáceo *(Hippolyte varians)* estudiado por Keeble y Gamble, cambia de color durante la noche; y de otra parte, son bien conocidas las modificaciones que se observan en los animales calificados como animales nocturnos y diurnos. La rotación de la luna alrededor de la Tierra, escribe A. S. Pearce, introduce ciertas variaciones rítmicas en el ambiente terrestre, a las cuales responden algunos organismos con especiales modificaciones de sus actividades fisiológicas. Pearce señala el caso de algunos anélidos marinos, cuyos huevos sólo maduran en las fases de luna nueva o de plenilunio; en cambio, resulta más cuestionable la influencia de las fases lunares sobre ciertas manifestaciones de la vida sexual de la mujer, por más que no pueda negarse en redondo semejante influencia. La pretendida exacerbación de ciertas manifestaciones nerviosas y mentales bajo la influencia de las fases lunares, es una creencia popular no desprovista de fundamento.

Es interesante señalar que una vez establecido un ritmo fisiológico estacional, diurno o mensual, el ritmo adquirido, y luego fijado hereditariamente, puede persistir en ausencia de todo estímulo rítmico externo. Un bello ejemplo es el de las convolutas, que, mantenidas en un acuarium, continúan emergiendo y hundiéndose en la arena, reproduciendo exactamente el ritmo de las mareas. Las variaciones cromáticas nicteméricas del cangrejo estudiado por Keeble y Gamble, continúan presentándose aun cuando se mantenga el animal en la oscuridad o en un ambiente iluminado. Lo mismo ocurre con los cambios de coloración del perro marino, y con las variaciones estacionales del ritmo nutritivo del espermófilo. Estos hechos prueban que el ritmo fisiológico periódico relacionado con las variaciones periódicas del ambiente, continúa produciéndose aún en el caso de que falten los excitantes externos, pues el excitante ha creado, por decirlo así, un cierto estímulo endógeno que entra en actividad periódicamente, aunque ya no se den ahora las excitaciones que lo originaron. De otra parte, también resulta evidente que las actividades rítmicas relacionadas con estímulos endógenos se modifican bajo las influencias cósmico-telúricas. Como prueba de esto, basta citar el hecho de que en las mujeres que viven en la zona nórdica extrema, se suspende el flujo periódico menstrual —relacionado, según se sabe, con estímulos endógenos periódicos— durante todo el tiempo que dura la prolongada noche boreal.

A los ejemplos que acabamos de señalar, relativos al ritmo periódico de algunas funciones animales, podríamos añadir numerosos ejemplos sacados del terreno de la Patología. Basta recordar en este momento, el ritmo peculiar de los accesos febriles palúdicos (o de sus equivalentes neurálgicos), cuya presentación periódica está relacionada con la duración del ciclo evolutivo del parásito de la malaria. Análogas consideraciones son aplicables a los periodos febriles característicos de la fiebre recurrente, y, aunque en forma menos

clara, también se descubre un ritmo periódico peculiar en el curso de otras enfermedades infecciosas, sobre todo, en ciertas formas de erisipela recidivante periódica, de las que yo he visto algunos casos típicos. Son también bien conocidas las recrudescencias estacionales de algunas enfermedades de origen infeccioso, entre las que señalaremos el reumatismo articular y muscular, la pneumonía fibrinosa y ciertas formas de catarro de las vías aéreas superiores. En tales casos hay que contar, a buen seguro, con la exaltación de la virulencia de los gérmenes infecciosos, relacionada con influencias estacionales.

Si no tropezamos con dificultad alguna para explicar los dolores periódicos que sobrevienen en caso de úlcera gástrica o duodenal, dolores que están relacionados las más de las veces con el ingreso periódico de alimentos, en cambio, no acertamos a explicar las recrudescencias periódicas estacionales con tanta frecuencia observadas en los enfermos ulcerosos, recrudescencias que, unas veces, ocurren durante los meses fríos del año (diciembre-marzo), y otras, en las épocas primaveral y autumnal. Fliess atribuye esto a la congestión de los órganos abdominales, y piensa que semejante congestión periódica tiene la significación de una manifestación atávica del celo. Tampoco sabemos cual es la verdadera causa de que los ataques de gota articular sean más frecuentes en primavera y otoño que en las otras épocas del año. Desconocemos asimismo los factores que, en algunos casos, determinan la aparición periódica, muchas veces perfectamente regular, de las crisis de jaqueca, de los accesos epilépticos y de las manifestaciones de la llamada psicosis circular; pero, de todos modos, son hechos tan evidentes todos ellos, que nos fuerzan a hablar de un ritmo periódico morboso, cuyo fundamento hay que buscarlo en el ritmo periódico normal a que nos referíamos líneas más arriba. Por último, en lo tocante al ritmo periódico en el dominio de la Patología del corazón y del aparato respiratorio, remito al lector a los respectivos capítulos de este Manual.

Resulta evidente que las manifestaciones rítmicas periódicas a que aludimos aquí, deben de estar supeditadas a influencias exógenas o endógenas, también de carácter periódico. Entre los factores exógenos merecen citarse, en primer término, las constelaciones estacionales, cuya influencia sobre la aparición y recrudescencia de algunas enfermedades es un hecho bien probado de antiguo. Pero es curioso notar que las mismas variaciones periódicas de las funciones orgánicas se dejan sentir aún cuando se substraiga momentáneamente el organismo al complejo de estímulos estacionales. Al ejemplo, ya citado, del espermófilo doméstico, que continúa presentando las variaciones estacionales del ritmo nutritivo, con sus fases de alimentación y de ayuno, aunque se mantenga encerrado el animal en un local caliente, al abrigo de los cambios de la temperatura ambiente, debemos añadir la interesante observación realizada por Palmer, Mears y Gamble en el hombre, según la cual la producción de calórico es mayor en invierno (21,4 cal. por kgr.) que en verano (19,2 cal.), aunque se lleve a cabo el experimento a la misma temperatura ambiente. Se-

mejantes variaciones estacionales del metabolismo, así como las variaciones estacionales relativas a la actividad del tiroides, encontradas por Seidell y Fenger y por Cannon en los animales, pueden dar cuenta quizá del recrudecimiento o de la aparición periódica de algunas enfermedades. Acerca de la influencia de las fases lunares y de las variaciones diurnas sobre el organismo, y sobre la posible acción de estos factores exógenos en la aparición periódica de ciertas manifestaciones morbosas (accesos epilépticos, psicosis), véase lo dicho anteriormente.

En otros casos se trata de manifestaciones morbosas periódicas relacionadas con la aparición periódica de estímulos endógenos o de oscilaciones rítmicas del metabolismo, independientes, a lo que parece, de todo factor externo, por más que, según lo dicho anteriormente, no podamos excluir por completo la intervención de las variaciones ambientales en la génesis de tales factores endógenos periódicos. Señalemos a este propósito el hecho, bien conocido, de la aparición regular de los accesos epilépticos y de jaqueca coincidiendo con la época menstrual. Coincidiendo también con este período suelen exacerbarse otras manifestaciones patológicas, y, en ocasiones, hasta pueden sobrevenir hemorragias periódicas extragenitales, de carácter vicariante, según se dice. En todos estos casos, el estímulo periódico interno está representado por las modificaciones que la actividad ovárica imprime al conjunto del organismo. Otras veces se trata de oscilaciones periódicas diurnas del metabolismo, como es el caso en los ataques de artritis úrica, en los cuales la exacerbación nocturna de los dolores guarda seguramente relación con la retención urática, que ya normalmente es más pronunciada durante la noche. Finalmente, hay que contar con que en circunstancias especiales se trata, no de excitaciones internas que brotan periódicamente, sino de leves estímulos endógenos permanentes que se adicionan y que adquieren, en un momento dado, intensidad suficiente para producir efectos morbosos ostensibles.

Es bien conocido el hecho de que ciertas manifestaciones morbosas se presentan con predilección, y a veces de manera exclusiva, durante las horas de la noche. Tal ocurre frecuentemente con las crísis de asma bronquial, con los accesos de angor, con las crísis epilépticas y acroparestésicas, con las descargas sudorales de los tuberculosos, con los dolores osteóscopos relacionados con la infección lúica, etc. Por más que la explicación de estos hechos no es igual para todos los casos enumerados, es evidente que hay que contar aquí con las oscilaciones automáticas periódicas del tono del sistema nervioso vegetativo, relacionadas con la sucesión periódica del día y de la noche. Como el tono vagal aumenta durante las horas de la noche, así se explica que las manifestaciones morbosas ligadas a un incremento del tono del vago sean de aparición o de exacerbacion nocturna.

A pesar de que en muchos vertebrados se descubren diferencias morfológicas y funcionales en ambas mitades del cuerpo, parece no existir en ellos una **dismetría funcional** equiparable a la que ofrece el hombre. Algunos autores, Steiner y Stier, entre otros, consideran la prevalencia unilateral del cerebro como carác-

ter exclusivamente humano, como expresión de una diferenciación funcional más estrecha alcanzada por la especie jerárquicamente más elevada. Por tanto, lo que interesa resolver en primer término, es si la asimetría senso-motora constituye una cualidad genuinamente humana, o si existe también cierto grado de dismetría no sólo en los organismos provistos de sistema nervioso, sino en los organismos elementales, en los protistas. A este respecto, J. Loeb hace notar que el plano morfológico de simetría coincide con el plano dinámico de simetría bilateral del organismo, e insiste en que los movimientos forzados, tropísticos, no sólo dependen de la irritabilidad específica de ciertos elementos situados en la superficie del cuerpo, sino también de las correlaciones de simetría de éste. Loeb parte del supuesto de que los elementos receptores situados simétricamente son igualmente excitables, y que los elementos dispuestos asimétricamente poseen diferente grado de excitabilidad. Con arreglo a estos supuestos, se explica que todo estímulo directivo, tropístico, determine la «orientación axial» del cuerpo celular, según la expresión de Verworn.

Pero si, p. ej., los animales con reacciones fototrópicas positivas se disponen siempre de tal manera que los segmentos simétricos del cuerpo reciben el mismo grado de iluminación; y además, si algunos protistas y ciertas células separadas del cuerpo parecen comportarse como sistemas simétricos, por el hecho de alcanzar siempre bajo un mismo ángulo las líneas de difusión de los excitantes quemotácticos, esto no prueba, sin embargo, que la actividad motora o ceptomotora esté dispuesta con absoluta simetría. Loeb mismo hace notar que algunos flagelados (los euglenos) se comportan como organismos asimétricos, puesto que, según demostró Bancroft, se mueven en espiral bajo la influencia de la luz y de la corriente galvánica. A esto debemos añadir que ciertas especies de espironemas progresan o reculan mediante movimientos de rotación del cuerpo hacia la izquierda o hacia la derecha, respectivamente. Weltner también observó que un infusorio del género *Ichthyophthirius*, cuyas pestañas están dispuestas en líneas de inserción suavemente espirales, se mueve lentamente de derecha a izquierda y de izquierda a derecha. De otra parte, Crawley ha visto que el movimiento de progresión de las gregaríneas se realiza frecuentemente en zig-zag, y no en dirección del eje del cuerpo. Pero las observaciones más instructivas acerca de la orientación de los movimientos espontáneos y provocados de los protistas, las debemos a Jennings, cuyo autor ha descubierto que muchos infusorios giran siempre en la misma dirección bajo la influencia de los excitantes mecánicos y químicos, p. ej., hacia el polo aboral *(Paramecium, Colpidium, Spirostomum)*, hacia el polo oral *(Loxophylum)* o hacia la derecha *(Bursaria, Stentor)*.

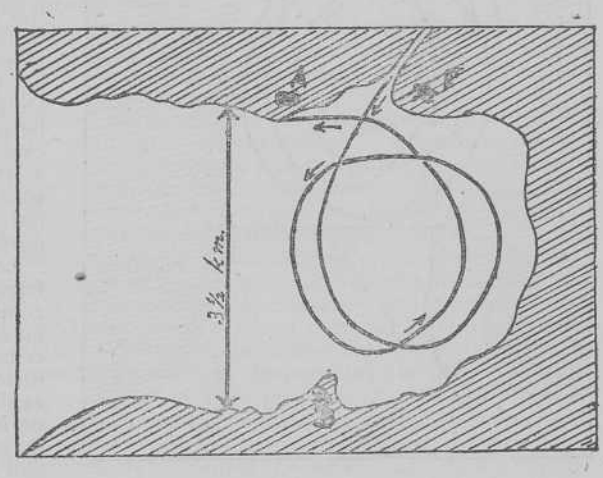



Fig. 5

Marcha circular de un caballo sobre un lugar helado. El animal, que parte de F, en dirección a N, llega a la proximidad del punto de partida, a A, después de describir la trayectoria registrada en la carta (según F. O. Guldberg).

En ciertas condiciones los paramecios se mueven trazando una ruta circular, con el plano oral orientado hacia la periferia, y el plano dorsal, hacia el centro de la línea de movimiento. El organismo se mueve en el agua, en donde no hay rutas preestablecidas —supuesto que no actúen estímulos capaces de orientar el

movimiento, es decir, de «labrar rutas en el agua»—, como se mueve el hombre perdido en una extensa llanura nevada. A este propósito, son muy interesantes las observaciones recogidas por F. O. Guldberg en sus estudios sobre las rutas que describen el hombre y los animales desorientados. Así como el caminante que se mueve en una estepa nevada, en donde no hay senderos descubiertos ni punto alguno de referencia, tiende a describir un círculo de gran radio, lo mismo que el navegante que boga con tiempo nublado y no dispone de brújula orientadora; así también, los animales desorientados se mueven según una ruta circular, cuyo centro está situado, ora a la derecha, ora a la izquierda, y cuyo radio varía según la especie considerada. Guldberg observó este movimiento circular fisiológico en animales jóvenes, en los que no se han desarrollado todavía los mecanismos de orientación, y en animales libres en la Naturaleza. En animales adultos (perros, conejos, etc.) se puede demostrar esa tendencia al movimiento circular excluyendo la actividad sensorial orientadora de los ojos, del oído y del olfato. De los trabajos de F. O. Guldberg resulta que la posición del centro de la ruta a derecha o a izquierda del organismo, no sólo depende de la especie aninal, sino, además, de ciertas particularidades individuales.

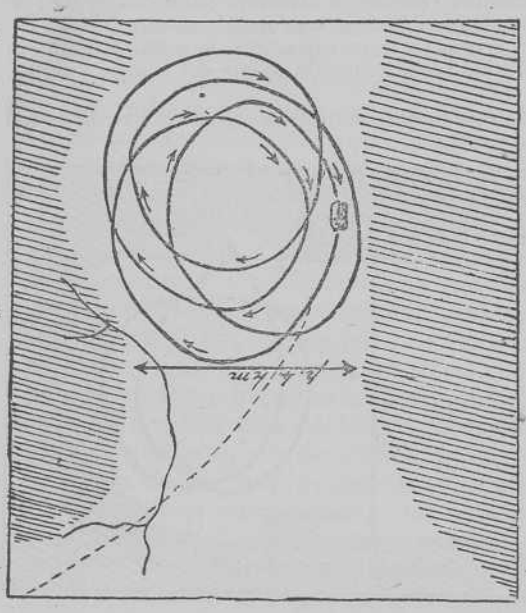


Fig. 6

Caminata circular de tres hombres que parten de la caseta C y que, para llegar a su destino, debieran seguir la dirección indicada por la línea de puntos. Después de cuatro vueltas completas se encuentran en el punto de partida. La caminata fué hecha un día de niebla, en que la bruma era tan densa, que no se veía a pocos metros de distancia (según F. O. Guldberg).

Los hechos a que hicimos referencia hace un momento, así como el hecho de que tanto el hombre como los animales describan una ruta circular en condiciones especiales, no pueden explicarse más que en consideración al carácter asimétrico de las funciones motoras. El hecho de que un animal se mueva trazando una ruta circular supone, desde luego, la existencia de una mayor amplitud motora de la mitad del cuerpo más alejada del centro de la ruta, es decir, de la mitad derecha, si el centro queda situado a la izquierda del animal, y de las extremidades del lado izquierdo, si el centro se localiza a la derecha. Pero si el movimiento circular fisiológico estudiado por Guldberg es probatorio de que existe cierta asimetría funcional en los mecanismos del movimiento, con prevalencia de uno de los lados (según la especie y el individuo), contatamos también con otros argumentos que nos obligan a afirmar que la dismetría funcional del sistema nervioso no constituye un carácter privativo del hombre. Ogle ha observado que el 73 por 100, en números redondos, de los papagayos examinados por él, se sirven de la pata izquierda para coger el alimento, y se mantienen en reposo sobre la pata derecha, pudiendo considerarse, por tanto, como patidextros, pues, según Ogle, el hecho de mantenerse en posición de descanso, tanto en la vigilia como durante el sueño, es una función de adquisición más remota que la función prehensora. En lo tocante a la facultad que poseen los papagayos para repetir ciertas palabras, no está vinculada, como ocurre en el hombre, a especiales disposiciones fisiológicas de uno de los hemisferios cerebrales, pues tal facultad sólo la pierde el animal cuando se lesionan ambos hemisferios (Kalischer).

No está resuelto aún por los naturalistas si existe una dismetría motora bilateral en otras especies animales. Algunos naturalistas han señalado el hecho, pero, en lo tocante a los monos superiores, a los antropoides, no existe unanimidad de criterio. En tanto Ogle concluye que los monos son generalmente «diestros», Stier afirma que son «ambidiestros», comprendidas también las formas superiores antropomórficas. Según Osawa, son pocos los monos «zurdos», siendo la mayoría de estos animales diestros o ambidiestros. Como las observaciones recogidas por los naturalistas se refieren a animales cautivos en jardines zoológicos, que no viven, por tanto, la vida libre de la Naturaleza, se ha supuesto por algunos autores que la prevalencia funcional de una de las manos dependería de las condiciones artificiales en que viven los animales cautivos, condiciones que actuarían deformando la disposición simétrica inicial del organismo. Modernamente admite Henschen la prevalencia del hemisferio cerebral izquierdo en los antropoides. De todos modos, conforme hace observar Reh, la conclusión a que se llega después de un atento examen de los hechos, es que la mayoría de los animales se distribuyen en formas fundamentales simétricas y asimétricas, predominando uno u otro de estos tipos según la especie animal considerada.

En el linaje humano predomina el tipo asimétrico de signo levopráxico (con referencia al predominio del hemisferio cerebral). Sólo en una minoría, que fluctúa entre 4, 2 y 27 por 100, según diferentes estadísticas, hay prevalencia del hemisferio cerebral derecho, y en el resto (excluídos, por supuesto, los raros casos de ambidextría), superioridad funcional del hemisferio cerebral sinistro. Además de la zurdera adquirida de carácter patológico —dependiente de enfermedades que comprometen el funcionamiento de la musculatura del lado derecho, sobre todo, del miembro superior—, se describe una zurdera de carácter hereditario y familiar, que tiene la significación de una anomalía constitucional del sistema nervioso, que se presenta, por lo común, asociada a otras anomalías constitucionales.

En estos casos hay prevalencia funcional del hemisferio cerebral derecho. Por el contrario, en los individuos diestros la prevalencia del hemisferio izquierdo no sólo se traduce por la más fácil, rápida y exacta coordinación de los movimientos adquiridos, y por la mayor fuerza bruta de los órganos motores de la mitad derecha, sino también por la superioridad sensorial del mismo lado (v. Biervliet) y por el carácter más rápido de las reacciones motoras despertadas por diferentes estímulos periféricos.

La asimetría de signo levo-central se revela porque es precisamente en el hemisferio izquierdo en donde radican el centro del lenguaje y el campo representativo de los movimientos adquiridos, de la praxis. La supremacía funcional del hemisferio izquierdo en la mayoría de los hombres, es bien conocida desde las memorables observaciones clínicas de Dax y de Broca, confirmadas ulteriormente por investigadores de todos los países. Más tarde demostró Liepmann la acción eupráxica prevalente del hemisferio izquierdo, en donde tiene su sede el campo representativo de los movimientos adquiridos, o sea, el complejo de «remanentes» relativos a la ejecución de las actividades motoras aprendidas en el curso de la vida. Desde el punto de vista de la doctrina de la asimetría neurocentral, poco importa que la zona eupráxica radique en el lóbulo frontal izquierdo, a la altura de las primeras circunvoluciones frontales, según sostiene Hartmann, o que se localice en los territorios asociativos del hemisferio sinistro, desde donde se propagarían los impulsos reguladores de la praxis al hemisferio derecho, siguiendo las fibras comisurales del cuerpo calloso (Liepmann). De todos modos, la zona eupráxica radica en el hemisferio sinistro, y según Hartmann, en el lóbulo frontal, en donde existiría un complejo de remanentes espaciales para la regulación de los movimientos adquiridos.

Debemos señalar ahora que en los ambidextros no existe, en principio, asimetría neurocentral alguna, y que en los zurdos es prevalente la función del hemisferio cerebral derecho. En los zurdos, tanto el centro motor como el centro sensorial del lenguaje están localizados en el hemisferio derecho (Pick, Touche, Mingazzini), y lo mismo ocurre para el campo eupráxico, que, según demuestran las observaciones clínicas de Rohtmann, radica también en este hemisferio. Como a veces las lesiones de la zona del lenguaje (en el hemisferio izquierdo) no producen alteraciones en la comprensión o en la expresión de los signos gráfico-verbales (K. Mendel, Oppenheim y otros), de ahí que se consideren a estos sujetos como «manidestros» y, al mismo tiempo, «zurdos del lennguaje». El interesante

caso recogido por Mendel, en el cual radicaba el centro motor del lenguaje en el hemisferio derecho, y el centro sensorial en el lado izquierdo, no invalida, según se comprende, el «principio de dismetría», sino que lo afianza más sólidamente.

Si en el esquema I se sitúan a la izquierda del plano de simetría bilateral, S B, los centros del lenguaje (L) y de la praxis (P), y a ambos lados, simétricamente, los campos senso-motores (S-M), resulta evidente que tendremos en esta disposición la imagen especular del esquema II, que representa la disposición que adoptan los campos corticales en los individuos zurdos. Por tanto, un hombre dextropráxico represnta el inverso funcional del hombre levopráxico; y hablando en sentido figurado, pudiéramos decir que el organismo funcionalmente asimétrico de signo «dextro» es como la imagen especular del organismo cuya asimetría fuese de signo contrario. Bajo el aspecto motor, los movimientos adquiridos del brazo y de la mano están gobernados, en los zurdos, por los impulsos eupráxicos que parten del hemisferio derecho. Otro tanto ocurre en el proceso del lenguaje. Precisamente por esto, los zurdos que escriben con la mano izquierda tienden a hacer la «escritura en espejo», es decir, a escribir de derecha a izquierda y con los signos literales invertidos, como si fuese la imagen especular de la escritura ordinaria. La escritura especular, que se encontró en algunos manuscritos de Leonardo de Vinci, representa la escritura normal de los zurdos, cuya educación no ha deformado la tendencia natural, forzada, a escribir en espejo.

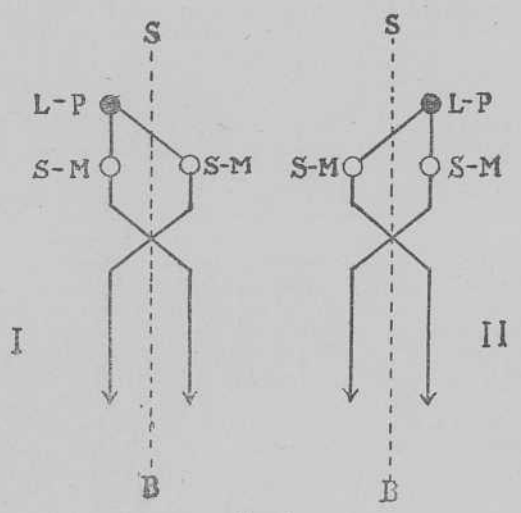



Fig. 7

Esquema relativo a la situación de los centros del lenguaje y de la praxis en los diestros y en los zurdos. En éstos, la disposición de los centros representa la imagen especular de la disposición funcional de los diestros. Para más detalles, véase el texto.

Conforme hace notar H. Siebert, en la mayoría de los hombres no se descubre superioridad funcional en una de las piernas, sino tan sólo en uno de los miembros superiores; pero no cabe duda alguna de que en los sujetos habituados a realizar especiales trabajos con una de las piernas (pedaleo, etc.), se descubre fácilmente cierto grado de superioridad motora del miembro más ejercitado. Gaupp admite que existe una asimetría cruzada para las extremidades, en tal forma que cuando predomina la función del brazo derecho, p. ej., es dominante la función de la pierna izquierda, y viceversa. Acerca de este punto, cuya explicación habría que buscarla originariamente en el funcionamiento cruzado de las extremidades durante la marcha, recuerdo un trabajo publicado anteriormente por mí.

La asimetría funcional del organismo se descubre también en el dominio de otras actividades. Desde luego, es seguro que las reacciones vasomotoras y tricomotoras despertadas experimentalmente, no son de igual intensidad en zonas simétricas del cuerpo; y de otra parte, damos por hecho, según resulta de investigaciones propias, que tampoco son igualmente intensas las reacciones excursivas plásticas de los músculos de las extremidades, reacciones que se consideran pertenecientes al grupo de los reflejos tónico-posturales. Recordemos también en este momento que de los vagos, el izquierdo inerva principalmente el corazón, y el derecho, el aparato respiratorio (Einthoven); y que las fibras vagales de ambos lados no influyen por igual sobre las cualidades crono- y batmotrópicas del sistema intracardíaco de conducción de las excitaciones (Cohn). Aunque no poseemos datos precisos sobre el desigual funcionamiento de los aparatos glandulares simétricos (riñones, paratiroides, etc.) o de los segmentos simétricos de algunas

formaciones secretoras impares, tales como el tiroides, es casi seguro que también sea extensivo a estos órganos el principio general de dismetría.

De este breve resumen sobre la dismetría motora de los organismos, consideramos aceptables las conclusiones a que llegó L. Reh. Por más que Loeb pretende que el sistema nervioso es funcionalmente simétrico, resulta evidente que no existe tal simetría en la inmensa mayoría de los hombres. De otra parte, aunque esté por precisar si la simetría motora descubierta en otros animales está relacionada directamente con la diferente fuerza y disposición de los órganos motores situados a ambos lados del plano de simetría, o si depende de la desigual excitabilidad de los neuro-receptores situados en zonas simétricas, es lo cierto que no hay argumento alguno que se oponga a considerar la dismetría motora como expresión de la asimetría funcional de los territorios nerviosos centrales o de las zonas protoplasmáticas situadas a los lados del plano de simetría bilateral. Así y todo, el

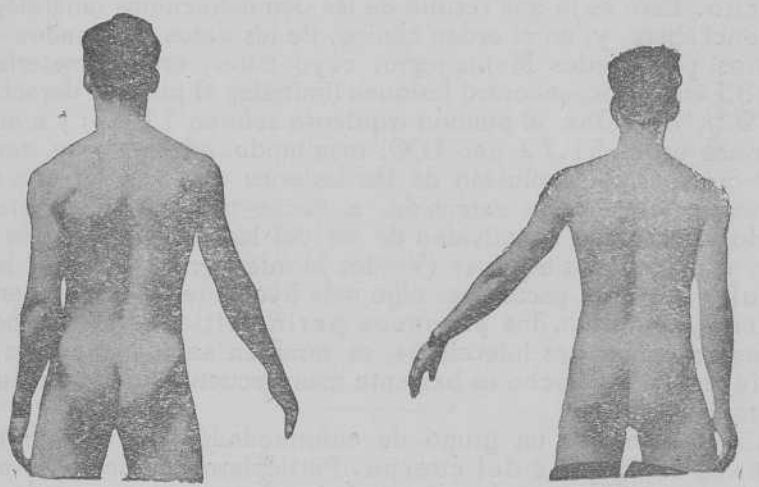


Fig. 8

Contracción plástica de los abductores del brazo. Se ve claramente la desigualdad excursiva en ambos lados.

problema está en determinar si la prevalencia motora de uno de los lados es de origen «central», o si tiene sus raíces fisiológicas en la desigualdad funcional de las piezas receptoras o de los aparatos motores periféricos.

W. Fliess parte del supuesto de que en todo organismo hay una mezcla de «substancia masculina y femenina», y admite que en los hombres sinistros se descubren más caracteres femeninos que en el promedio de los dextros, al paso que en las mujeres sinistras se encuentran más características masculinas. Tanto el hombre con caracteres femeninos como la mujer con caracteres masculinos, son sinistros; el primero tiene más desarrollada la mitad femenina, la izquierda; la segunda, la mitad masculina, también el lado sinistro. B. Sims Parson supone que la zurdera y la dextrera están determinadas por el sentido de la línea de dirección visual. «Como regla general, escribe Parson, la línea de dirección es enteramente unilateral: dextro-lateral en el caso de las personas diestras, y sinistro-lateral en caso de zurdera». Pregunta luego Parson cuál es la causa real del predominio visual, y a título de respuesta, se limita a exponer que la prevalencia visual derecha debe de considerarse como un carácter mendeliano dominante; y el predominio de la sinistrovisión, como carácter recesivo simple. Según se comprende, esta explicación no resuelve el problema en sus orígenes, y por tanto, juzgo que puede sostenerse el punto de vista expuesto por mí en un trabajo anterior.

A pesar de los intentos realizados, no se ha llegado todavía a

discernir si existe alguna diferencia esencial entre ambas mitades del cuerpo por lo que atañe a la localización de los procesos morbosos. Que hay normalmente una **dismetría funcional** manifiesta en lo tocante a las formaciones nerviosas centrales, según acabamos de exponer, es una cuestión al abrigo de toda duda; pero no está probado que, además de esta inferioridad funcional de la mitad sinistra, exista una inferioridad patológica de este mismo lado, según pretendió H. Duchenne. Refiriéndonos a la tuberculosis pulmonar, de la que ya Laënec decía que se iniciaba en el vértice derecho, los datos estadísticos de los últimos años parecen demostrar, en efecto, que la infección tuberculosa ataca con mayor frecuencia el pulmón derecho. Esto es lo que resulta de las demostraciones tanatológicas de Monckeberg, y, en el orden clínico, de los datos publicados entre nosotros por Verdes Montenegro, cuyo autor, en un material de 11.485 enfermos, encontró lesiones limitadas al pulmón derecho en 36,79 % de casos; al pulmón izquierdo sólo en 11,47; y a ambos pulmones en el 51,72 por 100; resultando, además, que, «en los casos crónicos, la evolución de las lesiones del lado derecho suele alcanzar ya una cierta extensión, a veces una extensión grande, cuando se despierta la actividad de las del lado izquierdo o se producen en éste focos activos» (Verdes Montenegro). También la tuberculosis renal parece ser algo más frecuente en el lado derecho (Küster), y lo mismo, los procesos perinefríticos. En lo tocante a otras enfermedades infecciosas, es también sabido que la pneumonía del lado derecho es bastante mas frecuente que la pneumonía izquierda.

Cierto que hay un grupo de enfermedades que comprometen regiones simétricas del cuerpo. Particularmente se observa esta disposición en un grupo de enfermedades que guardan estrecha relación con alteraciones inervatorias en la esfera animal o vegetativa. Recuérdese a este propósito lo que ocurre en las trofoneurosis pigmentarias simétricas, en la verrucosis simétrica, en la lipomatosis nodular simétrica, y luego, en gran número de enfermedades de la médula y del encéfalo (tabes, esclerosis placular, parálisis agitante, etc.). Cierto que, en ocasiones, se descubren diferencias más o menos manifiestas por lo que respecta a la desigual repartición bilateral de las lesiones; pero esto no invalida la regla. No obstante, en ciertos casos descúbrese, según hizo notar H. Günther, cierta prevalencia en favor del lado derecho, p. ej., en el gigantismo parcial y en la lipomatosis. En la intoxicación crónica saturnina, los nervios del brazo derecho son atacados por lo común con más intensidad, a causa, probablemente, según se dice, de que el brazo derecho está sometido habitualmente a mayores esfuerzos musculares, y por consiguiente, inervatorios. Algo más frecuentes son las hemiparálisis del lado derecho consecutivas a hemorragia cerebral, pero téngase en cuenta que esto indica que son algo más frecuentes las hemorragias en el hemisferio cerebral izquierdo.

Acerca de las causas de la desigual localización de determinados procesos morbosos, nada en concreto podemos afirmar, ínterin no contemos con datos estadísticos y biométricos numerosos y escrupu-

losamente recogidos. Sospechamos que no son exclusivamente peculiares condiciones anatómicas de los órganos y elementos dismétricos, las que influyen en el sentido indicado. A buen seguro, hay que contar también con ciertas disposiciones fisiológicas constitucionales, nativas, de los órganos, y además, con los influjos inervatorios tróficos, de los cuales podemos decir que no se ejercen con igual intensidad sobre los órganos simétricos del cuerpo.

# ETIOLOGÍA GENERAL

## Agentes mecánicos

En el grupo de las **Kinetosis** (Rosembach) se estudian aquellas reacciones de carácter fisiológico o patológico que son provocadas por oscilaciones impresas pasivamente al cuerpo (movimientos circulares, de columpio, de balanceo, etc.) Figura aquí, en primer término, el **mareo**, estado anormal que se presenta en algunos individuos durante un viaje por mar, o cuando hacen uso de diferentes medios de transporte (coches, automóviles), y cuyos síntomas consisten en palidez, sudor frío, ansiedad respiratoria, debilidad del pulso, náuseas, vómitos y postración física y moral. En algunos sujetos sumamente impresionables basta una simple excitación psíquica, la idea de que van a marearse, para que aparezcan los síntomas del mareo, antes ya de poner el pie en la embarcación. No obstante, debe advertirse que en determinadas circunstancias se presenta un cuadro afín al del mareo, pero con entera independencia de toda influencia mecánica.

Se presenta un complejo sintomático que tiene muchas analogías con el cuadro clínico del mareo en algunos individuos, especialmente susceptibles, cuando sufren ciertas excitaciones sensoriales de carácter oloroso, visual o tactil. También se observan parecidos fenómenos en algunas intoxicaciones agudas, v. gr., en la intoxicación aguda por el tabaco.

En lo tocante a la naturaleza del mareo, la mayoría de los autores se inclinan a considerarlo como expresión de una violenta excitación en el territorio del sistema vegetativo autónomo (Bruns, Fischer, Pribam), pues existe, en efecto, marcada analogía entre los síntomas del mareo y los fenómenos despertados por la excitación del vago mediante la fisostigmina. Las sacudidas que experimentan las vísceras abdominales bajo la influencia de los movimientos del barco o del carruaje, actúan probablemente como excitantes mecánicos de las terminaciones sensibles de las vísceras del vientre y de sus correspondientes aparatos de fijación, determinando por vía refleja incremento del tono del vago (vagotonia). Pero es evidente, de otra parte, que en contra de esta manera exclusiva de ver las cosas, puede aducirse el hecho de que los sacudimientos viscerales provocados por los movimientos de la vida ordinaria (carrera, salto) no provocan síntoma alguno de mareo.

La opinión según la cual en la génesis del mareo intervienen excitaciones originadas a nivel del aparato vestibular, cuenta, desde luego, con algunos argumentos de importancia. La ausencia de mareo en

los sordo-mudos; la analogía que se descubre entre los síntomas del mareo y las manifestaciones del vértigo de Menière; y en fin, la ausencia de vómitos bajo la influencia del balanceo del barco en los animales a los que se ha practicado la sección bilateral del nervio acústico (Kreidl), constituyen otros tantos hechos probatorios de la intervención del laberinto estático en la génesis del complejo característico del mareo. Sin embargo, Pincusshon ha visto que los animales a los que se había destruído el oído interno se comportaban fundamentalmente lo mismo que los no operados, desde el punto de vista de los disturbios gástricos despertados por las sacudidas del barco. La inhibición de la secreción gástrica sería proporcional, hasta cierto punto, a la fuerza del balanceo (Pincusshon).

F. H. Quix pretende que los síntomas dominantes del mareo deben de interpretarse como reflejos cuyo punto de partida está en el sistema otolítico del laberinto. Al paso que en los movimientos de balanceo y de tangueo de la embarcación, según los ejes longitudinal y transversal del navío, respectivamente, son excitadas, tanto las terminaciones neurales de los conductos semicirculares como del sistema otolítico, en los movimientos de ascenso y descenso de la nave, es decir, en los movimientos que se realizan en el plano vertical, sólo es excitado el aparato otolítico. Como, según Quix, los movimientos de balanceo de la embarcación apenas provocan mareo, o no lo provocan de ningún modo, al paso que los movimientos de ascenso y descenso (houle) y de tangueo son causa de intenso mareo, porque son los movimientos más adecuados para excitar los órganos otolíticos; y como, de otra parte, nunca se produce nistagmus durante el mareo, lo que prueba que no son excitados los conductos semicirculares, de ahí que podamos considerar el mareo como un complejo de reflejos vagosimpáticos, determinado por la excitación del sistema estático, otolítico, del laberinto, en relación con los movimientos de la nave, sobre todo, con los movimientos según el plano vertical (houle) y de tangueo, y en menor escala, con los movimientos de balanceo según el eje longitudinal. F. H. Quix pretende que un buen recurso para evitar el mareo es permanecer acostado, con la cabeza ligeramente extendida, pues en esta posición los otolitos del utrículo y del sáculo (lapillus y sagitta, respectivamente) no pueden actuar funcionalmente, porque no descansan ya sobre las células ciliadas de las crestas sensoriales.

La excitación del núcleo vestibular determinada por excitaciones del laberinto estático, constituiría el hecho fundamental en el mareo (Bruns y Hörnicke). Del núcleo vestibular se irradian las excitaciones a otros centros bulbares, a los centros vasomotores, vomitorio y respiratorio y al núcleo del vago. Los sujetos con sobreexcitabilidad del sistema nervioso vegetativo, particularmente con labilidad en el territorio del vago, tienen una mayor disposición para ser víctimas del mareo.

En armonía con lo dicho anteriormente, el punto de partida de las excitaciones reflejas que determina el aumento de tono en el territorio del vago, es variable; mas es lo cierto que en el mareo, considerado como una forma de kinetosis, intervienen, además de excitaciones vestibulares, otras excitaciones sensoriales (oloro-

sas: olor a gasolina, olor a grasas—; visuales: desfile rápido de objetos—; y de naturaleza central: miedo al mareo, autosugestión). Como muchos individuos que no tienen hábito de viajar no son, sin embargo, víctimas de mareo; y como, de otra parte, hay marineros profesionales que sufren en grado mayor o menor las consecuencias del mareo, no queda otro recurso que admitir la existencia, en este último caso, de un factor individual predisponente, referible quizá a un estado de sobreexcitabilidad anormal del sistema nervioso autónomo. Próximamente un 3 % de individuos son refractarios al mareo, y, desde luego, no lo sufren los recien nacidos ni los niños pequeños. Los animales también son víctimas del mareo, y, desde luego, los perros encerrados en cajas oscilantes, a las que se imprimen movimientos según la dirección de los ejes vertical y transversales, presentan trastornos afines de los del mareo.

La opinión de Binz, compartida por otros, entre ellos por Auerbach, de que el mareo depende de un estado de anemia cerebral provocado por excitación del centro vasomotor, armoniza con el hecho de existir paralelismo casi exacto entre los síntomas del mareo y los que se observan en la anemia cerebral que sobreviene en sujetos débiles en el momento de incorporarse bruscamente. Janowsky considera causa del mareo la leve y prolongada conmoción producida por el sacudimiento, y Schwerdt tiende a considerar el mareo como una alteración aguda del cambio material provocada por factores mecánicos.

El conjunto de reacciones fisiológicas, y a veces patológicas, que sobreviene al pasar de la actitud yacente a la posición erguida, constituye el cuadro de la **reacción ortostática ú ortótica.** Estos fenómenos reaccionales, que son seguramente de naturaleza refleja, consisten en aceleración del cambio material, en aumento de la frecuencia del pulso (8-10 p., según Graves) y de los movimientos respiratorios (en el adulto, asciende el número de excursiones resp. de 13 a 22, Guy) y en oscilaciones de la presión arterial. Pero al lado de esta reacción ortostática normal, más acentuada en los niños y adolescentes que en el adulto, debemos de mencionar la reacción ortótica de carácter patológico, que se traduce especialmente por la aparición de albuminuria al poco tiempo de adoptar la actitud erecta, albuminuria que desaparece tan pronto se adopta la posición de descanso en el lecho. Las modificaciones funcionales del riñón que sobrevienen en estos casos y que se traducen clínicamente por la emisión de pequeña cantidad de orina albuminosa, así como los síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipertonia) y respiratorios (taquipnea), deben de considerarse, según Pollitzer, como fenómenos de naturaleza refleja. Acerca del punto de partida de los estímulos reflejos, cabe pensar que se originan a nivel de las terminaciones sensitivas de los repliegues de fijación de las vísceras del vientre, los cuales, al cambiar de actitud el individuo, sufren tracciones y estiramientos relacionados con el desplazamiento pasivo de los órganos. Los estímulos reflejos que se producen por el hecho de ponerse en pié los individuos ortóticos, ganan el sistema cardiovascular y el riñón siguiendo las vías conductoras simpáticas, por cuyo motivo se acelera la frecuencia del pulso y disminuye la secreción de orina. En apoyo de esta doctrina puede aducirse el hecho de que los síntomas ortóticos que se descubren en los sujetos con ptosis abdominal desaparecen inmediatamente bajo la acción de adecuados recursos ortopédicos, o bien mediante la fijación quirúrgica del órgano desplazado, por ejemplo, después de la gastropexia (G. Leven). Parecidas observaciones hicieron otros autores, entre ellos, Gasbarrini, cuyo autor vió ceder una albuminuria or-

tostática en una eventrada, después de la colocación de un vendaje oportuno.

Se comprende que la aparición de manifestaciones ortóticas de carácter patológico ha de estar condicionada por los dos factores siguientes: por el factor mecánico del desplazamiento visceral al cambiar de actitud; y además, por el estado del sistema vegetativo neural, o más exactamente, por el grado de excitabilidad del sistema trófico-vasomotor del riñón. No obstante, como el grado de excitabilidad del sistema nervioso vegetativo puede ser muy variable en los diferentes territorios viscerales del cuerpo, de ahí que, además de la reacción cardiovascular-renalortótica, por decirlo así, completa, se descubran con inusitada frecuencia reacciones parciales o segmentarias, traducidas, ora por fenómenos cardiovasculares aislados o prevalentes, ora por síntomas abdominales, o bien, en fin, por disturbios funcionales limitados a la esfera del aparato respiratorio. Por tanto, según que la reacción funcional ortostática se circunscriba de manera exclusiva o prevalente a uno cualesquiera de los grandes aparatos viscerales, así tendremos diferentes tipos de neurosis ortótica, tipos que, a decir verdad, observamos a diario en la práctica clínica.

Según Pollitzer, la doctrina sostenida por Jehle para explicar el mecanismo de la albuminuria ortostática, no puede admitirse. Jehle pretende que hay que buscar la causa de la albuminuria en la compresión de la cava por el ráquis desviado. En gran número de sujetos con alb. ortostática se comprueba, en efecto, marcada acentuación de la lordosis fisiológica del segmento lumbar del ráquis, lordosis que todavía se pronuncia más cuando el individuo permanece en pié. La compresión de la cava por el ráquis desviado produciría éstasis venoso a nivel del riñón, y consiguientemente, albuminuria y oliguria; pero desde que sabemos que la acentuación lordótica de la columna lumbar es síntoma inconstante en estos sujetos, y desde que sabemos, además, que hay individuos lordóticos que no presentan albuminuria en la posición en pié, no puede ya sostenerse la hipótesis de Jehle sobre el mecanismo de la albuminuria ortostática o alb. lordótica, segúu Jehle. Por otra parte, la albuminuria ortostática dependería especialmente del estado del sistema vasomotor (Dietl), lo que prueba la intervención de un mecanismo nervioso en la génesis de esta forma de albuminuria.

Los experimentos que Dandy y Rowtree realizaron en animales, acerca de la influencia del decúbito sobre la reabsorción peritoneal y pleural, han probado que ésta se realiza con la misma intensidad en los decúbitos dorsal, ventral y cabeza abajo, y menos rápidamente en el decúbito cabeza arriba.

Al pasar del decúbito a la posición en pié disminuye el número de leucocitos, y aumenta, por el contrario, cuando se adopta bruscamente la posición echada (Heyerdahl y Hasselbach). Por su parte, Joergensen ha visto que semejantes variaciones leucocitarias persisten en cuanto no cambia de nuevo la posición del individuo, y atribuye estas oscilaciones del cuadro hemático a la desigual distribución de los leucocitos en los pequeños vasos periféricos, a consecuencia de la reacción cardiovascular y de las modificaciones subsiguientes de la velocidad circulatoria. Sin embargo, nosotros hemos tenido ocasión de refutar estas conclusiones. De numeraciones practicadas en mi Laboratorio por M. F. González y Padilla, resulta que la casi totalidad de los sujetos examinados (de quince casos, en catorce) reaccionaron con hiperleucocitosis ortostática, habiéndose obtenido como diferencia media 892 leucocitos por milímetro cúbico; además, también demostraron que la sangre extraída directamente de una gruesa vena contenía mayor número de leucocitos cuando el sujeto permanecía en pié, que cuando estaba acostado. Las conclusiones a que llegaron Padilla y González pueden reasumirse en los siguientes términos: que hay reacción hiperleucocitaria ortostática, y que ésta debe de considerarse como expresión de una reacción de los órganos leucopoiéticos.

Todo objeto animado de fuerza viva suficiente que choca con-

tra la superficie del cuerpo, provoca una lesión local traumática; por la misma razón, siempre que el cuerpo se desplace con velocidad suficiente y choque contra un objeto duro, como ocurre, p. ej., en las precipitaciones desde una altura, en las caídas, el efecto traumático dependerá, aparte otras circunstancias accesorias, de la fuerza viva de que va animado el organismo. Si ahora se tiene en cuenta que la fuerza viva se representa en Mecánica por la mitad del producto de la masa por el cuadrado de la velocidad

$$\frac{M. V^2}{2},$$

se comprende, desde luego, que cuerpos de muy pequeña masa, tales como fragmentos de cartón o de papel, arenillas, perdigones finos, etc., pero animados de gran velocidad, podrán causar destrozos de consideración. Esto es lo que ocurre en las explosiones.

Desde el punto de vista anatómico cabe distinguir las **contusiones**, cuando la lesión traumática no coexiste con una solución de continuidad del tegumento, esté o no éste alterado; y las **heridas**, en las que se comprueba siempre una solución de continuidad de la piel o de las mucosas accesibles a las influencias traumáticas. Los efectos provocados por los agentes contundentes se limitan en algunos casos a los planos superficiales del cuerpo —rupturas vasculares con hemorragia consecutiva, mortificación traumática de los tejidos—; pero también puede ocurrir que, a pesar de la integridad del tegumento externo, se presenten, como efecto directo o indirecto del choque, alteraciones de órganos situados profundamente (rupturas vasculares a nivel del hígado, del bazo, del riñón y del pulmón; lesiones destructivas graves de estos órganos; hemorragias cerebrales, etc.) Las roturas cardiacas traumáticas, tanto del miocardio como de las válvulas, han sido provocadas experimentalmente en animales mediante golpes descargados sobre la región precordial (Külbs). En un caso de la observación de Berblinger, referente a un sujeto precipitado desde una altura de 8 mtrs., el corazón, sano con anterioridad, presentaba diferentes desgarramientos, sobre todo, a nivel de la válvula atrio-ventricular izquierda. Las lesiones viscerales producidas en tales casos se explican por uno de estos mecanismos: porque el órgano en cuestión sea cogido entre el agente vulnerante y un plano óseo resistente; porque experimente desplazamientos violentos, que desempeñan el papel de verdaderos traumas secundarios; o en fin, tratándose de vísceras huecas repletas de líquido (corazón) o de gases (intestino), porque el aumento de la presión intravisceral consecutiva al choque actúa como una violencia excéntrica capaz de provocar rupturas o desgarros de las capas parietales.

Según que la solución de continuidad del tegumento vaya o no acompañada de una zona de contusión, se habla de heridas contusas, o simplemente de heridas, en sentido estricto. Cuando la herida recae sobre las paredes de las grandes cavidades esplácnicas puede darse una de estas eventualidades: o que la solución de continuidad no comprometa todos los planos parietales (heridas no pene-

trantes); o bien que sí los comprometa (h. penetrantes), en cuyo caso pueden ser respetadas o lesionadas las vísceras contenidas en la cavidad (heridas penetrantes simples y complicadas, respectivamente). Pero ya se trate de heridas penetrantes o no, una de las complicaciones más frecuentes del trauma es la infección. Los gérmenes productores de estas infecciones post-traumáticas proceden, ya del mismo agente traumático, generalmente sucio (armas blancas, etcétera), ya de la propia superficie del cuerpo y de los vestidos del lesionado, ya de los objetos con que se ensucian las heridas (tierra, curas provisionales hechas en malas condiciones), ya, en fin, cuando las heridas son penetrantes, de las propias vísceras lesionadas, por verterse en la cavidad peritoneal, v. gr., parte del contenido séptico del estómago o del intestino. No obstante, en aquellos casos en que el traumatismo no determina una solución de continuidad del tegumento, puede ocurrir, sin embargo, que el trauma determine localizaciones infecciosas, siempre que existan gérmenes infectantes en la sangre, comportándose el sitio traumatizado como un punto débil, como un «lugar de menor resistencia». Así ocurre, v. gr., que se desarrollan lesiones endocardíticas, relacionadas con la fijación de gérmenes vivos en los puntos vulnerados, cuando se traumatizan las válvulas cardíacas y se inoculan estafilococos (Orth); y lesiones de osteomielitis, cuando, después de inyectar estos mismos gérmenes, se producen fracturas óseas (F. Krause, Rosembach). En cambio, parece seguro, en contra de las deducciones sacadas de los primitivos trabajos de Max Schüller, que en los conejos y cobayos a los que se traumatizan las articulaciones y se les inyecta subcutáneamente o por vía venosa gérmenes tuberculosos, no se producen lesiones articulares tuberculosas. Por lo demás, parece un hecho de evidencia clínica indiscutible en Patología humana, que cierto número de gérmenes (estrepto-y estafilococos, bacilo tífico, gonococo de Neisser) pueden fijarse a nivel de articulaciones o zonas óseas traumatizadas, produciendo artritis y osteomielitis específicas. También debe citarse en este lugar, la influencia de los traumatismos articulares en la localización de los ataques de gota. Según Heitz y de Jong, en algunos casos de mal de Bright, el edema puede localizarse a nivel de una región traumatizada.

Tiene gran importancia el conocimiento de la influencia de los traumatismos sobre el desarrollo de las enfermedades nerviosas y mentales. Consecutivamente a traumatismos del cráneo se presentan ocasionalmente disturbios psíquicos variados (melancolía, manía, confusión mental); pero, por oposición a la manera de ver de los que consideran el traumatismo como la verdadera causa de estas psicosis (Weyer), la mayoría de los psiquiatras se inclinan a considerarlo tan sólo como causa ocasional, capaz de despertar alteraciones psíquicas en individuos ya predispuestos. En lo tocante a la epilepsia traumática, obtenida experimentalmente por Westphal en cobayos sometidos a repetidos traumatismos del cráneo, también se observa bastante frecuentemente en el hombre. Deben figurar asimismo en este lugar las neurosis traumáticas, en cuya etiología juegan ciertamente algún papel los posibles traumatismos físicos, pero, sobre

todo, la conmoción moral experimentada por el sujeto. Por lo que respecta a la influencia de los traumas sobre el desarrollo de ciertas enfermedades cerebrales, de la demencia paralítica entre otras, y de determinadas afecciones de la médula (tabes, siringomielia, etc.), se admite que desempeñan el papel de simples causas favorecedoras. A pesar del criterio defendido por algunos autores, de que existe una forma de tabes de origen traumático, es evidente que no pueden invocarse los traumatismos en el origen de la tabes dorsal, aun cuando las primeras manifestaciones tabéticas hayan comenzado a desarrollarse a partir del momento de la lesión (Duvoir). También se ha visto desarrollarse el cuadro de la parálisis agitante a consecuencia de traumatismos (K. Mendel, Gierlich), pero es muy cuestionable que los accidentes traumáticos constituyan la verdadera causa eficiente para el desarrollo de la enfermedad. En ocasiones se observan trastornos funcionales variados consecutivamente a traumatismos del cráneo, p. ej., poliuria, glucosuria y albuminuria traumáticas, así como alteraciones transitorias de la termogénesis.

Los síntomas que sobrevienen en la conmoción cerebral simple consecutiva a traumatismos craneales sin fractura de los huesos —pérdida de la conciencia, palidez, pulso lento e irregular, respiración superficial, que adopta a veces el tipo de Cheyne-Stockes— deben de atribuirse a un estado de inhibición de las funciones de las células ganglionares del encéfalo. Como en algunos casos no se encuentran lesiones demostrables al practicar la autopsia de sujetos muertos de conmoción cerebral, no queda otro recurso que admitir que se trata de disturbios atribuibles a una verdadera conmoción molecular de los elementos nerviosos o a lesiones microscópicas sutiles. Modernamente sostiene Genewein que no hay diferencia esencial entre la contusión y la conmoción cerebral, y que, tanto una como otra, son consecuencia de lesiones mecánicas del cerebro. Aun en aquellos casos en que no se descubren lesiones anatómicas microscópicas en el cerebro de individuos muertos por conmoción, hay que tener en cuenta, según hace notar Genewein, que cuando las lesiones son muy ligeras, los elementos nerviosos pueden conservar al principio su aspecto normal, y sólo más tarde aparecer lesiones ostensibles, ligadas a un proceso necrobiótico que se desarrolla con lentitud y que puede terminar por restitución completa, a lo menos desde el punto de vista funcional. Los pequeños focos hemorrágicos y las zonas necrobióticas de la substancia cerebral se consideran más bien como el substrato anátomo-patológico de la contusión cerebral. Por último, es interesante señalar que los síntomas de compresión cerebral dependientes de hemorragias cerebrales traumáticas sobrevienen algunas veces al cabo de un tiempo más o menos largo (minutos u horas) después del traumatismo, a cuyo período de latencia se le designa con el nombre de «intervalo libre». Bollinger ha designado con el nombre de apoplegía traumática tardía, los fenómenos apopléticos que a veces sobrevienen después de algunos días de haber sufrido una conmoción o una contusión cerebral, cuando el sujeto se había repuesto ya de los primeros trastornos.

Tiene cierto interés el conocimiento de los fenómenos involutivos de los órganos genitales machos en la conmoción cerebral. En gallos a los que se provoca cinco o seis veces un estado de conmoción cerebral, con intervalos de 10 a 12 horas, se observan modificaciones ostensibles del testículo (disminución en volumen y en peso, restricción de la espermatogénesis); para provocar la completa detención de la espermatogénesis se precisan 12-16 conmociones, distanciadas entre sí 10-12 horas. En el perro, la conmoción cerebral profunda, aún siendo única, determina atrofia testicular y cese completo del proceso espermogenético. Semejantes fenómenos involutivos se explican satisfactoriamente si se considera que en la corteza cerebral existen centros especiales que presiden el funcionamiento y trofismo de los órganos genitales. Las lesiones de estas zonas del cortex repercuten sobre los órganos de la generación (Ceni).

Se ha descrito como conmoción general (que, si bien puede ir asociada a la conmoción cerebral, también puede presentarse como forma pura, independientemente de ésta), los fenómenos conmocionales más o menos graves que aparecen en caso de explosiones violentas, sin que el sujeto sea herido por fragmentos del proyectil o de objetos lanzados por la explosión, y sin que aquél sea proyectado violentamente por el choque aéreo que se produce en el momento de ser comprimido súbitamente el aire. Dejando a un lado estos factores, y prescindiendo, además, de la posible conmoción psíquica que puede experimentar el sujeto, parece ser que la condensación y dilatación bruscas del aire determinan una conmoción mecánica general de todo el cuerpo, particularmente del cerebro y del sistema vegetativo neural (Gaupp). Desde luego, el choque aéreo no sólo provoca una presión súbita y violenta sobre los órganos sensoriales (oído, órgano de Corti) y sobre los aparatos sensitivos del tegumento externo y de las vísceras abdominales, sino que, al aumentar súbitamente la presión intra-abdominal, debido a la flexibilidad de la pared del vientre, debe de producirse un aumento rápido de la presión vascular general, y por ende, en el cerebro y en la médula. En tanto los casos mortales de conmoción general se han atribuído a rupturas vasculares en órganos de importancia vital (bulbo), en otros casos debe de tratarse más bien de una verdadera conmoción molecular del cuerpo, especialmente del sistema nervioso, puesto que la autopsia no descubre lesión alguna. En la necropsia se descubren ocasionalmente rupturas viscerales del pulmón y del estómago y focos hemorrágicos en el sistema nervioso central y en el oído interno. Por lo demás, los individuos que son víctima de conmoción general presentan en los primeros momentos pérdida del conocimiento, que puede durar minutos u horas, y ulteriormente, un complejo sintomático de índole neurótica, consistente en una mezcla de síntomas de excitación y depresión en la esfera del sistema nervioso vegetativo (hipotensión arterial, irritabilidad vasomotora, aceleración o retardo del pulso, hipotonia muscular, etc.)

El clásico experimento de Goltz demuestra la gran influencia de las excitaciones mecánicas del abdomen sobre el funcionamiento del corazón, el cual puede llegar incluso a paralizarse. Fenómenos inhibitorios de índole parecida se han observado en el hombre a consecuencia de violentos traumatismos del vientre, y también a seguida de traumatismos, a veces insignificantes, de otras regiones corporales (laringe, testículos). Asimilable, hasta cierto punto, a estos

fenómenos de inhibición brusca del corazón, que pueden conducir a la muerte por parálisis refleja del miocardo, es el choque traumático o shock descrito por los cirujanos, que aparece a consecuencia de grandes traumatismos accidentales (aplastamiento de los miembros, heridas graves por armas de fuego) u operatorios (amputaciones altas de los miembros, laboriosas intervenciones abdominales). Este estado de shock, que se traduce clínicamente por palidez, hipotermia, pequeñez y arritmia del pulso, dilatación pupilar, sudores fríos, etc., estaría relacionado con un agotamiento de los centros nerviosos vaso-motores, y por ende, con un descenso considerable de la presión sanguínea. La irritación eléctrica duradera del plexo braquial o del ciático en el perro, termina por producir un estado de shock con hipotonia vascular.

Merece citarse en este lugar la opinión de Türck, para cuyo autor el shock no representa más que un estado tóxico. La intervención de las cápsulas suprarrenales en la génesis del «choque» (Hornowski), no está demostrada en forma segura. Según Henderson, el shock estaría en relación con una disminución del $CO_2$ contenido en los plasmas (acapnia); el descenso del contenido en $CO_2$ dependería de la excitación anormal de los centros respiratorios, condicionada por la irritación de los nervios sensitivos periféricos, con lo cual se hacen más frecuentes y profundos los movimientos de la respiración, eliminándose, en consecuencia, mayor cantidad de anhidrido carbónico. Henderson habría logrado provocar el shock exagerando la ventilación pulmonar en los animales, pero este tipo de shock sería debido, no a la disminución de la provisión de $CO_2$, que actúa, según se sabe, como estímulo del centro respiratorio, sino a la influencia de la respiración sobre la replección del corazón (Ewing y Janeway). Por lo demás, en el curso de las laparatomías, el intestino, expuesto al aire, exhala cierta cantidad de anhidrido carbónico.

Roger distingue tres formas de shock:

1. Síncope cardíaco, del que se han dado algunos ejemplos más arriba.
2. Síncope respiratorio, cuyo tipo está representado por la parálisis refleja del centro respiratorio que sobreviene cuando se irritan fuertemente las terminaciones sensitivas de las vías respiratorias altas (naso-laringe), y
3. Síncope nutritivo. En este último caso habría una inhibición más o menos duradera del recambio material entre la sangre y los tejidos (Brown-Séquard). Actualmente se destinguen, por lo menos, dos tipos de shock: s. nervioso y s. tóxico, a los que algunos autores añaden el s. hemorrágico y el s. infeccioso.

Acerca de las teorías patogénicas del shock, todavía se defiende por muchos la antigua teoría refleja, según la cual las excitaciones periféricas determinarían parálisis de los vasos abdominales, y en consecuencia, estancamiento de la sangre en el territorio esplácnico, hipotonia vascular y aceleración del pulso. También podemos incluir en este grupo la doctrina defendida por Crile. Este autor sostiene que las enérgicas excitaciones de los neuroceptores de los tejidos agotan la energía potencial (pudiéramos decir, la energía de reserva) de los órganos que constituyen el llamado por él «sistema cinético», que está integrado por el sistema nervioso central, los músculos, el hígado y las cápsulas suprarrenales, y cuya misión normal consistiría en transformar la energía latente o potencial en energía cinética. Crile sostiene que el fenómeno esencial del shock es la hipotensión vascular, y aduce en apoyo de su doctrina del agotamiento del sistema cinético, que en el organismo que ha sucumbido al shock se descubren alteraciones celulares en el sistema nervioso central, en el hígado y en las suprarrenales. De todas suertes, las excitaciones reflejas capaces de conducir al shock pueden partir, no sólo del tegumento y de los tejidos aplastados y desgarrados (quemaduras superficiales y extensas, heridas con desgarro de los miembros), sino también de los órganos internos y de las serosas, p. ej., del peritoneo y de la pleura, conforme ha demostrado experimentalmente Höber introduciendo líquidos irritantes en las cavidades peritoneal y pleural. Además, también se pueden con-

siderar como excitaciones reflejas capaces de producir el shock nervioso, los traumatismos psíquicos violentos, que, a decir verdad, se asocian con gran frecuencia a los traumas físicos.

Hay una forma de shock tóxico, que no puede explicarse por un mecanismo nervioso reflejo y que se considera como expresión de una intoxicación del organismo (Türck, Cannon, Quénu). Se admite que en las graves contusiones y desgarraduras de los miembros se forman, a nivel de la zona vulnerada, materiales tóxicos, y que tales substancias tóxicas se originan en virtud de un proceso autolísico de que son asiento las albúminas celulares. Delbet ha demostrado experimentalmente que la inyección de autolisado de músculos provoca en los animales un cuadro morboso que tiene gran analogía con los fenómenos de shock observados en el hombre, y que, aparte los fenómenos de intoxicación del sistema nervioso, que aparecen rápidamente, se producen más tarde alteraciones tóxicas del hígado. Además, que en la génesis de ciertas formas de shock deben de intervenir substancias tóxicas procedentes de los tejidos lastimados, lo prueba el hecho de que el aplastamiento de los músculos de la pata de un animal no va seguido de hipotonia vascular si se ligan previamente los vasos del miembro, aunque se respeten los nervios correspondientes; en cambio, después del aplastamiento de un miembro desciende la presión arterial siempre que se mantengan las conexiones vasculares; pero en estas condiciones puede levantarse de nuevo el tono vascular si se ligan los vasos de la pata traumatizada, con lo cual se impide el ingreso, en la circulación general, de los productos originados en la autolisis del tejido muscular. También se han observado en el hombre algunos hechos concordantes con el resultado de estos experimentos.

Según Türck, las substancias derivadas de la desintegración de las células necrosadas pertenecerían al grupo de los polipéptidos y serían capaces de determinar estados inflamatorios de los nervios, del pulmón y de los músculos y articulaciones. Para combatir los efectos tóxicos de estas substancias producidas en el proceso autolísico de las células necrosadas, ha recomendado Türck la inmunización activa, para lo cual provoca la destrucción de pequeñas zonas del tejido subcutáneo, inyectando en diferentes puntos unas cuantas gotas de cloroformo. La inmunización pasiva contra los venenos autocitolíticos se alcanzaría inyentando suero de caballo preparado con jugo de tejidos necrosados por el cloroformo.

La compresión de los troncos nerviosos, así como la distensión de los mismos, pueden provocar fenómenos paralíticos en los territorios correspondientes. La contusión grave o la sección de un tronco nervioso se traduce clínicamente por la aparición de parálisis en los territorios muscular y tegumentario inervados por el nervio en cuestión, si éste es mixto, o tan sólo por parálisis sensitiva o motora si se trata de cordones nerviosos exclusivamente sensibles o motores. Desde el punto de vista anatómico, la sección del nervio se traduce por degeneración del cabo periférico, que ha perdido sus conexiones con el centro trófico correspondiente, centro que está representado por los cuerpos neuronales de donde arrancan las fibras constitutivas del nervio, esto es, por las células motoras de las astas anteriores de la médula y de los correspondientes núcleos del bulbo, para las fibras motrices; y por las células de los ganglios espinales y de sus homólogas de los nervios del cráneo, para las fibras sensitivas. La pérdida de la excitabilidad eléctrica de las fibras del cabo periférico, pérdida que acaece al cabo de un tiempo variable (3-4 días en el perro; 40-50 horas en el conejo), precede siempre a la aparición de los fenómenos de degeneración anatómica (Bethe), que se manifiestan por fragmentación de la vaina de mielina y por disgregación y reabsorción del cilindro-eje, al mismo tiempo que entran en multiplicación los núcleos de la membrana de Schwann. Por lo que respecta a las modificaciones del cabo central, o bien no expe-

rimenta proceso degenerativo alguno (en rigor, hay siempre una pequeña zona de degeneración traumática próxima al punto seccionado), o bien es asiento de un proceso de degeneración que comienza en la proximidad del origen celular de las fibras y que se propaga en dirección descendente. Esta degeneración retrógrada del cabo central ha sido observada por Van Gehuchten después del arrancamiento del facial y del hipogloso en el conejo. Cuando el nervio se regenera, se restablece primeramente la sensibilidad, y sólo más tarde la función motora. Debe advertirse que, según Bethe, la llamada degeneración del cabo periférico es en realidad un fenómeno regenerativo.

La reacción de los tejidos animales a las excitaciones mecánicas no sólo depende de la intensidad de la excitación, sino también del grado de excitabilidad del sistema nervioso o de los elementos capaces de ser influídos directamente por los excitantes mecánicos. Se producen enérgicas reacciones vasomotoras, y hasta verdaderos habones de urticaria facticia, cuando se roza la superficie de la piel con un objeto romo, p. ej., con el mango del martillo de percusión o con la contera de un lápiz. Claro está que esta forma de reacción vasomotora sólo se observa en determinados sujetos; pero, por lo pronto, el hecho de presentarse en algunas personas y no en otras, demuestra cuán grande es la importancia del factor individual, del grado de excitabilidad vasomotora, en la aparición y en el grado de las reacciones provocadas por estímulos mecánicos.

Chvostek fué el primero en llamar la atención acerca de la hiperexcitabilidad de los troncos nerviosos superficiales a los excitantes mecánicos en los sujetos espasmofílicos. Basta golpear o frotar la piel de la mejilla a la altura del plexo facial, en una línea situada entre la comisura labial y el arco zigomático, para que se produzca una rápida sacudida de los músculos de la mitad correspondiente de la cara, y, en casos menos marcados, sólo de los músculos de la comisura bucal (Chvostek III), o de éstos y de los músculos del ala de la nariz (Chvostek II). Semejante hiperexcitabilidad mecánica del nervio facial, y lo mismo la sobreexcitabilidad del n. peroneo a los estímulos mecánicos (Lust), se observa especialmente en la espasmofilia, y en menor escala, en otras enfermedades que no tienen nada que ver con la diátesis espasmofílica, pero en las que también puede desarrollarse eventualmente un cierto grado de sobreexcitabilidad mecánica de los troncos nerviosos. Chvostek pudo demostrar el fenómeno del facial en casi la totalidad de los niños espasmofílicos; Lust en el 43,5 por 100 de los niños observados por él, y Blühdorn, más recientemente, en el 78 por 100; pero, de todos modos, si la demostración de una enérgica reacción de Chvostek depone con gran probabilidad en favor de la existencia de un estado espasmófilo, la ausencia de reacción no excluye de ningún modo el diagnóstico de tetania. También se ha encontrado aumentada la excitabilidad mecánica del facial en los individuos histéricos, neurasténicos y epilépticos, en la tisis avanzada, en la diabetes grave y en otros estados patológicos. Según Neumann, puede demostrarse el signo del facial en el 50 por 100 de los niños calificados como nerviosos;

pero, según Blühdorn, habría que considerar los chicos que reaccionan de esta manera como sospechosos de espasmofilia latente.

No haremos más que indicar aquí la influencia que sobre el sistema nervioso ejercen los traumatismos internos: compresión y englobamiento de troncos nerviosos por tumores, por producciones inflamatorias, por dilataciones aneurismáticas, etc.; fenómenos de compresión medular por tumores intrarraquídeos; compresión cerebral por tumores hipofisarios o intracerebrales, etc. Acerca de estas cuestiones, consúltense los correspondientes capítulos de este Manual.

Se ha señalado la aparición de glucosuria consecutivamente a traumatismos del cráneo (Higgens), de la columna vertebral (Halstead, Ebstein y otros), de la región hepática, y hasta de los miembros; en estos casos, la glucosuria se presenta después de un tiempo de latencia de duración variable, que puede oscilar entre pocas horas y varios días (hasta meses?). La cuestión de si los traumatismos son capaces de provocar la aparición de una diabetes verdadera, no está todavía resuelta, pues, según Kausch, en muchos de los casos en que se atribuye al trauma la aparición de la diabetes, se trata en realidad de una diabetes preexistente diagnosticada con ocasión de un examen de orina practicado con motivo del accidente.

La distensión aguda del corazón que se provoca en los animales cuando se inyecta rápidamente gran cantidad de un líquido indiferente en una de las venas próximas al corazón, tiene más bien interés teórico. Las punturas cardíacas, como las que se practican en animales con una aguja fina para extraer sangre, son en general bien toleradas; pero se comprende, en cambio, que toda sección extensa de las paredes cardíacas conducirá inevitablemente, y en plazo brevísimo, a la muerte. Recientemente se ha recomendado la inyección intracardíaca de adrenalina y de estrofantina en caso de síncope cardíaco grave. Por otra parte, las secciones vasculares van seguidas, como es natural, de hemorragias más o menos copiosas, según sea mayor o menor el calibre del vaso seccionado; en estos casos, la irritación provocada por las lesiones vasculares determina fenómenos de vaso-constricción, con lo cual disminuye la luz del vaso abierto, y, al mismo tiempo, la sangre se coagula a este nivel, formando un tapón obturador que se opone a la salida de nuevas cantidades de sangre. Cuando el tegumento permanece contínuo (en las contusiones), los vasos rotos dejan salir cierta cantidad de sangre que se infiltra en el tejido celular subcutáneo, formando manchas equimóticas o acúmulos sanguíneos de volumen variable, esto es, hematomas. También debe de tenerse en cuenta la posible formación de depósitos fibrinosos en el interior de los vasos contusionados (trombosis traumática), y la posible aparición de embolias grasientas, relacionadas con el ingreso, en el interior de las venas, de gotitas de grasa procedentes de la médula ósea (en caso de fractura de los huesos) o del mismo panículo adiposo subcutáneo (en las fuertes contusiones), así como de embolias celulares, constituídas por elementos de la médula ósea, en caso de fracturas óseas, o por células parenquimatosas del hígado, en las contusiones graves de esta víscera. Es lo común que estas embolias se atasquen a nivel de los vasitos capilares del pulmón.

La compresión de los vasos arteriales por agentes exteriores o por tumores desarrollados en su proximidad, lleva consigo la supresión parcial o total del riego sanguíneo a nivel del territorio correspondiente, supresión que se traduce por fenómenos de déficit funcional, y, en casos graves, esto es, cuando la obstrucción del vaso es completa, por la mortificación de las partes que ya no reciben sangre (necrosis anémica). En la parálisis o retracción muscular isquémica de Volkmann, se trata de un proceso de esclerosis de los músculos, que a veces se desarrolla después de la ligadura de las grandes arterias de los miembros o a consecuencia de la compresión producida por la aplicación de vendajes demasiado apretados. La compresión de los troncos venosos produce éstasis circulatorio en la región tributaria del vaso comprimido.

En las úlceras por décubito —que se observan frecuentemente en aquellos puntos que sufren más directamente los efectos de la compresión (regiones sacra, glútea, escapular), causada por una prolongada estancia en el lecho a consecuencia de enfermedades de larga duración—, se trata, en parte, de fenómenos necróticos dependientes de las malas condiciones de nutrición de las zonas comprimidas; pero si se considera que tales úlceras por decúbito se presentan en ocasiones a los pocos días de guardar cama (decubitus acutus, s. ominosus, después de un ataque de apoplegía), no queda otra solución que admitir que en estos casos juegan papel importantísimo alteraciones tróficas de origen central, y que la compresión desempeña tan sólo el papel de causa coadyuvante. Las alteraciones de la crásis sanguínea son también factores coadyuvantes de importancia en la génesis de las úlceras por decúbito.

Las heridas penetrantes del tórax van seguidas ordinariamente de la penetración de aire en la cavidad pleural; a consecuencia de esto, el pulmón se colapsa, retrayéndose hacia el hilio, y como el pulmón así colapsado no interviene ya en los cambios gaseosos, el individuo es presa de disnea brusca e intensa. La masa gaseosa que llena la cavidad de la pleura proviene generalmente del exterior, pero en los casos en que el agente vulnerante ha lesionado el pulmón, puede proceder también de los bronquios abiertos en la cavidad. Si el pneumotórax es abierto, es decir, si el espacio pleural comunica libremente con el aire exterior, en cada fase respiratoria se produce una corriente gaseosa de dirección opuesta, hacia la cavidad pleural en la inspiración, y de dirección contraria en la espiración (respiración pleural, traumatopnea de Fraser), y la composición y la tensión del gas serán iguales a las del aire atmosférico; en cambio, si se trata de pneumotórax cerrado, que ha perdido, por lo tanto, toda comunicación con el exterior, la presión de la masa gaseosa intrapleural será menor que la de la atmósfera, y el aire, cuyo contenido en $CO_2$ aumenta, termina por reabsorberse. Al mismo tiempo que la entrada de aire, se produce en estos casos un hematoma pleural, cuya sangre procede de los vasos parietales seccionados, y también de los vasos del pulmón, cuando éste ha sido interesado. En las violentas compresiones del tórax no sólo se coercen los movimientos respiratorios, sino que se producen, además, disturbios circulatorios de importancia, consistentes en éstasis venoso en el territorio de la vena cava superior y en hemorragias a nivel de la piel y de los músculos del cuello y pecho, y, en algunos casos, también en el cerebro (hemo-

rragias por éstasis venoso). Según Milner, el cierre de la glotis que se produce en el momento de la compresión de la caja torácica, desempeñaría papel esencial en el mecanismo de estas hemorragias, de manera análoga a lo que ocurre en el experimento de Valsalva.

Acerca de la influencia de los traumatismos sobre el desarrollo de las neoplasias, no se ha llegado todavía a un criterio unánime. Por lo pronto, es innegable que en cierto número de casos se desarrolla un tumor en un punto anteriormente traumatizado; pero si se tiene en cuenta la extraordinaria frecuencia de los traumatismos de toda índole, cabe la sospecha de que las acciones traumáticas desempeñen, a lo sumo, un papel excitante en los sujetos predispuestos (véase el capítulo de este Manual consagrado al estudio de las neoplasias, en especial del cáncer). Las diferentes estadísticas dan un tanto por ciento muy variable acerca de la frecuencia de estos tumores post-traumáticos: 2,3 % y 10 % para el cáncer y para el sarcoma, respectivamente (Rüpke); y 43 % para el osteosarcoma traumático (Cross). En cambio, es un hecho de fácil comprobación que aquellos puntos de la piel que están sometidos a roces o presiones repetidos reaccionan con hiperplasia del revestimiento epitelial (callos, callosidades); y que el tejido óseo sometido a presiones repetidas reacciona con fenómenos de hipercrecimiento, al contrario de lo que ocurre cuando soporta una presión contínua, en cuyo caso se desarrollan procesos consuntivos del hueso (Korteweg).

Aparte los voluminosos **cuerpos extraños** que pueden penetrar accidentalmente en las vías respiratorias y que pueden causar la muerte por asfixia, debemos citar aquí la infiltración del pulmón por cuerpos extraños finamente divididos (pneumoconiosis). En aquellos sujetos que, a causa de su profesión, se ven obligados a permanecer en atmósferas que contienen polvillo de carbón o de otras substancias (de sílice, en los picapedreros; de lana, en los cardadores de este producto; de harina, en los molineros; de hierro, en los limadores), se produce al cabo de cierto tiempo una infiltración del pulmón por las partículas inhaladas; estas partículas son parcialmente retenidas a nivel de las vías respiratorias altas (fosas nasales, bronquios), de donde son expulsadas gracias a los movimientos de los cilios vibrátiles de que están provistas las células de la mucosa; y en parte, llegan a los mismos alvéolos pulmonares, de donde pasan a las hendiduras linfáticas y de aquí al tejido conjuntivo pulmonar y a los ganglios del hilio. A consecuencia de la acción irritante mecánica de las partículas inhaladas, se desarrollan fenómenos catarrales de las vías respiratorias altas (bronquitis, etc.) y, andando el tiempo, fenómenos de esclerosis pulmonar. Sin embargo, según Claisse y Josué, el proceso de esclerosis desarrollado en estas condiciones no depende tanto de la acción irritante de las partículas inhaladas, como de infecciones leves y repetidas.

Debe señalarse también en este lugar la presencia accidental de cuerpos extraños en las fosas nasales, en el conducto auditivo externo, en la uretra y en el aparato digestivo. Dejando a un lado el estudio de los cuerpos extraños que se atascan en el esófago, es interesante conocer la manera de comportarse el intestino ante los cuerpos

extraños punzantes (alfileres, espinas) que logran franquear las vías digestivas superiores. La razón de que nunca se claven en el intestino del perro los alfileres y las espinas introducidos por una fístula duodenal, depende, según Exner, de que cuando la punta del cuerpo extraño toca la mucosa intestinal, se produce en este punto una depresión del tono de la capa muscular de la submucosa, gracias a lo cual se aleja la pared del intestino de la punta del cuerpo extraño, cuya progresión y expulsión por el ano está asegurada por los movimientos peristálticos. Por otra parte, debe de tenerse en cuenta que los resíduos sólidos indigeribles que introducimos con los alimentos desempeñan el papel de excitantes mecánicos de los movimientos peristálticos, en tal forma que la supresión de estas partes duras, representadas sobre todo por la celulosa, produce la muerte de los conejillos de Indias, por sobrevenir una forma muy especial de íleo paralítico.

En ocasiones se encuentran cuerpos extraños enclavados en el espesor de órganos que no están en comunicación con el exterior. Se trata por lo común de cuerpos metálicos (balas, cascos de granada, alfileres, fragmentos de armas blancas) que penetran en el espesor de los tejidos, en donde pueden permanecer incluídos indefinidamente. Es digna de señalar la tolerancia que para los cuerpos extraños poseen aún aquellos órganos de importancia vital, tales como el corazón y el encéfalo.

Se han encontrado cuerpos extraños metálicos relativamente bien tolerados en el espesor de la substancia cerebral, en el bulbo, en el pulmón, en las paredes cardíacas y, en un caso, hasta en la propia cavidad ventricular (en el ventrículo derecho). Cuando los cuerpos extraños son insolubles e inatacables por los fermentos celulares, sufren un proceso de enquistamiento, que consiste en la formación de una zona de tejido conjuntivo denso que envuelve el material extraño y que le aisla en cierto modo del parénquima del órgano en que asienta. Beaussenat ha comunicado recientemente el caso de un soldado herido por casco de granada, que presentaba un fragmento del proyectil libre en la cavidad ventricular derecha. El cuerpo extraño fué extraído cuatro meses y medio después de ocurrido el accidente.

Deben de considerarse también como cuerpos extraños las formaciones calculosas (cálculos, «piedras») de mayor o menor tamaño que se originan en diferentes partes del cuerpo y que están constituídas por sales de ácidos orgánicos o anorgánicos (fosfato del cal, oxalato cálcico, uratos, carbonatos) o por otras substancias de composición variada (cistina, colesterina, etc.) Semejantes formaciones calculosas se encuentran con relativa frecuencia en las vías de conducción de la bilis y de la orina, y más raramente en otras cavidades del cuerpo (intestino, conducto pancreático, conducto excretores de las glándulas salivares). Las «piedras» formadas en algunas de estas cavidades pueden permanecer latentes durante más o menos tiempo, y hasta durante toda la vida, sin provocar manifestación alguna; pero en otros casos se revela su existencia por la aparición de síntomas clínicos variados (cólicos hepáticos, renales, etc.) y, en algunos de ellos, por la expulsión del cálculo por las vías naturales. En ocasiones, especialmente cuando los cálculos son rugosos o están provistos de aristas cortantes, se producen verdaderos traumatismos

de las mucosas del conducto o cavidad en donde radican, con rupturas vasculares y hemorragia consiguiente; pero también puede ocurrir que la obstrucción calculosa de las mencionadas vías de conducción, v. gr., del uréter, dé lugar a la distensión del segmento cavitario que se encuentra por encima del obstáculo. Acerca de las diferentes formas de calculosis, consúltense los correspondientes capítulos de este Manual.

En el grupo de los agentes mecánicos internos deben de figurar los tumores de toda índole, capaces de determinar fenómenos compresivos o distensivos de órganos próximos, y las colecciones líquidas que actúan distendiendo las paredes de la cavidad en donde se acumulan (voluminosas colecciones líquidas del peritoneo; aumento de líquido céfalo-raquídeo, que produce distensión de las cavidades ventriculares del encéfalo, etc.). En los individuos que tienen un segmento frágil en su sistema vascular, p. ej., dilataciones aneurismáticas de paredes poco resistentes, basta en ocasiones el simple aumento de la presión intravascular para provocar la ruptura del vaso afecto.

Ni siquiera resulta posible enumerar aquí todas las causas capaces de actuar como agentes mecánicos internos. Podemos recordar en este momento: las rupturas musculares y las fracturas óseas consecutivas a bruscas y enérgicas contracciones musculares; las acciones mecánicas relacionadas con la existencia de tumores que obran comprimiendo los órganos, distendiéndolos o ejerciendo tracción sobre ellos; las colecciones líquidas de las cavidades serosas (cavidades pleural, peritoneal, etc.), que actúan comprimiendo los órganos próximos; los golpes de tos, capaces de provocar hemorragias conjuntivales (en la tos convulsa, p. ej.) y de conducir, a la larga, a la dilatación enfisematosa de los pulmones; la distensión gaseosa o pneumatosis del estómago y del intestino; el aumento de la presión intravascular; los trombos y las embolias, que actúan ocluyendo la luz de los vasos sanguíneos y dificultando por tal motivo la circulación a nivel de los correspondientes territorios, etc., etc.

Desde el punto de vista de la génesis de ciertas alteraciones que ocurren en el organismo, tiene suma importancia el conocimiento de las propiedades físicas del tejido conjuntivo elástico. En este sentido, podemos aceptar las conclusiones de Tendeloo, deducidas de la manera de comportarse tiras de cauchu de diferente longitud distendidas durante más o menos tiempo. Tendeloo atribuye a la acción elástica, el hecho de que una tira de cauchu distendida momentáneamente recobre enseguida la longitud inicial; pero, en cambio, cuando la distensión es mayor y muy sostenida, entonces lo que ocurre es que, al cesar de obrar la fuerza distensora, la tira elástica se acorta al principio con rapidez, y luego más lentamente, hasta recuperar la longitud primitiva. El autor designa este acortamiento lento, que puede durar varios días, como acción elástica consecutiva; y hace observar, además, que cuando las fuerzas distensoras actúan durante mucho tiempo, la acción elástica consecutiva es incompleta. Tanto la acción elástica consecutiva incompleta como la acción elástica consecutiva completa, dependen de la duración y de la longitud del estiramiento.

En la génesis del enfisema pulmonar generalizado hay que tener muy en cuenta las alteraciones de la potencia elástica del teji-

do pulmonar respirante. A consecuencia de enérgicos y repetidos esfuerzos espiratorios, como ocurre en los sujetos afectos de tos crónica, en los sopladores de vidrio y en los mozos de cuerda, se quebranta en tal forma la potencia elástica del pulmón, que éste adopta una posición inspiratoria permanente y ya no se retrae cuando se abre el pecho, al contrario de lo que ocurre con el pulmón elástico, que se retrae cuando se abre el tórax, al penetrar aire en la cavidad pleural. Según Hirtz y Cervello, también los esfuerzos inspiratorios repetidos pueden conducir al enfisema, y, según W. Freund, la dilatación inspiratoria primaria de la caja torácica, como resultado de un proceso de senescencia precoz de los cartílagos costales, produce una especial forma de enfisema, caracterizada, sobre todo, porque todavía se conserva parcialmente el poder de retraerse el pulmón al abrir el pecho, por más que ya no se retrae tanto como el pulmón sano. De estos hechos se deduce que la distensión exagerada y persistente de las vesículas pulmonares altera a la larga la acción elástica consecutiva del tejido del pulmón.

En forma análoga nos explicamos ciertas alteraciones vasculares (sobre todo, la arterio-esclerosis) que sobrevienen a consecuencia de bruscas y repetidas oscilaciones de la presión intravascular. La hiperplasia conjuntiva y de la túnica interna y la degeneración de las fibras elásticas, que constituyen el substrato anatómico del proceso arterioesclerótico, se nos revela en muchos casos como expresión de influencias de orden puramente mecánico, que concluyen por resentir la potencia elástica de las túnicas arteriales. De esta manera nos explicamos la influencia esclerógena de las emociones repetidas, como resultado de las oscilaciones que éstas inducen en la presión vascular; y así explica Romberg la arterio-esclerosis secundaria a la insuficiencia de las válvulas aórticas, como consecuencia de la excesiva repleción sistólica y de la brusca depleción diastólica parcial de los vasos, lo que da lugar a que se produzcan amplias oscilaciones elásticas de la pared vascular, y por ende, a que se resienta la acción elástica parietal. Además, de acuerdo con los principios histomecánicos formulados por Thoma, el crecimiento en grosor de la pared vascular depende principalmente de la tensión a que están sometidas las túnicas parietales, es decir, de la presión que alcanza la sangre en el interior de los vasos.

---

## Influencia de las variaciones de la presión atmosférica sobre el organismo

Según es sabido, la presión disminuye con la altitud. Las oscilaciones habituales de la presión atmosférica para una localidad dada son tan poco acentuadas (alrededor de 200 mmtr. de Hg como má-

ximum), que no tienen influencia alguna ostensible sobre la economía humana. Es evidente, no obstante, que muchos sujetos aparentemente sanos reaccionan ante la proximidad de un ciclón, coincidiendo con la mínima barométrica, con un conjunto de fenómenos que constituyen el cuadro de la **ciclonosis** (dolores reumatoides, fenómenos congestivos cerebrales, disturbios intestinales, etc.); pero es muy probable que en la etiología de estos fenómenos intervengan, además de la alteración barométrica, otros factores, representados por el estado higrométrico y por la carga eléctrica de la atmósfera (Frankenhäuser). Solamente cuando el hombre vive a grandes alturas, como ocurre, v. gr., con los habitantes de ciertas ciudades de Méjico —en la planicie de Anahuaca, a 2.000 mtrs. sobre el nivel del mar; en la Paz, a 3.700 metros; en Parane, a cerca de 6.000—, o cuando realiza ascensiones a montañas elevadas o se eleva en una aeronave (globo, aeroplano), es cuando se encuentra sometido el organismo a una carga atmosférica mucho menor que en las condiciones ordinarias de la vida. A la inversa, los efectos del aumento de presión se observan en aquellos individuos que trabajan en las profundidades del mar (buzos) o en el interior de las «cajas» o «pozos» pneumáticos que se utilizan para la cimentación subfluvial y submarina de los pilares de los puentes. Las presiones a que están sometidos los mineros no alcanzan, ni con mucho, aún en las minas más profundas, las cifras máximas de los casos anteriores.

Las variaciones de la presión atmosférica en relación con la altitud, son las siguientes:

| | Altura (en mtrs.) | Presión (en mmtrs. de Hg) | Altura | Presión |
|---|---|---|---|---|
| A nivel del mar. | 0 | 760 | 4000 | 460 |
| | 1000 | 670 | 5000 | 406 |
| | 2000 | 592 | 6000 | 358 |
| | 3000 | 522 | 7000 | 316 |
| | | | 8000 | 297 |

Debe recordarse, además, que el descenso termométrico va acentuándose a medida que aumenta la altura sobre el nivel del mar, pero esto ocurre, al parecer, sólo dentro de cierto límite, traspasado el cual vuelve a elevarse la temperatura. En el cuadro transcrito a continuación consta el reparto de temperaturas obtenido con uno de los globos sondas lanzado en el Observatorio Central Meteorológico el 6-III-1914 (J. Galbis):

| Altura aproximada sobre el nivel del mar | Temperatura (en grados C.) | Altura aproximada sobre el nivel del mar | Temperatura (en grados C.) |
|---|---|---|---|
| 660 mtrs. | 7,0 | 10490 mtrs. | — 49,5 |
| 1920 | 5,0 | 12940 | — 62,0 |
| 3490 | 0,1 | 14880 | — 56,4 |
| 5130 | — 8,0 | 16660 | — 56,0 |
| 6960 | — 20,8 | 17930 | — 54,6 |
| 7980 | — 29,7 | 19310 | — 55,8 |
| 9250 | — 40,1 | 23600 | — 50,6 |

Si se tiene en cuenta que una columna de agua de 10 mtrs. de altura corresponde a una atmósfera de presión, salta a la vista, desde luego, las enormes presiones que soportan normalmente los integrantes de la fauna y flora de las profundidades del mar. Por lo demás, las investigaciones de algunos autores demuestran que los animales y vegetales inferiores (protozoarios y bacterias) resis-

ten presiones muy elevadas sin experimentar perjuicio aparente; así, v. gr., los infusorios son capaces de soportar hasta 600 atmósferas de presión durante un cuarto de hora (Certes).

Hasta una altura de 3.000 a 3.500 mtrs. el organismo no presenta más que reacciones de carácter fisiológico; pero ya a partir de esta altitud se presenta un estado de anoxihemia relativa (hasta 6.500 mtrs.) o absoluta (de 7.000 mtrs. para arriba). El déficit de oxígeno contenido en la sangre, que Jourdanet ha designado con el término «anoxihemia», es consecuencia de la gran disminución que experimenta la tensión de aquel gas en la atmósfera.

Siempre que el organismo vive en un medio cuya presión es inferior a la ordinaria, a causa, p. ej, de la permanencia en un paraje elevado, sobreviene un conjunto de reacciones de carácter adaptativo que tienden a la conservación del equilibrio del cuerpo animal. Entre estos fenómenos reaccionales figura, en primer término, el aumento de la cifra de glóbulos rojos y de la cantidad de hemoglobina (Viault, Koeppe y otros). El incremento globular —que puede alcanzar la cifra de 8 millones por milímetro cúbico, a una altura de 4.392 mtrs. (Viault), y que también se presenta en el conejo (Egger, Miescher) y en otros animales— comienza bruscamente, pero no alcanza el máximum hasta pasado cierto tiempo, para volver al nivel anterior cuando el organismo desciende al llano. En contra la opinión defendida por Grawitz, la poliglobulia de la altitud no es debida al espesamiento de la sangre, sino que se trata de un aumento real del número de eritrocitos, esto es, de poliglobulia verdadera, dependiente de la mayor actividad de los órganos hematopoiéticos, como lo demuestra, por otra parte, la existencia de glóbulos rojos nucleados en el torrente circulatorio. Laquer ha visto aumentar la cantidad total de sangre después de una permanencia de tres semanas en la montaña.

Al cabo de medio mes de estancia a una altura de 1.860 mtrs. observó Egger un aumento de glóbulos rojos equivalentes al 16,6 % de la cifra primitiva, y un incremento de hemoglobina correspondiente a 18,4 %. El hecho de que el aumento de hemoglobina sea más tardío que el de eritrocitos, depende de la existencia de numerosos glóbulos de pequeñas dimensiones (microcitos), conforme han demostrado Mercier, Egger y otros. Por lo que respecta a las variaciones leucocitarias, se comprueba aumento de la cifra absoluta de mononucleares (de 34,4 % sube a 42 %, término medio), al paso que no experimenta variación alguna el número total de leucocitos (Staines, James y Rosemberg). Las modificaciones de la nutrición se revelan por aumento de la excreción de ácidos aminados por la orina. Análogo fenómeno se observa cuando disminuye tan sólo la presión del oxígeno.

También se comprueba aumento del número de eritrocitos cuando, permaneciendo inalterable la presión total de la atmósfera, disminuye la presión parcial del oxígeno; y también cuando se opone algún obstáculo a la entrada del aire en los pulmones, empleando, p. ej., la mascarilla terapéutica de Kuhn. Según esto, la poliglobulia de la altitud, lo mismo que la hiperglobulia que sobreviene en los casos últimamente mencionados, debe de interpretarse como una reacción compensadora que tiende a suplir el déficit de oxígeno con la multi-

plicación de los vectores de este gas. La disminución del número de eritrocitos que se produce al descender al llano, se realiza brusca- o lentamente, aun cuando es lo común que se produzca un decremento rápido al principio, seguido de una fase de descenso lento.

C. Monge concluye que la eritremia de la altitud se presenta no sólo como resultado de la adaptación del hombre a la vida en lugares elevados, sino también a consecuencia de la inadaptación o de la pérdida de la adaptación a la altitud. Las formas graves ofrecen un aspecto sintomático muy parecido al síndrome eritrémico descrito por Vaquez (véase, enfermedades de la sangre), con poliglobulia de 7-8 millones, eritrosis, infarto esplénico moderado y trastornos cardíacos, respiratorios, digestivos y nerviosos, como los que se observan frecuentemente en las formas puras y atípicas de la eritremia de Vaquez. El cuadro morboso desaparece cuando el sujeto desciende al llano, pero también sobreviene la curación aunque el descenso sea sólo de algunos centenares de metros.

Asimismo deben de considerarse como reacciones compensadoras, la aceleración de la frecuencia del pulso y el aumento de los movimientos respiratorios, que a veces adoptan el tipo respiratorio de Cheyne-Stockes, según Mosso. En lo tocante al estado de las funciones neuromusculares, debe señalarse la disminución de la capacidad para el trabajo muscular, debida quizá a la retención en el cuerpo de productos incompletamente oxidados (Schumburg), y además, la restricción que experimenta el trabajo del espíritu (pereza e inseguridad en la esfera del pensamiento, lentitud de las reacciones a los excitantes sensoriales, disturbios subjetivos), cuestión esta última estudiada recientemente por Loewy y Placzek sirviéndose de la cámara pneumática en la que enrarecían el aire hasta alcanzar una presión de 406-460 mmtr. de Hg., equivalente a una altura de 4-5 mil metros sobre el nivel del mar. Van Wulften-Palthe describe las alteraciones psíquicas que presentan los aviadores cuando vuelan a gran altura, con el nombre de embriaguez de las alturas. También figuran entre los fenómenos dependientes de la disminución de la carga atmosférica: la dilatación del contenido gaseoso de las vísceras abdominales, con lo cual el diafragma, empujado hacia la cavidad del tórax, coerce mecánicamente la función respiratoria; la propulsión hacia afuera de la membrana del tambor (hay dolor de oídos y hasta sordera), que persiste hasta tanto no se igualan las presiones del aire contenido en el oído medio y la de la atmósfera, lo que ocurre en el momento de deglutir, al abrirse la tuba Eustaqui; y finalmente, las hemorragias que a veces se observan en diferentes partes del cuerpo (conjuntivas, naríz), aunque es cuestionable que tales hemorragias dependan tan sólo de la disminución de presión. Según Bayeux, en la altitud, el jugo gástrico se segrega en menor cantidad y es más pobre en ácido clorhídrico.

Bajo el nombre de mal de las montañas se designa un complejo sintomático que se manifiesta por aceleración respiratoria y del pulso, disnea, hipotonia vascular, cefalalgia, vértigos, vómitos, postración física e intelectual, etc., y que se observa en individuos que

realizan ascensiones a montañas elevadas. Un cuadro sintomático parecido se observa en las ascensiones en globo (mal de los globos), pero en este caso las reacciones patológicas comienzan a manifestarse a mayor altura, pues en tanto los síntomas del mal de las montañas aparecen a alturas comprendidas entre 1.500-3.000 metros, los disturbios del mal de los globos se inician cuando la presión es sólo de 358 a 316 mmtr. de Hg. (6-7 mil metros). Difieren, en cambio, algo los síntomas que presentan los pilotos de aeroplanos, lo que se comprende si se tiene en cuenta que la característica de estos aparatos es la gran velocidad en la ascensión y el descenso extraordinariamente rápido, vertiginoso. Al ascender se presenta aceleración cardíaca, hipoacuasia (a 1.200 mtrs.), zumbido de oídos (a 1.800), cefalea (a 1.500), etc.; pero estos fenómenos aparecen más precozmente en los individuos que no están habituados a llegar a estas altitudes. Durante el descenso, y al aterrizar, el piloto experimenta enrojecimiento y sensación de calor en el rostro, cefalalgia, marcada tendencia al sueño y reacciones vaso-motoras con hipertensión (René Cruchet y René Moulinier). La causa de que el mal de las montañas sobrevenga a altitudes menos elevadas que los accidentes aeronáuticos, depende con toda seguridad del enérgico trabajo muscular realizado en el primero de los casos citados, pues el consumo más activo de oxígeno y la formación, también más activa, de productos de desecho, como consecuencia del mayor trabajo de los músculos, contribuyen, sin duda, a la aparición precoz de los accidentes.

La disminución de la tensión del oxígeno se ha considerado por la generalidad de los autores como la causa real de los accidentes sobrevenidos en la altitud, aunque no parece dudosa la intervención de otros factores secundarios, tales como el frío, el estado eléctrico de la atmósfera y la carga de ésta en emanaciones radiactivas, pues, según Saake, el mal de las montañas, que sobreviene especialmente cuando el cielo está despejado, estaría en dependencia causal con las emanaciones de los cuerpos radioactivos. Según los experimentos de Fränkel y Geppert realizados en perros, el O de la sangre no disminuye cuando el animal está sometido a una presión de 410 mmtrs. de Hg; pero se observa, en cambio, ligera disminución del mismo cuando la presión desciende a 365 mmtrs., decremento que se acentúa de manera notable si el descenso barométrico llega a 300 mmtrs. En opinión de Krœnecker, la disnea que sobreviene en la altitud estaría bajo la dependencia de alteraciones mecánicas de la circulación pulmonar, y no del déficit de oxígeno, pues, según él, también presentan disnea los animales que viven en una atmósfera de O puro cuya presión total sea inferior a una atmósfera, aunque la tensión parcial se conserve relativamente elevada. Bayeux ha visto que en los cobayos y conejos sometidos a una subpresión sostenida se desarrolla un estado hipertrófico de las paredes de los alvéolos pulmonares, cuyo resultado es la disminución de calibre de la cavidad alveolar y el aplastamiento de los capilares. Quizá sean estas modificaciones de la circulación capilar del pulmón, la causa de que sufra aumento de tamaño el ventrículo derecho, aumento que Heger observó en los animales que viven en lugares elevados.

El éxito letal que acaece en los casos de descenso considerable de la presión atmosférica, tal como ha ocurrido en algunas desgraciadas ascensiones aerostáticas, es consecuencia del déficit de la tensión parcial del O; pero también sobreviene la muerte cuando, a pesar de conservarse intacta la presión total de la atmósfera, disminuye la tensión parcial del oxígeno por debajo de cierto límite (P. Bert), como ocurre, v. gr., en locales confinados, en cuyo caso sobreviene el éxito letal cuando la cantidad de $CO_2$ acumulado en la atmósfera y en la sangre no ha alcanzado todavía la cifra fijada por la observación para provocar la muerte.

Por oposición a la doctrina clásica que trata de explicar los accidentes del mal de las montañas como resultado de la disminución del oxígeno de la sangre (anoxihemia), Mosso ha sostenido, basándose en una serie de experimentos delicados, que la génesis de tales disturbios está relacionada con el descenso del contenido de la sangre en anhídrido carbónico, el cual desempeña, según es sabido, el papel de un estímulo químico del centro respiratorio. El hecho de que se soporte mejor la estancia en aire enrarecido cuando se adiciona a éste cierta cantidad de $CO_2$ (Zunz), y además, el hecho de que sea posible soportar una presión de 122 mmtrs. de Hg —equivalente a una altura de 14.582 metros— en una mezcla de O y $CO_2$ (Aggazzotti), deponen en favor de la teoría de la acapnia estatuída por Mosso.

Ya se ha dicho en páginas anteriores que el aumento de la excreción de aminoácidos constituye uno de los fenómenos reveladores de las modificaciones que experimentan los procesos nutritivos en la altitud. Señalemos que Barcroft encontró un estado de acidosis, y Moog, cierto grado de retención nitrogenada. Debe de considerarse como signo indicador del déficit que experimentan las reacciones de oxidación en el cuerpo, la aparición de glucosa y de ácido láctico en la orina; en efecto, los perros forzados a vivir en una atmósfera que contenga sólo 5,25 % de oxígeno, eliminan grandes cantidades de ácido láctico, y la excreción de este cuerpo puede alcanzar la cifra de 3,68 grs. por día, cuando el contenido del aire en oxígeno desciende a 3 por 100. Según recientes investigaciones de Hurtado, el metabolismo de fondo se mantiene normal en los sujetos adaptados y aclimatados a las grandes alturas, en tanto que en las formas graves del mal de las montañas está aumentado.

De investigaciones llevadas a cabo modernamente por Ferraloro, resulta que en el Col d' Olen, a 2.900 mtr. de altura, aumenta el contenido de azúcar en la sangre y acrece la tolerancia para la glucosa. Las curvas de glucemia provocada con ingestión de glucosa, cursan paralelamente en el llano y en la altitud, con la diferencia de que aquí es más elevado el punto de partida de la curva, según lo dicho anteriormente. Marañón descubrió hiperglucemia en los pilotos-aviadores, cosa que hay que atribuir, por lo menos en parte, al estado emocional de los sujetos.

De experimentos llevados a cabo por Zuntz en la cámara pneumática, resulta que el cambio gaseoso respiratorio permanece normal aunque la presión del aire descienda a 448 mmtrs. de Hg, descenso barométrico que corresponde a una altura de 4.500 mtrs.:

| Contenido del aire en oxígeno (en t %) | Presión en milímetros de Hg. | Oxígeno consumido por minuto (en c. c.) | $CO_2$ eliminado por minuto (en c. c.) |
|---|---|---|---|
| 21 | 758 | 231,25 | 200,15 |
| 12 | 448 | 238,70 | 213,10 |

De los datos consignados en la tabla adjunta, resulta que el consumo de oxíge-

no aumenta en la altitud, y tanto más, cuanto mayor es la altura. Las variaciones en el consumo de O están expresadas en t °/o del consumo normal:

| Autores | Altura sobre el n. del mar, en mtr. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 2.130 | 2.900 | 3.600 | 4.560 |
| N. Zuntz | ± 0 | ± 0 | +11,9 a +42,8 | |
| L. Zuntz | | + 25 | + 16,15 | + 80,0 |
| Kolmer | + 4,8 | | | + 17,3 |
| A. Loewy | + 0,2 | + 9,0 | + 6,3 | + 29,1 |

A medida que aumenta la altura sobre el nivel del mar disminuye la presión del oxígeno del aire contenido en los alvéolos pulmonares y, al mismo tiempo, decrece la cantidad de oxígeno fijada por la hemoglobina que circula en la red capilar del pulmón. Partiendo del cálculo de que en la sangre normal sólo está saturada de oxígeno el 89 °/o de la hemoglobina, Düring y Zuntz han calculado el grado de saturación a diferentes alturas y en diferentes condiciones de trabajo por parte del organismo:

| | Presión del $O_2$ en el aire alveolar (en mmtrs. de Hg.) | Grado de saturación de la hemoglobina (en t °/o) |
|---|---|---|
| En Berlín | 103 — 113 | 80,5 — 81,9 |
| En Monte Rosa | 53,2 — 57 | 68 — 69,5 |
| | 48,3 | 65,9 |

Loewy y Zuntz hallan, con una tensión del $O_2$ intra-alveolar de 31,8 mmtrs., 56 °/o de hemoglobina saturada, y por otra parte, Boycott y Haldane han visto decrecer la presión del oxígeno alveolar a 30 mmtrs. en autoexperimentos realizados en la cámara pneumática a una presión de 356 mmtrs., correspondiente a una altura de 6.000 mtrs. Cuando la presión alveolar del $O_2$ alcanza la última cifra indicada, aparecen cianosis, vértigos, debilidad general, cefalalgia, aumento de la frecuencia respiratoria y pérdida del conocimiento.

Según Jacobi, las modificaciones sanguíneas, respiratorias, cardiovasculares y nerviosas que se observan en la altitud, serían referibles a alteraciones en la repartición sanguínea, dependientes de la influencia puramente mecánica representada por el descenso de la carga atmosférica, y no tendrían nada que ver con la disminución de la tensión parcial del oxígeno. En la altitud, el sistema venoso está sobrelleno de sangre, y las arterias, semivacías.

En la acción del **clima de altitud** sobre el organismo, hay que tener en cuenta, además de las condiciones enunciadas, otros factores, tales como la pureza y sequedad del ambiente, el frío, la radiactividad, la radiación solar más intensa, etc. Cuando se trata de explicar la influencia beneficiosa que el clima de altitud reporta a algunos enfermos, hay que contar también con la intervención de otros factores, v. gr., el descanso, la tranquilidad de espíritu y la sugestión.

En tanto la breve permanencia del hombre en atmósferas sometidas a gran presión no acarrea cambio alguno en el número de glóbulos rojos ni en la cantidad de hemoglobina, la estancia prolongada en las mismas provoca disminución del número de eritrocitos y descenso de la cifra hemoglobínica, conforme ha demostrado Bornstein en los trabajadores del túnel subfluvial de Hamburgo construído por debajo del lecho del Elba. El incremento del contenido gaseoso de la sangre, la disminución del número de movimientos respiratorios, la disminución de la frecuencia del pulso, la palidez de la piel y la depresión de la membrana del tambor (hay trastornos

auditivos subjetivos) —fenómeno este último que persiste en tanto no se equilibra la presión intratimpánica con la del ambiente, lo que ocurre al practicar los primeros movimientos de deglución—, constituyen otros tantos fenómenos relacionados con la permanencia en atmósferas comprimidas. Cuando la sobrepresión es moderada no experimenta variación alguna el consumo de oxígeno; pero en los animales sometidos a presiones muy elevadas, entre 3 y 18 atmósferas, disminuyen las combustiones (Hill y Macleod). Pero el verdadero peligro de estas presiones elevadas radica principalmente en la descompresión subsiguiente, cuando se realiza ésta con excesiva rapidez. En los casos leves, los accidentes de la descompresión se manifiestan por dolores en los miembros y por un estado como de embriaguez; pero en casos graves pueden sobrevenir pérdida del conocimiento, fenómenos convulsivos, y sobre todo, parálisis motoras (frecuentemente paraplegias) y sensoriales (ceguera). Los trastornos señalados pueden regresar al cabo de minutos, horas o días de instalarse; pero, en ocasiones, quedan parálisis duraderas, cuya causa está en la aparición de focos necróticos en los centros nerviosos. La terminación mortal ocurre en algunos casos.

Los accidentes de la descompresión brusca son debidos al desprendimiento de burbujas gaseosas en la sangre, especialmente de burbujas de nitrógeno (v. Schrötter). Bajo la influencia de presiones elevadas aumenta el contenido gaseoso de la sangre, en tal forma que, según Bohr, 100 c. c. de sangre disuelven 0,87 c. c. de N por atmósfera de presión; y según cálculos de Plesch, la cantidad de nitrógeno absorbido por un individuo de 60 kilogramos de peso sometido a una presión de 3 atmósferas, es superior a 2.400 c. c., al paso que el mismo sujeto no absorbería más de 600 c. c. a la presión ordinaria. Si ahora, en estas condiciones, sobreviene una descompresión rápida, quedará en libertad, bajo forma de burbujas, una parte de los gases disueltos, de manera análoga a lo que ocurre cuando se descorcha una botella de agua gaseada. Las burbujas que se forman en estas condiciones son causa de atascos embólicos y de desgarros capilares, que dan lugar a la aparición de focos necróticos y hemorrágicos en diferentes órganos, pero, sobre todo, en la médula y en el encéfalo. Como de los materiales componentes del organismo, son las grasas las que poseen mayor coeficiente de absorción respecto del nitrógeno, así se explica que sean más frecuentes los accidentes de la descompresión en aquellos individuos que tienen gran cantidad de reservas grasientas, es decir, en los obesos. Sin embargo, también desempeña papel no despreciable en la aparición de los accidentes de la descompresión, el estado de los vasos y las condiciones circulatorias del sujeto.

La oligocitemia observada en las condiciones dichas también puede obtenerse experimentalmente aumentando la presión parcial del O (Regnard). Si se comparan ahora los fenómenos sobrevenidos durante la permanencia en la altitud y los que se obtienen en individuos sometidos a presiones elevadas, es fácil hacerse cargo de la oposición que existe entre unos y otros:

| Presión disminuída | Presión aumentada |
|---|---|
| Aumento del número de glóbulos rojos. | Disminución del número de glóbulos rojos. |
| Aumento de la cantidad de hemoglobina. | Descenso de la cifra hemoglobínica. |
| Aumento de la frecuencia respiratoria. Espiración fácil e inspiración difícil. | Disminución de la frecuencia de la respiración. Inspiración fácil y espiración dificultada. |
| Aumento del número de pulsaciones. | Disminución del número de pulsaciones. |
| Disminución del contenido gaseoso de la sangre. | Aumento del contenido gaseoso de la sangre. |
| Turgencia de los vasos de la piel, con enrojecimiento y lividez. | Vacuidad de la red vascular superficial, con palidez. |
| Abombamiento de la membrana de la caja del tambor. | Depresión de la membrana timpánica. |
| Distensión de los gases contenidos en el tracto intestinal. | Reducción, por compresión externa, de la masa gaseosa visceral. |
| Aumento del consumo de O. | Disminución de las combustiones. |

En una atmósfera de oxígeno comprimido a 5 o 6 atmósferas, presentan los perros fenómenos convulsivos generales (convulsiones tónicas y clónicas), lo que prueba que el oxígeno obra como un verdadero veneno del sistema nervioso; al mismo tiempo, disminuye el cambio gaseoso y desciende la temperatura del cuerpo (P. Bert). La muerte sobreviene ordinariamente cuando la sangre contiene alrededor de 25 % de oxígeno, es decir, 15-17 c. c. más que en condiciones normales.

---

## Excitantes térmicos

En los animales homeotermos la constancia de la temperatura corporal está asegurada gracias al funcionamiento de mecanismos termo-reguladores especiales. Al descender la temperatura ambiente disminuyen, por lo pronto, las pérdidas de calórico del cuerpo, a causa sobre todo del estrechamiento de los vasos del tegumento; pero, al mismo tiempo, y sólo en caso de necesidad, aumenta la producción de calorías, como resultado de una mayor actividad de los procesos catabólicos (reflejo muscular-térmico de Rubner). Por el contrario, si la temperatura exterior aumenta, entonces se exageran las pérdidas de calórico, a causa principalmente de la dilatación de los vasos cutáneos y de la más rápida evaporación de agua a nivel de la piel y de los pulmones; y sólo en el caso de que resulte insuficiente este mecanismo regulador, disminuye la producción de calórico en el interior del cuerpo, a causa de la restricción que experimentan los procesos desintegrativos del protoplasma. Gracias a este doble mecanismo regulador, es decir, gracias a la termo-regulación física —aumento o disminución de las pérdidas de calórico— y a la regulación química —aumento o disminución de la producción de

calorías—, el animal de sangre caliente logra mantener constante la temperatura de su propio cuerpo a pesar de las variaciones térmicas, a veces extremadamente acentuadas, del medio exterior. Se comprende, en vista de esto, que cuando los mecanismos reguladores dichos no lleguen a producir el efecto útil deseado, lo que ocurre siempre que la temperatura ambiente es anormalmente alta o excesivamente baja, el organismo no podrá ya mantener invariable la temperatura de su propio cuerpo, que se elevará por encima del límite fisiológico o descenderá bajo el nivel normal, según sea anormalmente alta o baja, respectivamente, la temperatura ambiente.

Por oposición a lo que se observa en los animales homeotermos, en los animales poiquilotermos la temperatura de su cuerpo corre parejas con la del ambiente. La marmota, animal invernante, queda sumida en sueño profundo cuando la temperatura es de 1, 6°, y a temperaturas más altas, a 18°, está simplemente amodorrada. Durante el sueño invernal, los cambios materiales se reducen al mínimum, disminuyen las actividades fisiológicas del animal y, al mismo tiempo, pueden demostrarse cambios estructurales a nivel de diferentes órganos. En el riñón de la marmota dormida, los tubos renales están retraídos, con las paredes semiadosadas, y sus células contienen abundantes granulaciones; al paso que en el animal despierto los tubuli están dilatados y sus células poseen un protoplasma filamentoso (A. y R. Monti). Por lo que respecta a la disposición del aparato neurofibrilar de las células nerviosas, Tello ha observado, en el lagarto, que las espesas fibrillas de los elementos medulares son sustituídas por una red muy tupida de finas fibrillas cuando se eleva la temperatura del animal.

| Reacciones despertadas por las bajas temperaturas | Reacciones provocadas por temperaturas elevadas |
|---|---|
| Estrechamiento de los vasos de la piel. | Dilatación de los vasos cutáneos. |
| Disminución de la frecuencia de los latidos cardíacos. | Aumento de la frecuencia del pulso. |
| Disminución del número de respiraciones. | Aumento de la frecuencia respiratoria. |
| Aumento de la producción de calórico, en parte, debido a contracciones musculares (escalofrío, tendencia a la actividad muscular), y en parte, a la exaltación de los procesos catabólicos del músculo, sin que se produzcan contracciones visibles (reflejo muscular-térmico de Rubner). Aumento del apetito, y en consecuencia, mayor ingreso de materiales alimenticios. | Disminución de la producción de calórico. Tendencia a la quietud. Disminución del ingreso de alimentos, por rebajamiento del apetito. |
| Espesamiento del pelaje (en algunos animales). En el hombre, empleo de recursos artificiales adecuados (calefacción, vestidos de abrigo). | Reducción del espesor del pelaje, durante el estío. En el hombre, empleo de recursos refrigerantes (vestidos especiales, corrientes de aire, etc.). |

Para más amplios informes acerca de la regulación del calórico, y sobre todo, de los centros y vías neurales termo-reguladores, véase el capítulo dedicado al estudio de la Fiebre.

Cuando el organismo se encuentra en un ambiente cuya temperatura es muy elevada, se desarrolla un complejo sintomático que se manifiesta, aparte la elevación de la temperatura corporal (hipertermia), por la presencia de otros síntomas, tales como aceleración de la frecuencia respiratoria (polipnea térmica, debida a la excitación del centro respiratorio por la sangre sobrecalentada) y del pulso (taqui-

cardia), disminución del recambio gaseoso, postración, fenómenos convulsivos, pérdida del conocimiento, y finalmente, la muerte. Con temperaturas exteriores comprendidas entre 35° y 43°, Obernier ha visto sobrevenir la muerte en perros y conejos al cabo de pocas horas, con temperaturas rectales de 43-45° y 42-45°, respectivamente; también ocurre el éxito letal al cabo de una a tres horas, con temperaturas rectales elevadas —de 45,8° en el conejo, y de 43,7-43,5° en el cobayo—, cuando los animales están bajo la influencia de temperaturas solares comprendidas entre 30-35° y 37-39°, respectivamente (Jakubasch y otros); mas si el calentamiento artificial no llega a provocar la muerte, entonces se observa, pasado día y medio a dos días, degeneración grasienta en diferentes órganos, en el corazón, riñones e hígado, según Litten. Ziegler también encontró en degeneración grasienta y parenquimatosa los órganos de conejos calentados artificialmente; pero Naunyn no logró observar fenómenos degenerativos en conejos sometidos al calentamiento artificial durante trece días, cuya temperatura rectal era de 41,3°. Parecidos fenómenos —hipertermia, aumento de la frecuencia respiratoria y del pulso, enrojecimiento de la piel, sudoración profusa, cefalalgia, postración, vértigos, pérdida del conocimiento— se observan en la **hipertermia experimental** en el hombre. En un espacio seco a 60-75°, la temperatura axilar asciende pronto a 39,6°; pero es indudable que el hombre puede resistir temperaturas mucho más altas, hasta de 132° (Blagden), a condición de que el ambiente esté seco y de que permanezca en él muy pocos minutos. La resistencia del organismo al calentamiento no sólo depende de condiciones internas, de su capacidad de adaptación, sino también de condiciones externas determinadas, p. ej., del grado de humedad de la atmósfera y del grado de ventilación.

En lo tocante a las causas de la muerte en la hipertermia experimental, se han emitido diferentes hipótesis. Se han considerado como causas directas de la muerte en la hipertermia: la parálisis del sistema nervioso central, a consecuencia del sobrecalentamiento (Laveran y Regnard); las alteraciones de los cambios respiratorios, dependientes de disturbios sanguíneos (Litten); y las anomalías de los procesos nutritivos, con formación de materiales tóxicos (Scagliosi y otros). En cambio, no cuenta ya con prosélitos la antigua opinión que atribuía el éxito letal a la coagulación de la miosina, y por tanto, a la rigidez térmica del músculo cardíaco (Cl. Bernard).

En los mamíferos, la muerte sobreviene antes de que la temperatura del cuerpo alcance la cifra a que se coagula la miosina (49-50°). Sin embargo, como el corazón de los mamíferos deja de latir a 44,5-45° (Applegarth), y como, de otra parte, la muerte acaece cuando aumenta 6-8° la temperatura del cuerpo, se ha pensado en atribuir el éxito letal a alteraciones de las células ganglionares cardíacas o a alteraciones del miocardio, pero no a la coagulación de su substancia. Según experimentos de Carvallo, Athanasiu y Richet, los animales no sucumben aunque la temperatura del ventrículo ascienda a 60°, lo que se logra inyectando por las venas yugular y pulmonares suero fisiológico calentado a 80-92°. Es de presumir, no obstante, que la temperatura del músculo cardíaco no llegue a alcanzar la cifra termométrica del contenido del ventrículo.

Es muy interesante el hecho, descubierto por Murphy y Sturm, de que bajo la influencia del calor seco aumenta considerablemente el número de linfocitos, de tal suerte que al cabo de un par de semanas de someter los animales (cobayos) a una temperatura de 55°, durante cinco minutos al día, aumenta en un 200-300 por 100 el número de linfocitos. Esta hiperproducción de linfocitos depende de la activa reacción de los centros germinativos del bazo y de los ganglios linfáticos, para reponer las células destruídas por el calentamiento (Nakahara).

En Patología humana se observa a veces el **golpe de calor** o ataque de calor, que debe de considerarse fundamentalmente como una forma de hipertermia. El golpe de calor cursa con una sintomatología general más o menos grave, consistente en sudoración, cefalalgia, vértigos, hipertermia, fenómenos convulsivos, obnubilación de la conciencia, etc. Este cuadro se desarrolla siempre que la temperatura ambiente es suficientemente alta, ya dependa esta elevación de la fuerte irradiación solar en días calurosos o de la proximidad de focos térmicos artificiales, como ocurre, p. ej., en las fábricas de fundición. Ya con temperaturas relativamente bajas, de 25°, y, con mayor motivo, con temperaturas más elevadas, estallan a veces verdaderas epidemias de siriasis, como las ocurridas en Buenos Aires, con temperatura de 39,8°, y en New York, con una temperatura ambiente de 36,5°, y ambas con tiempo húmedo. En estas condiciones —temperatura elevada y atmósfera húmeda— se restringe mucho y hasta cesa la eliminación de agua por vía pulmonar (de Grandis); y si la temperatura ambiente es igual a la del cuerpo, entonces éste ya no puede perder ningún calórico. Si la temperatura del aire es superior a la temperatura inicial del organismo, y si, al mismo tiempo, está saturada la atmósfera de vapor de agua, entonces el aire todavía cede calor al cuerpo, al condensarse el agua en las vías respiratorias más frías.

La gravedad del golpe de calor, es muy variable. Lambert distingue los tres grados siguientes:

1. Agotamiento, con cefalalgia, dolores en las piernas, pulso moderadamente frecuente y temperatura variable (37,4° a 40,5°). En ocasiones puede demostrarse temperatura subnormal.

2. Forma asfíctica, con disnea, pulso frecuente, temperatura alta, o, por el contrario, disminuída, y obnubilación de la conciencia.

3. Forma hiperpirética, que evoluciona con temperaturas muy elevadas, hasta de 45°.

En casos leves y de mediana intensidad, el individuo suele reponerse por completo, pero en otros casos pueden quedar disturbios psíquicos más o menos acentuados (psicosis postsiriásica). En individuos que sucumben en la fase aguda del golpe de calor, la autopsia demuestra estado hiperhémico del encéfalo.

En los niños de pecho, los accidentes causados por el calor pueden adoptar una de estas tres modalidades clínicas:

1. Palidez brusca, soñolencia, disnea y elevación térmica (hasta 42°). No hay trastornos digestivos.

2. Agitación (a veces convulsiones), elevación térmica, piel quemante, etc. No existen, por lo general, perturbaciones digestivas.

3. El mismo cuadro que sub 2, pero hay, al mismo tiempo, vómitos y diarrea.

Desde el punto de vista anátomo-patológico, se observan en todas estas formas lesiones del sistema nervioso (hiperhemia cerebral y meníngea, edema de la pía, aumento de líquido céfalo-raquídeo) con integridad de los demás órganos (Lesage). Según los trabajos experimentales de Schreibert y Dorlencourt realizados en perros recién nacidos, estas tres formas clínicas descritas por Lesage pueden ser provocadas por la influencia exclusiva del calor. Por lo que atañe a las causas de la muerte, remitimos al lector a lo dicho a propósito de la hipertermia experimental.

En la llamada fiebre de aclimatación de los países tropicales, que se observa en aquellos individuos que emigran de un país frío o templado a zonas cálidas, se trata, en parte, de fenómenos de «hipertermia de aclimatación», asimilables a los anteriormente descritos. Debe de advertirse, sin embargo, que muchos de los casos diagnosticados como fiebre de aclimatación son, con toda seguridad, fiebres de naturaleza infecciosa, relacionadas con infecciones intestinales o de otra localización.

En la **insolación** se trata de fenómenos despertados por la acción del calor radiante del sol actuando localmente sobre la cabeza. Sobrevienen en estos casos cefalalgia, disturbios psíquicos, convulsiones, somnolencia, estado comatoso, etc.; la temperatura corporal no se eleva (a veces, sin embargo, puede observarse hipertermia), y, en los casos desgraciados, la autopsia demuestra hiperhemia del encéfalo y, ocasionalmente, trasudado meníngeo. Mediante la aplicación local de calor sobre la cabeza de animales, haciendo circular agua caliente por tubos de goma, Vallin ha obtenido fenómenos afines a los de la insolación, con ascenso de la temperatura general. Colocándose en iguales condiciones experimentales, Wood ha observado fenómenos parecidos (frecuencia respiratoria y del pulso, convulsiones), pero que no iban acompañados de ascenso térmico.

No es seguro que los fenómenos de insolación estén bajo la dependencia exclusiva de las radiaciones caloríficas. Basándose en los resultados de experimentos practicados con fragmentos de cráneos humanos, sostiene Puntoni que las radiaciones violetas y ultravioletas son las que, atravesando la bóveda craneana, van a obrar sobre el sistema nervioso y sus cubiertas. Exponiendo ratas blancas a la acción de las radiaciones de una lámpara de cuarzo y vapores de mercurio, foco que suministra gran cantidad de rayos violeta y ultravioleta, se observan síntomas afines a los de la insolación, al paso que no se producen estos efectos cuando se exponen los animales a la acción de los rayos rojo-amarillos, empleando como foco barras metálicas calentadas al rojo-blanco (Puntoni).

La hipótesis, admitida por algunos autores, de que el golpe de sol está en relación con una hipoplasia congénita de las cápsulas suprarrenales, no es admisible, pues los conejos a los que se extirpa una de las cápsulas resisten lo mismo que los testigos a la influencia del sol (Venulet).

Los **efectos locales** del calor sobre el organismo —dependientes la mayoría de las veces del contacto de cuerpos muy calientes (sólidos, líquidos o gases calientes), y más raramente, de la influencia del calor radiante—, se designan con el nombre genérico de **quemaduras.** Desde el punto de vista anatómico, se acostumbra a distinguir:

1. Quemaduras de primer grado, caracterizadas por simple enrojecimiento de la piel (eritema) a nivel de la zona quemada.

2. Quemaduras de segundo grado. Hay formación de vesículas repletas de serosidad (flictenas).

3. Quemaduras de tercer grado, con mortificación más o menos profunda de los tejidos.

Aparte la duración del contacto del cuerpo quemante, el grado de la quemadura depende de la temperatura del mismo, según demostró experimentalmente Cohnheim. Debe de advertirse expresamente que, en términos generales, la gravedad de una quemadura no depende tanto del grado de ésta, como de su extensión.

La oreja del conejo se necrosa cuando la temperatura del agua es de 56-60°; a temperaturas más bajas, comprendidas entre 50 y 52°, aparecen flictenas e infiltración edematosa; y a temperaturas todavía inferiores (42 y 44°), se observa tan sólo enrojecimiento (Cohnheim). Es interesante el hecho de que, calentando durante muchos días a 50° C la oreja del conejo, se produce espesamiento de la capa epidérmica, y que, pasado cierto tiempo, se detienen los fenómenos hiperplásticos, a pesar de continuar la acción de aquellas temperaturas (Fürst).

Especialmente cuando se trata de quemaduras que comprometen gran extensión de la piel, se presenta un conjunto de fenómenos reaccionales que mencionaremos brevemente. Por parte de la sangre, se demuestra aumento de la concentración de la misma (Tappeiner, Schlessinger y Hock) y, en consecuencia, aumento, a veces notable, del número de eritrocitos (Tappeiner). También aumenta la destrucción de corpúsculos rojos (Wertheim) bajo la influencia directa del calor, y disminuye el contenido gaseoso de la sangre. En cambio, no está demostrado en forma segura que en la sangre de cobayos quemados aparezcan auto-, iso- y héterolisinas, conforme afirmó Dietrich, pues los experimentos de comprobación realizados por Burkhardt, Dœring y otros, dieron resultados completamente negativos. Por parte del aparato urinario puede descubrirse hemoglobinuria y metahemoglobinuria. Entre las alteraciones del sistema nervioso figuran fenómenos depresivos (soñolencia, coma) o irritativos (convulsiones, delirio), y en la necropsia se encuentran con frecuencia lesiones de las neuronas sensitivas periféricas correspondientes a la zona quemada (Righetti).

Se han señalado también alteraciones de los elementos de la substancia gris y de los cordones posteriores de la médula (Parascandolo), de las células ganglionares del cerebro y de las células de Purkinje del cerebelo (Scagliosi), lesiones que han sido atribuídas a la acción de un veneno que se forma en el organismo del quemado, veneno que ejercería acción nociva sobre los citados elementos nerviosos.

También se observan con bastante frecuencia lesiones intestinales y gástricas (equímosis, ulceraciones), lesiones que Pfeiffer ha podido reproducir experimentalmente en el conejo y que están probablemente en relación con los trombos que se forman en los vasos de la zona quemada. Entre los disturbios observados en los quemados figuran también descenso térmico, respiración superficial, lentitud y pequeñez del pulso, que puede llegar a hacerse impalpable, e hipotonia vascular.

La muerte precoz que sobreviene en algunos quemados debe de

atribuirse a una forma de «choque» relacionado con la irritación de las terminaciones nerviosas del tegumento, y probablemente, con una brusca caída refleja del tono vascular (Sonnenburg); mas en casos graves, cuando el sujeto no sucumbe a consecuencia del choque, la muerte tarda más o menos tiempo en ocurrir —pocas horas, un día o más—, y con tanta mayor rapidez, cuanto mayor haya sido la superficie quemada. Se admite generalmente que la muerte tardía en los quemados es debida a un autoenvenenamiento. Los productos causantes de la intoxicación, productos que se originarían a nivel de la zona lesionada, estarían representados por «substancias empireumáticas», entre ellas, por la piridina. Reiss, que fué el primero en emitir esta opinión, ha logrado provocar la muerte de ratones inyectándoles pequeñas cantidades de orina de quemados, y Kijanitzin encontró en la orina de estos individuos una ptomaína afín de la peptotoxina de Brieger. Por otra parte, como la implantación de trozos de piel quemada en la cavidad peritoneal de cobayos, va seguida de fenómenos morbosos y hasta de la muerte de los animales (Weindenfeld), hay que admitir, en vista de esto, que los productos tóxicos causantes de la muerte se forman en la misma zona quemada. H. Pfeiffer atribuye el éxito letal que sobreviene en los quemados, a un autoenvenenamiento debido a productos de descomposición de la albúmina necrotizada, productos que ya se forman en condiciones normales, pero en mucha mayor cantidad en los quemados. A esta forma de autointoxicación, relacionada con fenómenos de insuficiencia renal secundaria, la designa Pfeiffer con el calificativo de uremia por sobreproducción de venenos.

Parece que en la aparición del cuadro tóxico de los quemados, desempeñan cierto papel substancias afines de la guanidina. Según los minuciosos trabajos de Heyde y Vogt, la orina de los quemados, y también, aunque en menor escala, la orina normal, contiene una substancia capaz de provocar en los animales un cuadro sintomático especial, que se manifiesta por intranquilidad motora, calambres, disnea intensa, prurito, emisión de orina y de heces, etc. Además, como la implantación de material muscular quemado va seguida de síntomas ostensibles cuando, al cabo de cierto tiempo, se reinyecta el antígeno; y como, de otra parte, las albúminas modificadas procedentes de la zona quemada se comportan como albúminas extrañas al ingresar en el torrente circulatorio, se comprende que pueda considerarse el envenenamiento de los quemados como un caso particular de las reacciones anafilácticas (Heyde y Vogt). Del hecho que las cápsulas suprarrenales se encuentran alteradas (hiperhemia, infartos hemorrágicos) en casos de quemadura, se ha pretendido atribuir la muerte a un estado de insuficiencia supracapsular total (Koliko).

El complejo sintomático de la **hipotermia experimental** en los animales, se traduce por los fenómenos siguientes: disminución de la frecuencia del pulso, enrarecimiento de los movimientos respiratorios (precedido generalmente de una fase de aceleración), hipotonia vascular, postración, descenso de la temperatura y, en casos graves, muerte del animal. El enfriamiento intenso y brusco del conejo provoca temblor y, en algunos casos, diarrea transitoria; pasadas 24-48 horas se eleva la temperatura un grado o más (el mismo efecto térmico consecutivo al descenso se observa inyectando agua helada en las venas), y aparece al mismo tiempo albuminuria. Acerca

del límite inferior de la temperatura orgánica compatible con la vida, oscila entre 18° y 20° para los animales de sangre caliente.

Hay grandes diferencias por lo que respecta a la resistencia individual contra el enfriamiento. La gran extensión de la superficie de la piel en relación con la masa del cuerpo (esto es lo que ocurre en los niños y en los animales de pequeña talla), el ayuno, la ingestión de alcohol, la fatiga, etc., figuran entre los factores coercitivos de la resistencia contra el frío; pero se comprende que en todos los casos en que el hombre se halle sometido a temperaturas suficientemente bajas, se desarrollará el cuadro de la hipotermia accidental, que se traduce por descenso térmico (a 24°I, en un caso observado por Reincke), escalofríos, debilidad general con impotencia motora, retardo respiratorio y cardíaco y pérdida del conocimiento. La muerte que sobreviene bruscamente en algunos casos de enfriamiento repentino, como ocurre cuando se sumerge un cobayo en agua muy fría, o cuando un individuo cae en el agua helada de un estanque o del mar, es imputable a un verdadero choque despertado por la excitación de las terminaciones nerviosas periféricas, que conduce a la parálisis refleja cardio-respiratoria. En el organismo yerto de frío, la muerte ocurriría por parálisis cardíaca (Ansiaux, Richet y Rondeau).

Cuando entra en juego la regulación química (véase antes) aumenta la eliminación de $CO_2$ (Voit), como efecto del aumento de las oxidaciones intraorgánicas; pero si, a pesar de todo, la temperatura del cuerpo desciende mucho por debajo de los límites fisiológicos —por debajo de 26°—, entonces disminuye la formación de anhídrido carbónico. Basta ya un baño o una ducha a 15°, de una duración de 3,5 a 5 minutos, para que aumenten la absorción de O y la eliminación de $CO_2$; este aumento del cambio gaseoso persiste hasta hora y media después del baño, y debe de considerarse como expresión de una mayor actividad de los procesos nutritivos, despertada por vía refleja (Rubner). El incremento que experimenta la eliminación de $NH_3$ después de baños fríos, sin que aumente simultáneamente la cifra de N total, se ha considerado como expresión de un estado de acidosis (Schilling).

En las ranas enfriadas aumenta considerablemente la excitabilidad refleja (Biedermann), y lo mismo ocurre en los animales de sangre caliente (en el perro) cuando se les enfría hasta que su temperatura sea de 23° (Quinquaud). Los fenómenos convulsivos que a veces se presentan en el hombre yerto de frío, estarían, según esto, en relación con el aumento de la excitabilidad refleja.

En la génesis de multitud de enfermedades juega el enfriamiento un papel etiológico importante. En el grupo de las **enfermedades a frigore** figuran, entre otras, la hemoglobinuria paroxística esencial, ciertas formas de diarrea, la parálisis facial reumática, determinados procesos catarrales de las vías respiratorias (coriza, laringitis, bronquitis) y algunas formas de nefritis, sobre todo, la nefritis acuta a frigore descrita por Gehrmann. También intervienen los enfriamientos en la aparición de la pneumonía fibrinosa y de algunas pleuresías (pleuresía a frigore, de naturaleza tuberculosa casi siempre) y en la determinación del reumatismo articular y muscular; pero, especialmente en estos casos, desempeña el enfriamiento el papel de simple causa coadyuvante u ocasional.

No hay duda de que en la mayoría de los casos enumerados hay que hacer intervenir en la génesis del proceso morboso los distur-

bios vasomotores despertados por la acción de las bajas temperaturas sobre las terminaciones nerviosas del tegumento. Schüller ha demostrado que la refrigeración del vientre en el conejo va acompañada de dilatación de los vasos de la piamadre, y Fredericq ha hecho la observación de que el enfriamiento de la piel del cráneo va seguido de constricción vascular meníngea (en el perro). También se provoca vaso-constricción en el territorio renal mediante aplicaciones frías sobre la piel (Wertheimer). Se comprende, por tanto, que estas acciones vasomotoras de carácter reflejo que se producen a nivel de diferentes órganos, puedan determinar trastornos funcionales variados; pero es, no obstante, de toda evidencia que en las enfermedades infecciosas a frigore, p. ej., en la pulmonía, los disturbios vasomotores dichos actúan como simples factores predisponentes, favoreciendo la implantación y el desarrollo de los gérmenes patógenos. Experimentalmente se ha demostrado que los animales enfriados son más sensibles a la inoculación de ciertos gérmenes (Lode), hecho que debe de atribuirse a la depresión de los mecanismos defensivos del cuerpo.

La acción **local** del frío sobre la piel determina vaso-constricción, y en consecuencia, palidez de la zona tegumentaria correspondiente. Si persiste la influencia del frío, entonces los vasos se dilatan (dilatación paralítica) y la piel se enrojece; pero como, al mismo tiempo, se retarda la circulación en los vasos, con lo cual la sangre se descarga de su O, la piel se torna lívida o amoratada. Los fenómenos subjetivos despertados por la influencia local del frío consisten en embotamiento de la sensibilidad y en dolor vivo, si es muy pronunciada la acción de aquel agente. Es bien conocida la anestesia determinada por el frío (aplicación de hielo, pulverización de líquidos volátiles: éter, cloruro de etilo), acción anestésica que a veces se aprovecha para llevar a cabo pequeñas intervenciones quirúrgicas.

Como en las quemaduras, se distinguen también aquí tres grados de heladuras o congelaciones, de gelosis:

1.° Eritema pernio (perniosis, sabañones), que aparece en aquellas regiones del cuerpo en donde ya existe normalmente cierto retardo de la corriente sanguínea.

2.° Formaciones flictenoides, como en las quemaduras de segundo grado (perniosis flictenoide).

3.° Necrosis (gangrena) a frigore.

Todos estos grados de la acción local del frío han sido reproducidos experimentalmente por Cohnheim. Desde el punto de vista clínico, se ha tenido ocasión de observar durante la pasada conflagración europea los trastornos locales de las extremidades inferiores (pié de las trincheras) relacionados con la acción del frío, y que son fiel reproducción del cuadro experimental descrito ya de antiguo por Cohnheim. Al paso que en los casos leves sólo se presentan dolores y edema de los pies, en las formas medianas aparecen formaciones flictenoides, y en los más graves, gangrena de la extremidad.

Si los individuos que presentan trastornos vasomotores habituales de las extremidades no están fatalmente expuestos a las heladuras, parece, sin embargo, que existe en ellos una causa general

interna que les predispone a estos accidentes (Glover). En ocasiones aparecen tardíamente, es decir, mucho tiempo después de haber sufrido las heladuras, trastornos tróficos variados (osteoporosis, ulceraciones, trastornos tróficos de las uñas, etc.), que deben de atribuirse verosímilmente a lesiones nerviosas determinadas por el frío. H. Schade califica como neurosis de enfriamiento, los trastornos que aparecen a distancia de la zona directamente expuesta a la acción del frío, y los atribuye a alteraciones inervatorias reflejas en el dominio del sistema nervioso vegetativo. Acerca de la enfermedad de Raynaud y de la llamada acrocianosis, que se exacerba por lo común durante las épocas frías, y que en ocasiones se presenta como acrocianosis a frigore genuina, véase el capítulo dedicado al estudio de la Patología del sistema vegetativo neural.

---

## Influencia de la luz sobre el organismo

Además de las radiaciones que constituyen el espectro visible, hay que tener en cuenta la existencia de otras dos categorías de radiaciones, que, por oposición a las anteriores, no actúan como excitantes de las terminaciones nerviosas de la retina, pero que pueden ponerse de relieve mediante el empleo de dispositivos especiales: las radiaciones ultra-rojas (rayos de Rubens), que ejercen efectos térmicos; y las radiaciones ultra-violetas (actínicas), que provocan sobre todo acciones químicas.

La influencia de la luz en la vida de las plantas clorofílicas, es bien conocida. El poder bactericida de la luz, puesto de relieve a partir de los trabajos iniciales de Downes y Blunt, ha sido comprobado por las investigaciones de multitud de autores: para el bacilo tuberculoso, por Koch y Jousset; para el b. tífico, por Janowsky; para el bacilo diftérico y para otras bacterias. También está demostrada la influencia nociva que ejerce la luz sobre ciertos hongos y protozoarios patógenos, así como el poder debilitante que despliega sobre los fermentos y las toxinas bacterianas, verbigracia, sobre el veneno diftérico, y en menor escala, sobre la toxina tuberculosa, muy resistente (Mayerhofer). Es, sobre todo, muy marcada la acción perniciosa de las radiaciones ultravioletas sobre la vitalidad y el desarrollo de los microbios; pero acerca del mecanismo de esta acción, todavía no sabemos con seguridad si se trata de una influencia descomponente directa de las radiaciones sobre el protoplasma bacteriano, o de una acción indirecta, relacionada con la formación de productos microbicidas a expensas de las substancias del terreno de cultivo. Thiele y Wolf sostienen que la acción bactericida de los rayos ultravioleta no es una acción indirecta; según estos autores, las radiaciones particularmente nocivas para las bacterias son aquellas cuya longitud de onda está comprendida entre 265 y 300μμ, operando con la lámpara da arco.

Las reacciones despertadas por la luz en los animales consisten muchas veces en foto-reacciones motoras. Verworn ha observado que ciertos infusorios no presentan movimientos activos más que a la luz. Los *Euglenos (E. viridis)* iluminados se dirigen hacia el manantial luminoso (fototropismo positivo), y también están dotados de fototropismo positivo muchos insectos (mariposas nocturnas) y algunas aves y mamíferos; en cambio, otros animales, v. gr., la lombriz de tierra, poseen fototropismo negativo. Como multitud de animales desprovistos de órganos foto-receptores presentan, sin embargo, reacciones a la luz, reac-

ciones que se traducen por movimientos activos y por cambios en la orientación del cuerpo, se ha hablado de una «visión dermática», relacionada con la presencia de «órganos receptores anelectivos». Debe señalarse también que las reacciones motoras varían según la radiación considerada; así, v. gr., el *Bacterium photometricum* estudiado por Engelman, se traslada a la zona del ultra-rojo, y en menor escala, a las zonas del anaranjado y del amarillo.

El **eritema solar** es una dermatosis aguda despertada por la influencia de la luz del sol. Pocas horas después de la exposición a la luz solar, la piel de las zonas descubiertas del cuerpo (rostro, nuca, dorso de las manos) se enrojece y, en los casos más pronunciados, se pone tumefacta y es asiento de escozor más o menos vivo; los fenómenos inflamatorios ceden generalmente al siguiente día o en días sucesivos, pero, a este nivel, el tegumento, después de haberse descamado, queda con una pigmentación difusa que persiste durante largo tiempo. Al igual que el eritema solar, el **eritema foto-eléctrico** (Charcot) provocado por la luz emanada de un foco voltaico, puede ir acompañado, en los casos más acentuados, de reacción general, traducida por ascenso térmico y fenómenos nerviosos (intranquilidad, a veces delirio, etc.) Aunque es lo común observar el eritema solar en las regiones descubiertas de la piel, hay casos en que también se manifiesta en zonas que están protegidas por los vestidos, lo que se comprende si se considera que los materiales que se utilizan para su confección son permeables en mayor o menor escala a los rayos actínicos del espectro (Boubnoff), que son precisamente los causantes de la dermatosis. Debe citarse también en este lugar la **conjuntivitis vernal,** considerada por algunos como una afección relacionada con la existencia de substancias sensibilizadoras ópticas, probablemente con substancias del grupo de la porfirina (Junius), por más que otros autores se inclinan a considerarla como una afección de origen térmico (H. Vogt).

La acción de la luz solar y eléctrica sobre la piel es debida a las radiaciones ultravioletas del espectro (Finsen, Unna, Charcot). La prueba de que son los rayos actínicos los causantes del eritema, la tenemos en el hecho de que aparece éste cuando se expone la piel a la luz de una lámpara de cuarzo y vapores de mercurio (lámpara de Kromayer), muy rica en rayos actínicos, y no cuando se utiliza un haz luminoso privado de radiaciones ultravioletas. Si se filtra la luz a través de una lámina de cuarzo, substancia muy permeable a los rayos más refrangibles del espectro, se provocan los conocidos fenómenos inflamatorios del eritema luminoso; pero éste ya no aparece si se hace atravesar la luz por una lámina de vidrio, material que absorbe las radiaciones actínicas (Widmark), o por una solución de bisulfato de quinina, que también absorbe aquellas radiaciones; ni tampoco si se protege la piel embadurnándola con tinta china. La pigmentación consecutiva al eritema solar deja al individuo menos sensible para posteriores irradiaciones, pues el pigmento actúa como una substancia protectora que absorbe los rayos químicos del espectro (Unna, Joung).

Según lo dicho, la pigmentación del tegumento que se desarrolla consecutivamente al eritema, lo mismo que la pigmentación que

aparece en forma primaria en los individuos expuestos al sol, desempeña un importante papel protector contra la influencia nociva de la iluminación intensa. La mayor resistencia de los individuos de piel morena (y de los negros, que pueden considerarse inmunes en este sentido), se explica satisfactoriamente en vista de lo dicho; en cambio, en casos de despigmentación patológica de la piel se comprueba una mayor susceptibilidad a la influencia de la luz.

El eritema solar también se observa aunque la temperatura ambiente sea muy baja, en lugares recubiertos de nieve. Particularmente en los alpinistas y en los exploradores polares es en quienes se produce el **eritema de los glaciares.** Como la hiperhemia determinada por las radiaciones ultravioleta desempeña, según Möller, papel protector contra la perniciosa influencia de estos rayos, así se explica que los individuos que se encuentran en estas condiciones —iluminación solar y temperatura baja— presenten mayor susceptibilidad a la luz, en relación con la disminución que experimenta el riego sanguíneo de la piel bajo la influencia del frío. Desde el punto de vista de la explicación de estos fenómenos, cabe decir que el individuo está recubierto de una doble pantalla protectora, absorbente de radiaciones ultravioleta: la pantalla pigmentaria oscura, representada por el pigmento de la piel; y la materia colorante de la sangre que circula en la red vascular tegumentaria. Se comprende, por tanto, que al disminuir el espesor de una de estas dos pantallas, y, con mayor motivo, al reducirse el grosor de ambas, quedará el sujeto mucho más expuesto a sufrir los efectos de los rayos de menor longitud de onda. Es precisamente por esto, por lo que los individuos de piel blanca y con escaso desarrollo de la circulación tegumentaria están más expuestos a las influencias supradichas; y es también por análogo motivo, por lo que se explica la acción coadyuvante de las bajas temperaturas, que, al determinar vaso-constricción periférica, disminuyen, como es natural, el espesor de la pantalla roja que envuelve el cuerpo.

La conjuntivitis que se desarrolla en idénticas circunstancias, que se describe como **conjuntivitis eléctrica** y **conjuntivitis de los glaciares,** con inyección conjuntival, fotofobia, etc., es también imputable a las radiaciones químicas del espectro. Según Widmark, los rayos ultravioleta son absorbidos en su mayor parte por los medios refringentes del ojo, sobre todo, por el cristalino.

Ya se habló de las reacciones generales que a veces acompañan al eritema solar. Yo he tenido ocasión de observar un «golpe de sol» generalizado en un colega, que, en plena Sierra del Guadarrama, estuvo tomando un baño de sol, completamente desnudo. Pocas horas después presentaba eritema generalizado, prurito, fiebre ligera, inquietud y estado nauseoso; sobre la piel enrojecida aparecieron multitud de vesiculillas (flictenas) repletas de un líquido amarillo claro, que se desecaron más tarde. Los trastornos generales cedieron al siguiente día.

En algunos estados patológicos existe una marcada hipersensibilidad de la piel para las influencias luminosas, en tal forma que ya se provoca reacción inflamatoria en condiciones en que la piel de los individuos sanos quedaría indemne por completo. En la **hydroa œstivalis,** s. vacciniforme, o erupción estival de Hutchinson

—erupción que se presenta en las partes descubiertas, y que aparece bajo el aspecto de vesículas grisáceas rodeadas de un halo rojo y umbilicadas en su centro, que se desecan al cabo de unos días, dejando, al desprenderse las costras, cicatrices parecidas a las de la viruela—, la substancia fotodinámica sensibilizadora está representada por porfirinas (Perutz, Ehrmann). Según las investigaciones de Perutz, en conejos a los que se provoca porfirinuria, envenenándoles previamente con sulfonal, se desarrollan las típicas lesiones de la hydroa œstivalis cuando se somete la oreja a la acción de la luz de una lámpara de Kromayer; en cambio, los animales testigos no porfirinúricos, no presentan lesión alguna en idénticas condiciones de iluminación. No hay que creer, sin embargo, que es la porfirina la única substancia sensibilizadora. Ratones inyectados con eosina se hacen tan sensibles, que basta la exposición de la oreja a la luz para que se produzcan fenómenos necróticos (Raab). Es cierto que Perutz no ha logrado provocar lesiones de hydroa en conejos inyectados con substancias fluorescentes (eosina, quinina), pero, en cambio, ha observado marcada aceleración de los fenómenos reaccionales en animales porfirinúricos a los que administraba eosina. En análogas condiciones, el bisulfato de quinina, que absorbe los rayos ultravioleta, actúa como substancia inhibidora de la reacción.

Parece demostrado que la substancia sensibilizadora de la piel a la luz está representada por porfirinas, substancias derivadas del pigmento hemoglóbico. Las investigaciones ya citadas de Perutz deponen, desde luego, en favor de este punto de vista; y lo mismo cabe decir de las experiencias de Hausmann, quien ha logrado hipersensibilizar a la luz ratas blancas inyectadas con hematoporfirina. Armoniza también con estos resultados el hecho, observado por Mac Call Anderson, de haberse encontrado porfirinuria en dos hermanos afectos de hydroa. Sin embargo, el hecho de que no se haya podido demostrar porfirinuria en todos los casos de hydroa vacciniforme humana, no depone en contra de que sea la porfirina la substancia sensibilizadora, pues se ha demostrado que después de la inyección de grandes cantidades de hematoporfirina, sólo pasan pequeñas cantidades a la orina (Meyer-Betz). De todos modos, Ehrmann ha encontrado porfirinuria en el período agudo de la hydroa estival.

Adviértase que de las porfirinas aisladas del organismo humano, sólo se han caracterizado la coproporfirina, que se encuentra normalmente en las heces y en la orina, y la uroporfirina, que, a lo que parece, sólo se encuentra en casos de porfirinuria congénita; en cambio, no parece que la hematoporfirina se forme en el organismo humano. Aparte la porfirinuria congénita, que se manifiesta en los primeros años de la vida y que se caracteriza por la emisión de orinas ricas en porfirina, y clínicamente, por la presentación de síntomas nerviosos y por lesiones de la piel (hipersensible a la luz), distingue H. Günther una forma de porfirinuria aguda, caracterizada por síntomas gastrointestinales (constipación, vómitos, dolores de vientre) y, ocasionalmente, por síntomas polineuríticos, coincidiendo con la emisión de orinas ricas en porfirina, cuyo cuadro evoluciona en el decurso de pocos días o de algunas semanas. Describese también una porfirinuria aguda tóxica, observada en algunos sujetos tras la administración de sulfonal o trional, en la intoxicación saturnina y en el curso de la fiebre tifoidea (Heinecke); pero al paso que en la porfirinuria congénita la piel es hipersensible a la luz, en cambio, el tegumento de los enfermos afectos de porfirinuria aguda tóxica o criptogenética no reacciona a la luz.

Además de la hydroa œstivalis existen otras alteraciones cutáneas relacionadas con la presencia, en la sangre, de substancias de acción fotodinámica. La especial sensibilidad de la piel de los pela-

grosos, que se traduce por la aparición de eritema en las regiones descubiertas del cuerpo, entra también en este grupo. La **dermatitis pelagrosa** aparece en primavera, cuando es más viva la iluminación solar, y desaparece durante el invierno para recidivar en la primavera siguiente; pero la prueba de que se trata de un eritema fotosolar (Bouchard), la tenemos en el hecho de que no aparece cuando se sustraen los enfermos a la influencia de la luz. Acerca de la naturaleza de la substancia fotodinámica que interviene en la génesis de estas manifestaciones, cree Umnus que se trata de la materia colorante contenida en el maíz, el cual constituye la base de la alimentación de estos enfermos; y Raubitschek sostiene, en cambio, que se trata de productos tóxicos desarrollados en el cuerpo bajo la influencia del consumo de maíz averiado. Recurriendo al método óptico, Hirschfelder ha podido demostrar la existencia de substancias fluorescentes en el suero de pelagrosos, pero también las ha encontrado en sueros procedentes de individuos normales. Acerca de la vitamina antipelagrosa, véase lo que se dirá más adelante.

Umnus, Lode y otros, han visto que ratas blancas alimentadas con maíz se volvían muy sensibles a la luz solar; en estas condiciones se presentaban alteraciones de la piel (eritema, caída del pelo, etc.), calambres, parálisis del cuarto posterior, enflaquecimiento progresivo, y muerte. Fenómenos muy parecidos observó Haussmann en ratas blancas, pero no en animales de pelaje negro, cuando les inyectaba hematoporfirina y los exponía luego a la luz; también se presentaba entonces eritema y edema de la piel y aparecían vesículas; pero si los animales se exponen todos los días a la luz durante corto tiempo, entonces se desarrolla el cuadro de una enfermedad de marcha crónica, entre cuyos síntomas figuran, en primer término, caída del pelo y fenómenos necróticos de la oreja, cuyas venas aparecen con coágulos trombóticos.

Los veterinarios describen una enfermedad del ganado vacuno y de cerda, relacionada con el consumo de *Fagopyrum sculentum* (fagopirismo), cuyos síntomas sólo aparecen en los animales que viven a la luz, pero no en los que son mantenidos en la oscuridad. Se trata en este caso de una forma de sensibilización óptica exógena, alimenticia, como la que admiten algunos autores para la pelagra del hombre. También actúan como sensibilizadores exógenos ciertas substancias medicamentosas, tales como la eosina, habiendo descrito Prime una enfermedad caracterizada por enrojecimiento del rostro y de las manos, con hinchazón y lesiones ulcerativas de la piel, coincidiendo con trastornos tróficos de las uñas, en sujetos a los que se administraba aquella substancia. Según se cree, los sensibilizadores fotodinámicos actúan transformando la luz incidente en ondulaciones de menor longitud que las que componen la luz excitadora.

Las manchas pigmentarias llamadas **efélides** que se desarrollan en las zonas descubiertas de la piel durante la época estival, para desaparecer durante el invierno, se observan especialmente en individuos rubios. El **xeroderma pigmentosum** (Kaposi), de carácter familiar, aparece por lo general en los primeros años de la vida, bajo forma de manchas pigmentarias amarillas o pardas y de manchas rojas telengiectásicas en las partes descubiertas del tegumento. Andando el tiempo se desarrollan sobre estas zonas formaciones neoplásicas de naturaleza epitelial, que evolucionan lentamente y que hasta pueden cicatrizar de manera espontánea, pero que pueden adquirir en algunos casos un carácter de malignidad tal, que condu-

cen a la caquexia y a la muerte. Afín del xeroderma pigmentosum de Kaposi, es el **carcinoma de los marineros** (cutis de marinero), que, según Unna, está relacionado con la fuerte irradiación ultravioleta que sufre la gente de mar sobre las partes descubiertas del cuerpo. Asimismo, sería imputable a la acción de la luz, la **keratosis senil** que con tanta frecuencia se observa en los viejos, en las partes descubiertas del cuerpo, y que es el punto de partida de formaciones epiteliomatosas únicas o múltiples (Dubreuilh). Debemos señalar, finalmente, la susceptibilidad de la piel a la luz en ciertas infecciones, especialmente en las llamadas **fiebres exantemáticas,** en cuyo grupo se incluyen, entre otras, la viruela, el sarampión y la escarlatina. La práctica, ya popular, de mantener estos enfermos en locales iluminados con luz roja, mediante la colocación de espesas cortinas de este color, ha sido justificada por los trabajos de Finsen, el fundador de la Fototerapia, quien ha hecho la observación de que los citados exantemas infecciosos evolucionan de manera más benigna cuando se excluye la acción de los rayos ultravioleta. Modernamente se ha descrito un tipo de **diátesis hemorrágica** en relación con la influencia de la luz (Haussmann y Mayerhofer).

También se ha atribuído a la influencia de la luz la aparición de algunos **exantemas medicamentosos** que brotan consecutivamente a la administración de quinina, de azul de metileno y de otros medicamentos internos, los cuales actuarían como sensibilizadores ópticos del tegumento. Herxheimer y Nathan han observado que la aplicación local de ciertos preparados de alquitrán sobre la piel, produce dermatitis, con enrojecimiento, hinchazón y prurito, pero sólo si se exponen a la luz del sol las zonas de piel embadurnadas o pinceladas con aquellas substancias.

Bajo la influencia de la luz se coagulan los cuerpos albuminoideos (Dreyer y Haussen), y las albúminas, fácilmente solubles, se transforman en globulinas, de difícil solubilidad (Chalupecky, Schanz). Si ahora se considera que el protoplasma representa substancialmente un complejo albuminoideo fotosensible, no es difícil comprender el poder necrosante de la luz —sobre todo, de los rayos ultravioleta, los más perniciosos en este sentido—, que transformaría las albúminas vivas en complejos moleculares insolubles (alb. coaguladas). Precisamente a esta acción transformadora de las radiaciones ultravioleta se ha atribuído la esclerosis senil del cristalino. Según Chalupecky, la irradiación postmortal o vital del cristalino con la lámpara de cuarzo, provoca tales modificaciones, que aquél adquiere el aspecto turbio del cristalino senil.

La influencia de la luz sobre la **cantidad y composición de la sangre** ha sido objeto de diferentes trabajos. Por lo pronto, es un hecho de fácil comprobación que los individuos que viven en lugares sombríos tienen un tinte más pálido que los que habitan en locales bien iluminados y soleados, hasta el punto de que, según Pincussen, el aspecto pálido de los habitantes de las grandes ciudades, en comparación con el tinte rosado de los pobladores del campo, debe de atribuirse, en parte al menos, a la deficiencia de luz en las grandes urbes. En los animales forzados a vivir en la obscuridad disminuye el número de eritrocitos y la cantidad de hemoglobina, y, al mismo tiempo, disminuye también algo la cantidad total de sangre; en cambio, la exposición a la luz solar o eléctrica determina incremento

de hematíes y de pigmento hemoglóbico (Marti), al mismo tiempo que aumenta la masa sanguínea. La luz roja produce el mismo efecto que la falta de iluminación, y en cambio, la luz azul produce plétora y aumento de hemoglobina.

Según Bering, en ratas irradiadas con luz ultravioleta aumenta el número de glóbulos rojos y la cantidad de hemoglobina. Tanto la radiación solar como las radiaciones de la lámpara de arco facilitan la regeneración de la sangre, conforme ha demostrado Kestner en perros anemizados experimentalmente, por más que, según este autor, la acción estimulante de la luz de arco sobre la regeneración sanguínea sería debida, no a la influencia directa de la luz, sino a ciertas substancias gaseosas que se forman en el aire bajo la acción del arco, y que luego penetran en el organismo con el aire respirado. Koenigsfeld y otros autores, no han podido comprobar ningún cambio ostensible en la cifra de glóbulos rojos ni en la cantidad de hemoglobina, exponiendo el organismo al sol artificial de altitud. Por lo que respecta al comportamiento de los glóbulos blancos, nos encontramos también con datos contradictorios, pues en tanto Aschenheim y Trangott afirman haber visto aumentar el número de leucocitos bajo la acción de la luz, Berner, en cambio, observó el fenómeno inverso.

En lo tocante a la acción de la luz sobre el **sistema vascular,** Dreyer y Jansen han observado que la reacción vasodilatadora es más precoz e intensa en la oreja del conejo después de seccionar el simpático cervical, cuando se la expone a la luz de la lámpara de arco. La irradiación de toda la superficie del cuerpo con la lámpara de arco, hace descender la presión arterial (Hâsselbach y Jacobäus); pero Bach, utilizando el sol artificial de altitud, ha oservado que la presión sólo desciende en el caso de que esté anormalmente alta, pero no en los sujetos sanos, con presión normal. Parecidos resultados obtuvo v. Kriser. La acción hipotensora más marcada con la luz de arco que con la lámpara de mercurio (Kimmerle), la explica Kestner admitiendo que los gases que se forman al funcionar la lámpara de arco influyen, al ser respirados, sobre la presión vascular.

Por lo que respecta a la influencia de la luz sobre el **cambio material,** ha observado Pincussohn (en el perro) un disturbio del metabolismo de las purinas que se traduce por descenso en la eliminación de alantoína, y ha observado, además, que en los animales sometidos a la alimentación habitual aumenta la excreción de ácido oxálico cuando, después de inyectarles una substancia foto-dinámica, tal como la eosina, se les expone a la acción de un manantial luminoso intenso. Koenigsfeld vió aumentar el recambio de albúmina bajo la acción del sol artificial. Pincussen observó disminución de la glucemia y aumento de la tolerancia para el azúcar bajo la influencia de la luz, y Rothman, por su parte, encontró también disminuída la cantidad de azúcar de la sangre en el organismo sometido a la acción de la luz ultravioleta. De otra parte, según experimentos ya antiguos de Moleschott, las ranas iluminadas eliminan más $CO_2$ que las que viven en la obscuridad; pero esta influencia de la luz sobre la exhalación de $CO_2$ debe de considerarse como resultado del poder excitante de aquélla sobre los fenómenos motores, pues no es posible de-

mostrar diferencia alguna en tal sentido cuando se tiene cuidado de paralizar los músculos mediante la administración de curare (Weis). Sin embargo, según Alexander y Revecz, tanto en los perros curarizados como en los animales con la médula seccionada, aumenta el consumo de oxígeno cuando se provocan excitaciones ópticas intermitentes. Además, parece bien establecido que los tejidos aislados del cuerpo producen más anhidrido carbónico cuando se exponen a la luz, que no cuando se les conserva en la obscuridad (Moleschott y Fubini y otros), lo que dependería de la acción activadora de la luz sobre los fermentos oxidantes (Fr. Bering y H. Meyer). De las radiaciones del espectro, son los rayos más refrangibles los que poseen una acción anabólica más pronunciada, es decir, los que activan en mayor escala los procesos reintegrativos del protoplasma y los que más estimulan la multiplicación celular.

La acción activadora de la luz azul y violeta sobre el desarrollo de los huevos de mosca, ha sido demostrada primeramente por Béclard; idéntico efecto activador ha observado Yung sobre el desarrollo de los huevos de algunos peces, y Lerrede y Pautrier sobre el desarrollo de las larvas de *Rana temporaria*. Los renacuajos de *R. temporaria* se desarrollan más de prisa cuando se les hace vivir en un aquarium de cristal azul que no en recipientes de cristal rojo; al cabo de un mes, las larvas iluminadas con luz azul están ya transformadas en ranas, al paso que conservan todavía tipo larvario los animales iluminados con luz roja (Lerrede y Pautrier).

Acerca de la influencia de la luz sobre el **sistema neuromuscular,** nos limitaremos a señalar el hecho de que el trabajo ergográfico es mayor a la luz que en la obscuridad (Feré), y que, de los diferentes colores, son el rojo y el anaranjado los que poseen mayor acción estimulante (es precisamente el color rojo el que más excita a los animales, al hombre salvaje y al niño); sin embargo, según Pisani, sería el color azul el que ejercería una influencia más ostensible en el sentido indicado. La acción estimulante de los colores dependería de su valor emocional (Woodworth). Recordemos, por último, que el sistema nervioso de las ranas iluminadas es más excitable que el de los animales mantenidos en la obscuridad (Moleschott).

En lo tocante a la influencia de la luz sobre la vida del espíritu, no contamos todavía con trabajos serios realizados según los métodos científicos de la Psicología experimental.

---

## Acción de la electricidad y del campo magnético

Dejando a un lado el estudio de los fenómenos de galvanotropismo observados en los protistas, aquí nos interesa más especialmente el conocimiento de la influencia de las corrientes eléctricas sobre la vitalidad de las bacterias y sobre las propiedades de las toxinas. Los experimentos realizados en esta dirección han demostrado que se puede atenuar el poder virulento de algunas bacterias (b. pio-

ciánica: d' Arsonval y Charrin), y que se pueden disminuir y hasta abolir las propiedades tóxicas de ciertas ponzoñas y toxinas bacterianas (diftérica, piociánica, etc.: d' Arsonval y Physalix, Viala y Casciani) mediante la aplicación de corrientes alternativas de alta frecuencia. Si se hace pasar una corriente a través de un cultivo bacteriano, los gérmenes perecen en la proximidad del anodo, a cuyo nivel se acumulan los aniones procedentes de la descomposición electrolítica de las sales contenidas en el medio de cultivo (Lehman y Zierler).

Verworn ha observado en un protista *(Actinospherium Eichhorni)* que la aplicación de una corriente inducida prolongada determina necrosis protoplasmática tanto en el anodo como en el catodo, mientras que la aplicación de una corriente contínua provoca necrosis tan sólo en el punto de entrada de la corriente, es decir, en el anodo. La acción de la corriente eléctrica estaría en relación con los fenómenos electrolíticos despertados por la misma (Loeb y Budget).

Es muy variable la resistencia de las diferentes especies animales a la acción de la corriente contínua. En tanto los animales de sangre fría soportan el paso de fuertes corrientes eléctricas sin experimentar perjuicio ostensible, otros animales, el caballo, p. ej., son muy poco resistentes a las influencias supradichas. Expresando en cifras relativas el valor de la fuerza electromotora necesaria para provocar la muerte en el perro, caballo y hombre, se obtiene la relación 1 : 8 : 27. Dentro de una misma especie animal, hay individuos más sensibles que otros al paso de la corriente.

Cuando una corriente contínua atraviesa el organismo, éste se comporta, en principio, como un conductor electrolítico en cuyo seno ocurren transformaciones químicas. En los puntos de entrada y de salida de la corriente se producen fenómenos necróticos, a causa de la descomposición electrolítica y de la acumulación de iones ácidos o aniones en el polo positivo, y de iones alcalinos o cationes en el catodo; la escara anódica, debida a la acción cáustica coagulante de los ácidos, es de consistencia firme y retráctil, al paso que la escara catódica, relacionada con la acumulación de álcalis en el punto de emergencia de la corriente, es de consistencia blanda y untuosa (necrosis cáustica licuante) y de mayor extensión. La muerte que sobreviene al atravesar el cuerpo una corriente contínua de intensidad suficiente, es debida a la parálisis del corazón (Prévost y Battelli). Según experimentos realizados por Jellinek en perros cloroformizados, el efecto de la corriente sobre la respiración y el órgano cardíaco depende exclusivamente de la intensidad de la misma (amperaje), y no de su fuerza electro-motora (voltaje) ni del trabajo realizado (número de watios).

El paso de una corriente galvánica a través de la cabeza produce sensaciones luminosas y gustativas y, además, sensación vertiginosa (vértigo galvánico). La intensidad de esta sensación es tanto más pronunciada cuanto más transversal es la dirección de la corriente, es decir, cuando se aplican los electrodos en los dos oídos o en ambas apófisis mastoides. Al cerrar la corriente, la cabeza se desvía hacia el anodo (Hitzig); pero si se repite la experiencia colocando un gran electrodo, indiferente, en el cuerpo, y el electrodo diferente, de pequeña superficie, entre el ojo y el oído (en el conejo), entonces la cabeza cae hacia el lado no excitado, en el momento de cerrar el circuito.

A propósito de la resistencia de los tejidos del cuerpo al paso de la corriente, señalaremos los siguientes puntos. De todos los tejidos del cuerpo, es la piel el que ofrece mayor resistencia al paso de la corriente, a causa del espesor de la epidermis; la piel fina y húmeda es mucho mejor conductora (por tanto, me-

nos resistente) que la piel callosa de la mano de un trabajador; y es por esto por lo que a veces los operarios de manos callosas han podido tocar impunemente conductores de alta tensión. En la enfermedad de Basedow el poder conductor de la piel es mayor que en circunstancias normales (Charcot y Vigouroux), a causa de la humedad y finura de la piel; en cambio, la piel gruesa y seca de los mixedematosos es muy resistente al paso de la corriente.

La corriente eléctrica que se aplica a la cabeza atraviesa las paredes del cráneo y penetra en el cerebro (Erb, Ziemsen, Burckardt). Según Ziemsen, la substancia cerebral es el mejor conductor del cuerpo humano, mucho mejor que el tejido muscular, el cual conduce mejor cuando le atraviesa la corriente siguiendo la dirección de sus fibras, que no cuando le atraviesa en dirección perpendicular a las mismas (Hermann).

La gravedad de los accidentes despertados por la corriente guarda relación con el trayecto recorrido por la misma; así, v. gr., las corrientes débiles pueden provocar accidentes graves y hasta la muerte cuando atraviesan los centros nerviosos, sobre todo el bulbo, al paso que corrientes mucho más fuertes no producen accidente alguno al atravesar un miembro.

Las corrientes alternas de 150 alternativas por segundo son las más peligrosas; por encima y por debajo de esta cifra es preciso elevar la tensión o voltaje para obtener los mismos efectos nocivos sobre el animal (Prévost y Battelli). Como las corrientes alternativas no producen fenómenos de descomposición química al atravesar un conductor electrolítico —a causa de que la disociación que ocurriría en una de las fases sería contrarrestada por la reconstrucción de las moléculas en la fase siguiente—, la energía eléctrica se transforma íntegramente en calor en el seno de los conductores, según la ley de Joule. En relación con esto, los focos necróticos que se producen, sobre todo en el punto de entrada de la corriente y en aquellos segmentos del conductor vivo en que es mayor la densidad de la misma, deben de considerarse como simples efectos térmicos despertados por la corriente alternativa, esto es, como necrosis térmica. El papel protector de las escaras así formadas, que depende de la gran resistencia que las escaras oponen al paso de la corriente, hasta el punto de que ésta pueda ser interrumpida por completo, ha sido confirmado experimentalmente por Battelli.

Si se colocan en el mismo circuito una lámpara eléctrica y un conejo, la lámpara se enciende, lo que demuestra el paso de la corriente; pero al poco tiempo, cuando se ha formado la escara, el circuito se interrumpe, como lo demuestra el apagamiento de la lámpara. La interrupción es debida a la gran resistencia que oponen los tejidos mortificados y los gases que se desprenden a este nivel (Battelli).

Con corrientes alternas de débil tensión (120 voltios) la muerte sobreviene por parálisis cardíaca; y por parálisis respiratoria con corrientes de una fuerza electro-motriz diez veces mayor. La causa de esta diferencia estriba en que las corrientes de voltaje poco elevado producen contracciones fibrilares de las aurículas, tremulación auricular, al paso que las corrientes de tensión mayor no obran directamente sobre el corazón, sino sobre el centro respiratorio; sin embargo, en algunos casos pueden paralizarse simultáneamente la respiración y el órgano cardíaco; pero cuando sobreviene la parálisis cardíaca, la respiración se reanuda y persiste todavía algún tiempo después de una breve fase paralítica. Es interesante la observación de que el sueño clorofórmico proteje al conejo contra el efecto

letal de una corriente alternativa de 1.500 voltios, tensión suficiente para matar un animal testigo en estado de vigilia, aplicándole los electrodos en la boca y en el ano (Jellinek). Parece ser que los animales dormidos, y el hombre durante el sueño natural, no son tan susceptibles a la influencia nociva de las corrientes alternativas de voltaje elevado.

Como el paso de la corriente eléctrica a través del organismo provoca convulsiones tetánicas (con lo cual aumenta el consumo de O), y como, al mismo tiempo, está coercido el cambio gaseoso a nivel del pulmón, a causa del estado convulsivo de los músculos respiratorios, Weis pretende que en estos casos el animal sucumbe por asfixia.

Las corrientes alternas de alta frecuencia, de un millón o más de alternativas por segundo, atraviesan el cuerpo sin provocar ninguna sensación y sin producir ningún fenómeno morboso ostensible. Es cierto que, según d'Arsonval, la aplicación de estas corrientes determina efectos fisiológicos (aumento del cambio gaseoso, hipotonia vascular, etc.), pero como las corrientes alternas de menor frecuencia producen, aun con voltaje mucho más bajo, efectos nocivos de consideración y hasta la muerte, se ha pretendido que los elementos nerviosos no son influídos por vibraciones eléctricas muy rápidas, de manera análoga a lo que ocurre con las radiaciones ultravioleta, que tampoco tienen influencia alguna excitante sobre los elementos foto-receptores de nuestro aparato visual (d'Arsonval). Bajo la acción de las corrientes de alta frecuencia aumentan la frecuencia y amplitud de los movimientos respiratorios, la eliminación de $CO_2$ y la producción de calor, y aumentan también los componentes nitrogenados de la orina (Martre y Rouvière). La disminución de la presión vascular bajo la acción de las corrientes de alta frecuencia, es un hecho del que se saca partido para combatir los estados hipertónicos.

Empleando corrientes eléctricas intermitentes de baja tensión y dirección constante, como las que se obtienen interrumpiendo 150-200 veces una corriente contínua de 30 voltios (corrientes de Leduc), se obtiene un estado análogo a la narcosis clorofórmica, estado que puede persistir por espacio de varias horas, y que cesa en el momento de suspender el paso de la corriente. Si después de haber producido la anestesia eléctrica aplicando el polo positivo sobre la cabeza, y el negativo sobre el dorso o el vientre del animal, se aumenta el potencial, sobreviene parálisis respiratoria, y finalmente, el corazón cesa de latir. También en el hombre se logra provocar la inhibición de los centros motores y del lenguaje. «La más dolorosa impresión es la que sigue a la disociación y después a la desaparición de nuestras facultades mentales», y «la impresión es semejante a la que uno recibe en una pesadilla, cuando se cree delante de un gran peligro y no puede mover un sólo dedo» (Leduc). Si el experimento se lleva más adelante, entonces se abole la conciencia y el individuo queda completamente insensible. Señalaremos, para terminar, la epilepsia experimental producida por la influencia de estas corrientes en animales sanos (Leduc y Gouin).

Al lado de los accidentes causados por las corrientes contínua y

alterna, hay que señalar en este lugar los accidentes causados por la electricidad natural, es decir, los accidentes debidos a las descargas eléctricas que se producen entre una nube y el suelo. Aparte los casos de muerte súbita causada por el rayo, los trastornos que se observan en los fulgurados consisten, sobre todo, en quemaduras superficiales o profundas, chamuscamiento de los pelos, perforaciones de la piel, hemorragias puntiformes o lineares del tegumento, impresiones arborescentes, dentríticas, en la superficie del cuerpo, debidas a parálisis de la musculatura de los vasos, etc. Después del accidente pueden observarse trastornos sensitivo-sensoriales (zonas de anestesia, ceguera, neuralgias) y motores (parálisis de naturaleza orgánica o funcional-histérica), disturbios psíquicos (debilidad de la memoria), alteraciones nerviosas de la actividad cardíaca, etc. La muerte súbita en los fulminados es debida a lesiones hemorrágicas del sistema nervioso, o a profundas alteraciones electrolíticas de órganos de importancia vital.

Por lo que atañe a otras cuestiones relativas a la acción de la electricidad, v. gr., a la acción excitante sobre los nervios y músculos, consultará el lector los Tratados de Electricidad médica.

Jellinek, que fué uno de los que más han hecho progresar nuestros conocimientos en este terreno, cree que en la determinación de los efectos fisiopatológicos de las descargas eléctricas intervienen dos factores principales: la naturaleza de la corriente y el estado de la víctima. El mismo Jellinek condensa en la fórmula siguiente

$$T = \frac{EIPt}{R} K,$$

los múltiples factores que intervienen en la acción de la corriente. $T$ representa el trabajo absorbido por el organismo sometido a la acción de la corriente; E, la fuerza electromotriz; I, la intensidad; P, la zona de aplicación de la corriente y la extensión o número de electrodos; t, el tiempo de contacto; R, la resistencia; y K, una constante, descomponible en otras constantes variables, representadas por la especie animal, la susceptibilidad individual dentro de la especie, el estado fisiológico o patológico del organismo (sueño, estado psíquico, estado del corazón, etc.)

Acerca del primero de estos puntos ya se ha tratado con suficiente extensión en páginas precedentes, en donde se ha señalado la influencia de la forma (contínua o alterna), de la frecuencia (número de períodos, en las alternas) y de la tensión de la corriente. También se indicó antes la influencia de ciertos factores individuales, v. gr., de la resistencia de la piel al paso de la corriente, factor de relativa importancia si se considera que la resistencia de la piel de la mano, por ejemplo, puede variar entre 5 mil y 10 mil ohmnios, según se trate de una piel fina o de la mano callosa de un trabajador; de la influencia del trayecto recorrido por la descarga; y finalmente, del papel protector que desempeñan las escaras formadas en algunos casos. Falta señalar aquí la influencia del estado psíquico de la víctima, pues, según Jellinek, cuando el contacto con los conductores se establece inopinadamente (contacto por sorpresa), las consecuencias son de mayor gravedad que cuando el sujeto está preparado para recibir la descarga (contacto con atención), en cuyo caso el individuo pone instintivamente en juego todos sus medios de resistencia.

En lo tocante a las causas inmediatas de la muerte provocada por las corrientes eléctricas, son reasumidas por Jex-Blacke en la siguiente forma:

1. El éxito letal sobreviene ordinariamente a causa de la debilidad y de la parálisis del corazón. Las contracciones fibrilares que se desarrollan en este caso conducen en plazo de pocos minutos a la rigidez del ventrículo izquierdo, en tanto se mantienen relajados el ventrículo derecho y las orejuelas. Todavía

está en duda si esta acción sobre el órgano cardíaco se debe a la influencia de la corriente sobre las células ganglionares del corazón o sobre la propia substancia miocárdica.

2. En otros casos sobreviene la muerte por parálisis respiratoria, parálisis probablemente de origen nervioso (acción sobre el centro respiratorio bulbar); el corazón continúa latiendo breves momentos. A veces aparecen simultáneamente parálisis respiratoria y cardíaca.

3. Al paso que en los casos anteriores la muerte acaece precozmente, la muerte tardía de los sujetos víctimas de fuertes descargas, es consecutiva a los efectos primarios producidos por la corriente o a complicaciones variadas (gangrena, supuración, etc.)

4. Si se considera que el contacto entre el organismo y el conductor se interrumpe muy rápidamente en la inmensa mayoría de los casos, resulta dudoso que pueda atribuirse a la asfixia la muerte consecutiva al tétano de los músculos respiratorios.

Lo dicho anteriormente es también valedero para los casos de muerte por fulguración. Debe de advertirse que en los fulgurados se han encontrado a veces alteraciones del encéfalo, sobre todo, focos hemorrágicos miliares.

Contamos con escasísimos datos acerca de la **acción del campo magnético** sobre el organismo. D'Arsonval observó que se retardaba la fermentación alcohólica bajo la acción del campo magnético, y Cheneveau y Bohn observaron que los infusorios sometidos a esta influencia envejecían más rápidamente y sucumbían más pronto que los protistas testigos; pero Colombo no pudo comprobar efecto alguno ostensible del campo magnético oscilante sobre los organismos inferiores. Cuando se coloca la cabeza en un campo magnético poderoso, no se experimenta efecto alguno (lord Kelvin); pero si se pasa la cabeza a través de un campo magnético oscilante, al mismo tiempo que se mira a un foco luminoso intenso, entonces se percibe una vibración especial en el campo visual (fenómeno óptico-magnético: Beer y otros). X. Kuznitsky ha visto aumentar la cantidad de hemoglobina y la provisión de oxígeno en la sangre bajo la acción de campos magnéticos ondulatorios.

En lo tocante a la influencia del magnetismo sobre el sistema nervioso, debemos recordar aquí el fenómeno de la «transferencia» descrito por Charcot en el histerismo, fenómeno consistente en que la aplicación de un imán sobre una zona anestésica o sobre un miembro en contractura o paralítico, da por resultado la desaparición de los trastornos en cuestión, transfiriéndose éstos a la zona simétrica del cuerpo. Aunque es seguro que en estos casos interviene, desde luego, la sugestión, no puede negarse que influya también en algo la acción propia del campo magnético sobre el sistema nervioso, pues según observaciones de Eulemburg, Rodari y otros, los campos magnéticos oscilantes ejercen marcada influencia sedativa sobre el sistema nervioso central y periférico.

## Rayos X y radiaciones de los cuerpos radiactivos

Cuando se hace pasar una corriente eléctrica entre dos electrodos encerrados en una ampolla de vidrio (ampolla de Crookes) en la que se ha hecho el vacío a una presión menor de un mmtr. de Hg., los rayos catódicos (Hittorf, 1868), al chocar contra las paredes del tubo —o mejor, contra el anticatodo en las ampollas modernas— dan lugar a la producción de rayos X (Rötngen, 1895). Los rayos catódicos, que son de naturaleza corpuscular, están representados por electrones provistos de carga eléctrica negativa; la fuerza viva de que van animados estos electrones, que pueden asimilarse a infinidad de proyec-

tiles infinitamente pequeños, pero animados de velocidad considerable (22 a 36 mil kilómetros por segundo, Thompson), se transforma, al chocar contra los obstáculos que encuentran en su camino, en parte en calórico, como lo demuestra el calentamiento que experimenta el anticatodo, y en parte, en radiaciones X, las que no son de naturaleza corpuscular, sino vibraciones etéreas de una longitud de onda inferior a 0,005 μμ (Wind). Sin embargo, al igual de lo que ocurre con los haces de luz homogénea, los rayos X producidos en estas condiciones no tienen todos ellos igual longitud de onda. Cuanto mayor es la diferencia de potencial entre los electrodos, tanto menor es la longitud de onda de los rayos emitidos, o en otros términos, tanto mayor es su poder de penetración. Como se comprende, las partículas catódicas que rebotan después de chocar con el anticatodo, dan también lugar a la emisión de rayos X, al herir de nuevo las paredes de la ampolla.

Los rayos catódicos, corpusculares, son desviados por el campo magnético, atraviesan láminas de aluminio y de otros metales (a condición de que el espesor de éstas no sea muy grande), excitan la fluorescencia de gran número de substancias, y son capaces de despertar acciones químicas variadas. Los rayos X se propagan en línea recta, no son desviados por el campo magnético, excitan también la fluorescencia de ciertos cuerpos (eosina, fluoresceina, platinocianuro de bario) y provocan, al igual que los rayos catódicos, acciones químicas. Debe señalarse, además, que cuando los rayos X inciden sobre un cuerpo, dan lugar a la producción de radiaciones muy análogas a las excitadoras (radiaciones secundarias), y éstas, a su vez, en idénticas condiciones, a rayos terciarios. Los rayos X, al tropezar en su trayectoria con algunas substancias —metales de peso atómico muy elevado— son capaces de provocar la emisión, por parte de la materia, de elementos corpusculares de carga negativa, asimilables en cierto modo a los rayos catódicos. La opacidad de una substancia para los rayos X crece generalmente, para los cuerpos simples, con su peso atómico (Benoist) y con el espesor del cuerpo.

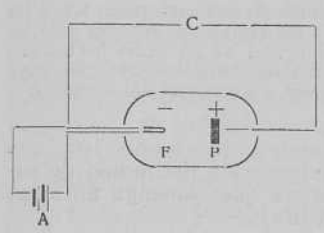



Fig. 9

La explicación en el texto.

El «aflujo catódico» está constituído por elementos corpusculares de carga eléctrica positiva, los cuales, procedentes de todos los puntos del tubo, originan el flujo catódico al chocar contra el catodo. Empleando un catodo perforado, parece como si los rayos, formados por detrás del catodo, saliesen de los agujeros siguiendo una dirección opuesta a la de los rayos catódicos.

Una aplicación práctica del efecto Edison, es el tubo tipo Coolige para la producción de rayos X. El filamento F se pone incandescente por la corriente de los acumuladores A; mediante otro manantial electrógeno independiente, C, se establece una diferencia de potencial entre F y la placa P, de manera que F sea de signo negativo, y P, positivo. (F y P están encerrados en un tubo a vacío casi absoluto). Como los metales incandescentes proyectan electrones, los electrones emitidos por el filamento incandescente F se dirigen hacia la placa P, cuya carga es positiva, con tanta mayor velocidad cuanto mayor es la diferencia de potencial entre F y P, alcanzando velocidades de 100.000 km. por segundo cuando la diferencia de potencial alcanza 100-200 mil voltios. El sentido de la corriente eléctrica es unilateral, en la dirección F a P, y el choque de los electrones contra la placa P da lugar a la producción de rayos X; de manera que el flujo eléctrico es asimilable a un verdadero fascículo catódico, como el que se produce en los antiguos tubos a gas. Sobre el mismo principio del efecto Edison, están construídas las lámparas de tres electrodos, cuyas aplicaciones médicas comenzamos a entrever.

De los cuerpos radiactivos (polonio, uranio, torio, mesotorio, actinio, radio, etc.), es el radio el mejor conocido (peso atómico, 225). De las tres clases de radiaciones que emiten los cuerpos radiactivos, dos —rayos α y β— son de naturaleza corpuscular y están constituídas por electrones; las radiaciones β, formadas por partículas de carga negativa, son comparables a los rayos catódicos y, como éstos, son también desviados por el campo magnético; en cambio, las radiaciones α, asimismo de naturaleza corpuscular, pero provistas de carga positiva,

están animadas de menor velocidad que los rayos β, y son también desviadas por el campo magnético, pero en sentido inverso. Las radiaciones γ tienen muchas analogías con los rayos X, no experimentando desviación cuando se las somete a la acción de un campo magnético. Como los rayos X y catódicos, las radiones de los cuerpos radiactivos excitan la fosforescencia de algunas substancias y provocan acciones químicas; además, ionizan el aire, haciéndole buen conductor de la electricidad.

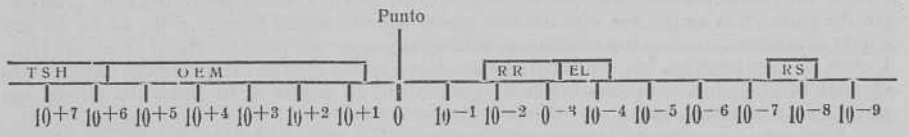



Fig. 10

En el esquema anterior, imitado de Bucky, relativo a las longitudes de onda de las diferentes formas de energía, a derecha e izquierda del punto 0 están representadas las longitudes de onda por $10^{-1}$, $10^{-2}$, etc., $10^{+1}$, $10^{+2}$, etc., en milímetros. TSH, corresponde a las ondas kilométricas de la telegrafía y telefonía inalámbricas; OEM, a las ondulaciones electromagnéticas; RT, a las radiaciones térmicas; EL, al espectro luminoso visible; y RX a las radiaciones rötngen y de los cuerpos radiactivos. Compárese, por ejemplo, el mínimo de longitud de las ondas hertzianas, próximo a $10^{+5}$, y por tanto, con un valor de un kilómetro, con las radiaciones rötngen, cuyo límite extremo alcanza todavía un valor inferior a $10^{-8}$, es decir, a 0,00000001 de milímetro.

De los cuerpos radiactivos se desprende una substancia, la emanación, que se comporta como un gas, y que procede de la desintegración del átomo de radio (Rutherford). Los cuerpos que están en una atmósfera que contenga emanación, se tornan radiactivos (radiactividad inducida).

### Rayos α del Ra.

Corpusculares (átomos de helio), provistos de carga positiva. Muy absorbibles. Grado de penetración muy restringido. Velocidad: 15-30.000 kilómetros por segundo. Son desviados en el mismo sentido que los Kanalsthralen. Constituyen el 90 por 100 de la radiación total.

### Rayos β del Ra.

Rayos de naturaleza corpuscular, provistos de carga eléctrica negativa. Los rayos blandos tienen una velocidad de 30 mil kilómetros, y son fácilmente absorbidos; los rayos duros, diez veces más veloces, son más penetrantes. Constituyen el 9 por 100 de la irradiación. Según Keetmann y Mayer, todos los rayos β tendrían la misma dureza. Son desviados en el mismo sentido que los rayos catódicos.

### Rayos γ del Ra.

Rayos etéreos. No son desviados por el campo magnético. Constituyen el 1 por 100 de la radiación. Más penetrantes que los rayos X. Longitud de onda, 0,0072 μμ (Rutherford).

### Aflujo catódico. Kanalsthralen.

Rayos corpusculares provistos de carga eléctrica positiva. Son desviados por el campo magnético en el mismo sentido que los rayos α del radio.

### Rayos catódicos

Corpusculares (electrones), provistos de carga negativa. Desviados por el campo magnético en igual sentido que los rayos β del Ra. Con una tensión de 30.000 voltios, su velocidad es de 100.000 kmtr. por segundo; pero llega a ser mayor cuando se emplean corrientes de tensión más elevada.

### Rayos X

Rayos etéreos. No son desviados por el campo magnético. Los rayos X producidos por un tubo duro tienen una longitud de onda de 0,036 μμ, esto es, cinco veces mayor que los rayos γ; la longitud de onda disminuye con el aumento de voltaje.

Rayos secundarios del Ra.

Los cuerpos atravesados por rayos β o γ vienen a constituir un nuevo foco de rayos de naturaleza corpuscular, pertenecientes a la categoría de los rayos β, provistos de carga negativa.

Rayos secundarios

Los metales sobre los que inciden los rayos X emiten rayos corpusculares provistos de carga negativa, asimilables en cierto modo a los rayos catódicos.

Las bacterias expuestas a la radiación de un tubo de Crookes son atenuadas en su virulencia, y hasta llegan a sucumbir (Holtznecht, Gros, Courmont y Doyon, etc.) La acción bactericida de las radiaciones y de la emanación del radio ha sido comprobada por diferentes investigadores (Baumann, Dorn, Friedberger y Pfeiffer); también el veneno de cobra se atenúa y pierde su actividad bajo la influencia de la emanación (Phisalix). Al paso que los rayos α esterilizan rápidamente cultivos de *Micrococcus prodigiosus,* los rayos β y γ no tienen influencia (Aschkinass y Caspari).

Entre las acciones despertadas por la influencia de los rayos X y de las radiaciones del radio, figuran las dermatitis aguda y crónica, designadas como **radio- y radiumdermitis.** Después de un período de latencia de duración variable, que puede oscilar entre pocos días y algunas semanas (quince días, término medio), según la fuerza y el tiempo de irradiación y según la susceptibilidad del sujeto, aparecen los fenómenos reaccionales, cuya intensidad varía desde el eritema simple, seguido al cabo de unos días de descamación y caída del pelo, hasta la formación de úlceras profundas y dolorosas, que tardan meses y hasta años en repararse. Como en las radiodermitis de segundo grado se producen formaciones flictenoides que, al ulcerarse, se reparan con mucha lentitud, quedando a este nivel el tegumento adelgazado y con los vasos dilatados, resulta que las lesiones tegumentarias groseras despertadas por las diferentes radiaciones, pueden dividirse en los tres grados ya descritos a propósito de las quemaduras.

Por oposición a la radiodermitis aguda, la dermitis crónica provocada por la acción poco intensa, pero reiterada, de las radiaciones, se desenvuelve en el decurso de varios meses. A nivel de las zonas irradiadas se presenta enrojecimiento y turgencia de la piel, que aparece seca y áspera y con rágades profundas y dolorosas; al mismo tiempo caen los pelos y se desarrollan trastornos tróficos de las uñas, y, en los casos de mayor gravedad, se presentan ulceraciones de profundidad y extensión variables. Las neoplasias epiteliales que a veces se desarrollan sobre la base de una ulceración o sobre una zona del tegumento crónicamente irritada, no son debidas a la acción directa de las radiaciones. El excitante de todas estas manifestaciones patológicas no está representado, conforme pretendía Freund, por las ondas y descargas eléctricas emanadas del tubo de Crookes, sino por las propias radiaciones de Rötngen (Kiemböck, Scholtz).

Si se depositan partículas de un cuerpo radiactivo, de radiothorio, en el tejido celular subcutáneo de ratones, se producen lesiones locales de carácter irritativo; al cabo de algún tiempo aparecen en la periferia de las partículas inyectadas, foquitos necróticos, células en cariolisis y elementos fibroblásticos; pero, pasados 36 días, la mayor parte del producto se ha reabsorbido y a este nivel aparece una cicatriz (Tagle).

En lo tocante a las lesiones que se desarrollan primariamente en los casos de

radiodermitis aguda, se sostienen dos criterios opuestos: 1. Lo primario serían las lesiones vasculares (Gassmann y otros), consistentes en hinchazón de la pared, trombosis y proliferación de la capa íntima, que conducen a un proceso de arteritis obliterante. 2. Los elementos de la piel son los primitivamente lesionados, y las lesiones vasculares son secundarias (Scholtz). Darier, que ha estudiado recientemente la histología patológica de la radiodermitis, distingue los siguientos grados:

a) Hipertrofia del epitelio, sin que pueda demostrarse ninguna otra alteración.

b) Degeneración de la red de Malpighi, que puede llegar hasta la necrosis y la atrofia parcial o total del epidermis.

c) Alteraciones de los folículos, que conducen a la alopecia duradera.

d) Alteraciones cutáneas, consistentes en degeneración celular e hinchazón edematosa de los estratos celulares. Hay, además, alteraciones de los vasos; y

e) Lesiones necróticas con formación de úlceras.

La acción de las radiaciones sobre el ojo, determina queratitis y conjuntivitis. Birsch-Hirschfeld ha visto sobrevenir atrofia papilar en conejos irradiados durante varias semanas.

Las reacciones precoces locales, consistentes en tumefacción, enrojecimiento y trastornos hiperestésicos de la piel, se presentan a veces después de un breve período de latencia, de 2-3 horas, para desaparecer en pocos días. En ocasiones también se observa reacción precoz general, traducida por fiebre, laxitud, escalofríos, náuseas y hasta vómitos. Fenómenos análogos a estos han sido observados con las aplicaciones terapéuticas de radio (Bumm). Los fenómenos nerviosos, tales como cefalea, calambres, taquicardia, delirio, etc., que a veces se observan después de la exposición prolongada a los rayos X, han sido atribuídos por Colombo a la acción de las radiaciones sobre el sistema neural.

Bajo la influencia de las radiaciones del tubo de Crookes se producen modificaciones en la composición de la sangre. Bloch ha observado en el sujeto normal disminución del número de leucocitos, pero esta acción leucolítica es mucho más pronunciada en la leucemia, en cuyo caso la cifra globular puede descender transitoriamente de medio millón a la cantidad normal. Linser y Helber han visto desarrollarse estados anémicos moderados en animales irradiados, e idéntica observación ha hecho Bloch en el hombre sano, en el que se demuestra ligera disminución de la cantidad de hemoglobina y del número de glóbulos rojos. Fenómenos análogos se han observado bajo la influencia de las radiaciones de los cuerpos radiactivos. Según Thies, el radio produce el mismo efecto sobre los leucocitos que las radiaciones de Rötngen. Por otra parte, Giacchi, experimentando con la emanación del radio, ha observado disminución de hemoglobina y de eritrocitos; y por lo que respecta a las modificaciones leucocitarias, ha visto sobrevenir leucopenia, después de una fase transitoria de hiperleucocitosis que se produce durante las primeras sesiones. Además, la emanación del radio abrevia el tiempo de coagulación de la sangre (Van der Velden) y disminuye la presión sanguínea (Giacchi); también produce el mismo efecto hipotensor el thorium X (Plesch, Karczag y Keetmann). Los órganos hematopoiéticos son muy sensibles a los rayos Rötngen y a las radiaciones de los cuerpos radiactivos (Pappenheim y Plesch), y la leucopenia observada en estas condiciones debe de atribuirse no sólo a la destrucción de los leucocitos

circulantes, sino también a las alteraciones que experimentan los órganos hematopoiéticos bajo la acción de los rayos X (Grawitz) y de la emanación radiactiva (Giacchi). El núcleo es la parte más sensible de la célula a la acción de las radiaciones.

La inyección intravenosa de cuerpos con radiactividad inducida produce leucocitosis cuando se inyectan dosis pequeñas, y leucopenia si se inyectan dosis elevadas (Fernau, Schramacky y Zarkzycki). Si se administra al hombre o a los animales agua cargada de emanación (en bebida o en inyección), parte de ella se elimina por el pulmón (Laska), y parte, por la orina (Laqueur). A las 24 horas de inyectar thorium X, el 64 % de la cantidad total inyectada se encuentra en los huesos; el producto se elimina por la orina, por el emunctorio intestinal y también por el sudor (Plesch, Karczag y Keetmann).

Al paso que los tejidos conjuntivo y cartilaginoso y los endotelios vasculares y serosos son poco sensibles a la acción de las radiaciones, resultan, en cambio, muy sensibles algunos órganos glandulares, sobre todo las glándulas germinativas. Las formaciones más sensibles del cuerpo a la acción de las radiaciones X son las células blancas de la sangre (Linser) y del aparato hemopoiético (Heinecke), y luego, las células germinativas. La irradiación del testículo con los rayos X conduce a la azoospermia, y en consecuencia, a la esterilidad, a causa de la destrucción de los elementos espermatogónicos. Análogas alteraciones testiculares producen las radiaciones del radio (Seldin). La disminución de volumen de los ovarios y de las vesículas de Graaf bajo la influencia de los rayos X (Halberstœdter), así como las lesiones uterinas y ováricas observadas por Fellner y Neumann en conejas a las que administraba agua radiógena cargada de emanación, figuran asimismo entre los disturbios causados por las radiaciones que estudiamos. También se han observado alteraciones de otros órganos glandulares (tiroides, suprarrenales, hígado) y del sistema nervioso (meningomielitis) bajo la influencia de los rayos Rötngen y del radio (London), por más que las células del sistema nervioso central y periférico ofrecen gran resistencia a la acción de las radiaciones (Obersteiner, Okada). Por lo que respecta al riñón, se ha visto sobrevenir nefritis en los animales (Baermann y Linser) y en individuos leucémicos (Franke) bajo la influencia de los rayos X y de la emanación del radio. La mayoría de los hechos descubiertos en este terreno tienen su fórmula sintética en la ley establecida por Bergonié-Tribondeau-Kaiserling, según la cual las células son tanto más sensibles a la acción de los rayos X y de las substancias radiactivas, cuanto mayor es su actividad reproductora. Conforme a la regla formulada por Arndt-Schulz, en tanto las pequeñas dosis tienen una acción excitadora, las dosis masivas ejercen influencia depresora y destructora sobre los tejidos vegetales y animales.

El tratamiento de los tumores malignos por la irradiación X y los cuerpos radiactivos, se funda en el hecho de que las células tumorales son radiosensibles, pereciendo con dosis mucho menores que las que se precisan para destruir los elementos normales del cuerpo. Aparte esta acción destructora de las irradiaciones locales sobre las células neoplásicas, W. Caspari ha realizado la interesante observación de que los ratones sometidos durante poco tiempo, unos

quince segundos, a la acción de rayos duros, soportan impunemente la inoculación de material neoplásico, o a lo sumo, si se desarrollan las neoplasias, ofrecen éstas un aspecto característico, consistente en una activa proliferación del tejido conjuntivo, que envuelve y penetra el tumor, disociando los islotes carcinomatosos y estrangulándolos a la postre. Una inmunidad del mismo orden, aunque no tan marcada, se observa en ratones sometidos a la influencia de la emanación radiactiva.

O. Hertwig ha insistido sobre el hecho de que son precisamente los elementos de carácter embrionario, entre los que figuran las células germinativas, los leucocitos y los elementos neoplásicos, los más sensibles a la influencia del radio. Los espermios y los óvulos irradiados son todavía capaces de fundirse, pero de esta fusión se originan formas monstruosas; en cambio, la irradiación de embriones jóvenes puede conducir a la formación de organismos miserables o a la total interrupción del desarrollo embrionario. Bajo la influencia de los rayos del radio padecen principalmente el sistema nervioso central, los órganos de los sentidos, los vasos, la sangre y los músculos, y en menor escala, el riñón, el tejido conjuntivo y la cuerda dorsal. Según Schwarz, los rayos X actúan a pequeñas dosis como excitantes del crecimiento de los tejidos de las plantas y de los animales.

Son muy sensibles a los rayos X, el tejido linfático, la médula ósea, la pulpa esplénica, las glándulas germinativas y la piel; en cambio, las células hepáticas y renales son relativamente insensibles a la irradiación (Heinecke). Los animales sometidos durante largo tiempo a la influencia del radio o de los rayos X, presentan diferentes trastornos y ofrecen aspecto caquéctico. El examen de la sangre circulante demuestra leucopenia (y a veces hasta la total desaparición de leucocitos), pero, de todas suertes, parece que el primer síntoma hematológico consiste en un estado de hiperleucocitosis, seguido de descenso de la cifra leucocitaria. En la autopsia de animales irradiados se demuestra que la pulpa del bazo y el tejido de la médula ósea son muy pobres en células (en la médula se conservan únicamente los elementos de la serie eritroblástica), y se demuestra, además, disminución de volumen de los restantes órganos. Por lo que respecta a las lesiones nerviosas que presentan los animales irradiados con los rayos X, se trata de lesiones hemorrágicas, espesamiento de las meninges, infiltración perivascular de células redondas, deposición de substancia cromófila en la periferia de las células, etc.

Bajo la influencia de las radiaciones de Rötngen se ha notado incremento del cambio material, traducido por aumento de la eliminación de N, de $Ph_2O_5$ y de ácido úrico. La administración de agua radiógena cargada de emanación provoca exageración de los cambios respiratorios (Silbergleit y Kikkoyi, Benzcur y Fuchs), y en el perro, la inyección endovenosa de emanación de radio aumenta la eliminación de nitrógeno (Theis y Bagg).

Deutmann ha encontrado en el hombre aumento de la eliminación de N en los días subsiguientes a un baño radiactivo de 15 minutos de duración (y también, a la inhalación de emanación), sin que haya podido demostrar mayor eliminación de cloruro sódico. Bajo la influencia del radio, el ácido úrico se hace más soluble (His), y se dificulta, además, la transformación de la forma soluble e inestable del urato sódico en su tantómetro más estable, pero insoluble (Gudtzen). La destrucción celular dependiente de la irradiación con los rayos X, puede provocar la aparición de un ataque agudo de gota en los individuos gotosos (Linser), a causa de la excesiva formación de ácido úrico. La temperatura del cuerpo aumenta después de las aplicaciones de radio (Löwenthal).

Con el nombre de **radioanafilaxia** (Foveau de Courmelles) se han descrito casos de hipersensibilidad a las radiaciones X, casos que, desde un punto de vista muy general, tienen cierto parecido

con los fenómenos anafilácticos despertados por la introducción de substancias antigénicas (véase el capítulo sobre Anafilaxia). Después de una primera irradiación o de una serie de irradiaciones, queda el organismo sensibilizado para una nueva irradiación practicada al cabo de algún tiempo. Es curioso señalar, además, que la exposición a los rayos solares sensibiliza la piel para las radiaciones X, provocándose radiodermitis con dosis que serían inactivas si no fuese sometida previamente a la acción de las radiaciones ultravioletas del espectro solar. Lo mismo que en la anafilaxia química, en la radioanafilaxia se observan las modificaciones hemáticas y vasculares características del choque hemoclásico descrito por Widal, a saber, descenso de la presión sanguínea, leucopenia, disminución del índice refractométrico y alteraciones en la coagulabilidad de la sangre. Tales alteraciones se deben a substancias originadas en la destrucción de los elementos protoplasmáticos de los órganos irradiados. En efecto, cuando se irradia el bazo de un animal (perro) no se producen alteraciones de tipo coloidoclásico si se tiene cuidado de ligar previamente el pedículo vascular del órgano irradiado; en cambio, aparecen los trastornos mencionados tan pronto se restablece la circulación, levantando la ligadura (Giraud y Parés).

---

## Agentes químicos

La **intoxicación** debe de considerarse como una perturbación de las actividades fisiológicas dependiente de una reacción química o físico-química entre el complejo protoplasmático vivo y ciertas substancias que designamos con el nombre de **venenos** (noxas, agentes tóxicos). Como toda reacción de este orden presupone, desde luego, el contacto de las substancias reaccionantes —protoplasma y veneno—, de ahí que para que se desarrolle el cuadro del envenenamiento en los organismos superiores sea condición indispensable el paso del agente nocivo al medio interior que baña los elementos celulares, medio que está representado por los plasmas circulantes. Debe de tenerse en cuenta, no obstante, que la acción tóxica está ligada a veces a la formación de nuevas substancias, bajo la influencia de la acción tóxica primaria del veneno. A estos productos de nueva formación los designa Boenhoeffer como substancias metatóxicas.

Además de los productos tóxicos naturales elaborados por las plantas y por los animales y de muchas substancias anorgánicas difundidas en la Naturaleza, hay que contar con los venenos sintéticos, que tanto se han multiplicado gracias a los inmensos progresos de la Química. Las intoxicaciones producidas por estas noxas de origen exterior se conocen con el nombre genérico de **envenena-**

**mientos exógenos.** Sin embargo, como en el proceso de las mutaciones materiales del organismo se originan contínuamente substancias de desecho (los productos contenidos en la orina y en otras excreciones) que son normalmente eliminadas por los emunctorios, se comprende, desde luego, que en todas aquellas circunstancias en que dejen de funcionar los órganos depuradores, o funcionen deficientemente, se acumularán en el organismo los productos de la desintegración catabólica, los cuales son capaces de desplegar efectos tóxicos de gravedad variable. A estas formas de intoxicación relacionadas con el acúmulo de venenos originados en el propio cuerpo, de noxas de procedencia interna, se las designa, por oposición a las otras, con el término de **autoenvenenamientos** o **intoxicaciones endógenas.**

Más adelante tendremos ocasión de estudiar las diferentes formas de autointoxicación. Por lo que respecta a las intoxicaciones exógenas debe advertirse que se trata, o de envenenamientos realizados con propósitos suicidas o con fines criminales, o de verdaderos accidentes casuales debidos a equivocaciones, a ignorancia, etc., o en fin, de intoxicaciones profesionales, como ocurre en aquellos sujetos que, a causa de su profesión, están expuestos a la absorción de determinados venenos (plomo, mercurio, etc.)

La **dosis letal** de los venenos es muy variable. Al paso que algunas substancias poseen una toxicidad extraordinaria, bastando pequeñísimas cantidades para provocar la muerte, otros cuerpos están dotados de escaso poder tóxico, precisándose, en consecuencia, dosis sumamente elevadas para obtener el mismo efecto. Bouchard ha designado con el nombre de «equivalente tóxico» la cantidad de una substancia que, introducida por vía venosa, es capaz de provocar la muerte de un kilogramo de materia viva. Por debajo de la dosis mortal, una dosis suficiente de veneno determina trastornos de mayor o menor entidad, y hasta puede ocurrir que el organismo sucumba a la larga, a consecuencia de lesiones provocadas por una dosis no letal del veneno. El hecho de que determinados animales sean insensibles o poco sensibles a algunos venenos, debe de atribuirse a que están dotados de recursos especiales, gracias a los cuales transforman los materiales tóxicos en productos inócuos o de escasa toxicidad.

Después de la repetición de varias dosis subletales, se observa a veces que el organismo es capaz de resistir dosis sumamente elevadas de un veneno, que serían suficientes para provocar la muerte en otras condiciones. Este fenómeno, designado con el nombre de **habituación** o mitridatismo, se observa con gran número de venenos (arsénico, morfina, alcohol, etc.); pero todavía no está suficientemente esclarecido el mecanismo del fenómeno, por más que parezca tratarse en estos casos de que el animal habituado posee una mayor capacidad destructiva para el veneno en cuestión. Albanese ha visto, en efecto, que el tejido hepático procedente de animales habituados a la morfina destruye, in vitro, mayor cantidad de ésta que el hígado procedente de animales normales; mas no parece dudoso que esta activa destrucción de los venenos se lleve a cabo también en otros órganos, pues Achard ha realizado la interesante observación de que

los leucocitos de los morfinómanos son más resistentes a la acción paralizante de la morfina que los glóbulos blancos procedentes de individuos normales. En lo tocante a la habituación al arsénico introducido per os, se admite que se trata de un fenómeno relacionado con modificaciones de la capacidad selectiva del epitelio intestinal (Cloeta), el cual se opondría al paso del veneno en el organismo habituado.

La principal **vía de absorción** para los venenos está representada por la mucosa del tracto digestivo. Ya a nivel de la mucosa bucal se absorben pequeñas cantidades de determinados venenos, verbigracia, de cianuro potásico; pero es un hecho al abrigo de toda duda, que es precisamente a nivel del intestino en donde es más activo el proceso de absorción de los productos tóxicos, pues en el estómago sólo se absorben fácilmente las soluciones alcohólicas, pero con dificultad el agua y las soluciones acuosas. Los gases y vapores nocivos (óxido de carbono, cloroformo, etc.) pasan a través del epitelio de los alvéolos pulmonares, pero es indudable que la mucosa tráqueobronquial está dotada de capacidad absorbente para algunas soluciones acuosas. Gozan también de poder absorbente otras mucosas (conjuntiva, m. vaginal y vesical), y la misma piel intacta, a través de la cual pueden pasar algunos gases y productos volátiles, como el yodo y el salicilato de metilo. No haremos más que mencionar los fenómenos de absorción que se realizan a nivel del tejido conjuntivo subcutáneo, de los músculos y del endotelio de las serosas, cuando se inyectan en su espesor gases o substancias disueltas o en suspensión.

El organismo es capaz de transformar las substancias nocivas en cuerpos relativamente inócuos. Los procesos en virtud de los que se realizan estas transformaciones, procesos que constituyen en cierto modo mecanismos de protección de la materia viva contra las influencias tóxicas, son los siguientes:

1. En la intoxicación por materiales ácidos el organismo dispone de su provisión de **amoníaco** ($NH_3$) para neutralizar la función ácida del veneno, formándose las correspondientes sales amoniacales; el resultado es el mismo, ya se trate de la intoxicación ácida experimental (Hallevorden) o de la autointoxicación ácida, v. gr., de la acidosis diabética. En todos estos casos aumenta la excreción de $NH_3$ urinario.

El hecho de que los animales herbívoros sean menos resistentes a la intoxicación ácida experimental que los animales carnívoros (a este respecto el hombre se aproxima más a los últimos que a los primeros), depende seguramente de la diferente provisión de $NH_3$ de que disponen ambas categorías de organismos. Según Pohl, existiría una diferencia substancial entre el comportamiento de los animales carnívoros y herbívoros ante la introducción de materiales ácidos; pero según las investigaciones de Eppinger y Tedesco, se trataría tan sólo de diferencias contingentes, relacionadas con el género de alimentación. La oveja, naturalmente herbívora, alimentada con albúminas se hace más resistente a la intoxicación por los ácidos, y a la inversa, el perro, naturalmente carnívoro, se hace más sensible a

la intoxicación experimental por los ácidos cuando se excluye la carne de su alimentación (Eppinger y Tedesco).

El aumento en la excreción de $NH_3$ urinario (amoniuria) no puede considerarse en todos los casos como una reacción del organismo contra la intoxicación ácida. Por lo que respecta a la amoniuria de la acidosis diabética (véase más adelante), Wolpe ya hizo notar, en 1886, que el aumento de la cantidad de $NH_3$ era, en parte, independiente de la eliminación de materiales ácidos, y sostenía que debía de reconocer otras causas, relacionadas probablemente con trastornos hepáticos. Además, que la intoxicación ácida no es la única causa de amoniuria, lo demuestra el hecho de que el perro con fístula de Eck (anastomosis de la porta con la vena cava) elimina grandes cantidades de amoníaco, sin que exista al mismo tiempo acidosis.

2. El **ácido sulfúrico** que se encuentra en el organismo en forma de sulfatos, es otra de las substancias protectoras. Gran número de productos fenólicos introducidos en el cuerpo se eliminan bajo forma de compuestos sulfo-conjugados, los cuales son menos tóxicos y más difusibles que las substancias originales; así, verbigracia, el ácido fenilsulfúrico apenas es tóxico, en comparación con el fenol (Baumann). Es sumamente curioso el hecho, descubierto por Likhatscheff, de que de los tres cuerpos siguientes: ácido homogentisínico, —ácido gentisínico— e hidroquinona, cuya toxicidad va en aumento del primero al último, sólo la hidroquinona se combina en totalidad con el ácido sulfúrico, mientras que el ácido homogentisínico no se copula, y sólo en parte el ácido gentisínico.

Se copulan con el ácido sulfúrico: el fenol ($C_6H_5$. OH), cresol ($C_6H_4$.OH.$CH_3$), timol ($C_3H_7$ ($CH_3$) $C_6H_3$. OH), dioxibenzol ($C_6H_4$) $(OH)_2$), pirogallol ($C_6H_3$ $(OH)^3$, tribromofenol ($Br_3$. $C_6H_2$. OH), etc.; el indoxilo y escatoxilo, procedentes, respectivamente, de la oxidación del indol y escatol (Baumann y Brieger); el para-amido-fenol, procedente de la oxidación, en el cuerpo, de la anilina (F. Müller), etc. Aquellos compuestos en cuya molécula no entra el grupo hidroxilo (OH) son previamente oxidados, y el compuesto fenólico formado se copula entonces con el ácido sulfúrico: tal ocurre con el benzol ($C_6H_6$), que se transforma en fenol ($C_6H_5$.OH); con la naftalina ($C_{10}H_8$), en naftol ($C_{10}H_7$. OH); con la anilina ($C_6H_5$.$NH_2$), en p-amidofenol ($NH_2$. $C_6H_4$. OH), etc. Sin embargo, el fenol, que ya contiene un grupo hidroxílico, se oxida, transformándose en hidroquinona (Baumann y Preusse), la cual se combina con el ácido sulfúrico.

La reacción general se representa en esta forma:

$$R—OH + SO_4HK = R—O.SO_3K + H_2O$$

3. Multitud de substancias en cuya molécula entra el grupo OH se combinan con el **ácido glucurónico**, formándose derivados conjugados de este ácido; tal ocurre con el fenol, indoxil y escatoxil, que también forman combinaciones con el ácido sulfúrico; con los naftoles $\alpha$ y $\beta$, con el alcanfor, etcétera.

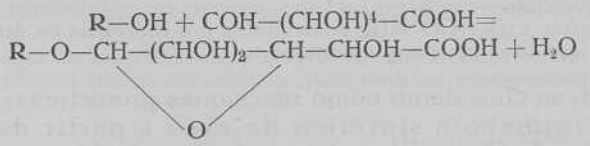
Gran número de substancias se transforman previamente en el organismo en productos copulables (por reducción, oxidación, hidratación, etc.); así, v. gr., el hidrato de cloral experimenta, en primer término, un proceso de reducción y pasa a alcohol tricloroacético (Musculus y Mering), que se copula con el ácido glucurónico, formándose ácido uroclorálico:

$$Cl_3C—COH, H_2O + 2H = Cl_3C—CH_2OH + H_2O$$
$$Cl_3C—CH_2OH + COH—(CHOH)^4—COOH = Cl_3C—CH_2O—C_6H_9O_6 + H_2O$$

Otro tanto ocurre con el butilcloral (Külz); en cambio, otras substancias experimentan un proceso de oxidación y, una vez oxidadas, se copulan con el ácido glu-

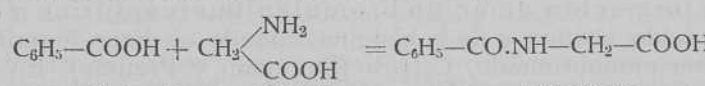
curónico; esto es lo que ocurre con el alcanfor (en canferol, Schmiedeberg y Meyer), con la antipirina (en oxiantipirina, Lawrow), con la naftalina (en naftol α, Lesnik), etc. También se combinan con el ácido glucurónico, el timol (Blum), el mentol y los naftoles α y β.

El ácido glucurónico procede de la oxidación de la glucosa, pero esta oxidación se lleva a cabo después de haberse combinado ésta por su grupo aldehídico con la substancia copulable (E. Fischer), formándose primeramente una combinación del género de los glucósidos:



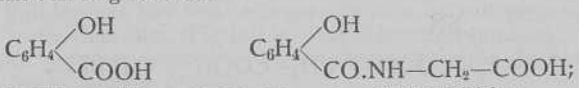
El hecho de que los animales en estado de inanición sean menos resistentes a la acción tóxica de alguno de estos venenos, debe de interpretarse en el sentido de que el organismo ya no puede autoprotegerse como en circunstancias normales, a causa de la disminución de la substancia matriz del ácido glucurónico, esto es, a causa del déficit de glucosa. Después de la administración de alcanfor al perro en estado de inedia, una fracción de la dosis administrada se excreta sin copular; pero si, al mismo tiempo que el alcanfor, se administra azúcar, entonces aumenta inmediatamente la eliminación de ácidos canfoglucurónicos. Esta acción protectora de la glucosa ha sido demostrada por diferentes investigadores (Hildebrandt y otros).

4. Gran número de ácidos aromáticos se combinan en el organismo con la **glicocola** ($COOH—CH_2—NH_2$) formando ácidos hipúricos substituídos. La síntesis del ácido hipúrico, poco tóxico, a partir del ácido benzoico, más tóxico, y de la glicocola, constituye el ejemplo mejor conocido de estas reacciones protectoras:

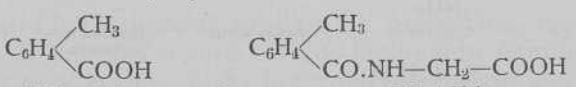


Acido benzoico — Glicocola — Acido hipúrico

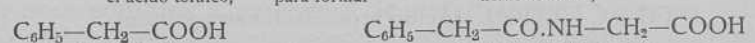
Se combinan con la glicocola:



El ácido salicílico, para formar ácido salicilúrico;



el ácido toluico, para formar ácido tolúrico;



el ácido fenilacético, para formar ácido fenilacetúrico, etc.

Multitud de substancias aromáticas que no se copulan directamente con la glicocola se transforman en ácido benzoico o en otros ácidos copulables. Se transforman por oxidación en ácido benzoico:

El aldehido benzoico, $C_6H_5—COH$
El ácido fenilpropiónico, $C_6H_5—CH_2—CH_2—COOH$
El etilbenzol, $C_6H_5—C_2H_5$
La acetofenona, $C_6H_5—CO—CH_3$
El toluol, $C_6H_5—CH_3$

Los derivados por substitución del ácido benzoico (clorados, bromados) se transforman en los correspondientes ácidos hipúricos (v. gr., el ácido benzoico metaclorado en ácido metaclorohipúrico). El xilol, $C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$, se transforma por oxidación en ácido toluíco, $C_6H_4\begin{matrix}CH_3\\COOH\end{matrix}$, que se combinan con la glicocola formando ácido tolúrico.

La benzamina, $C_6H_5—CO.NH_2$, se desdobla por hidrólisis en ácido benzoico, que se copula con la glicocola, y amoníaco.

También se consideran como reacciones protectoras:

5. La formación sintética de urea a partir de las sales amoniacales (carbonato, acetato amónicos, etc.)

6. El proceso de metilación que experimentan ciertas substancias, v. gr., los compuestos de teluro, que se eliminan bajo forma de $[Te(CH_3)^2]$. La glicolciamina o ácido guanidin-acético experimenta asimismo un proceso de metilación, transformándose en creatina (en el conejo, Jaffé). Recientemente ha descubierto Stuber que, en el conejo, la metilación de la guanidina y su conversión en creatina está ligada a la actividad del tiroides, pues los animales tireoprivos pierden por completo la capacidad metilizadora, recuperándola, en cambio, cuando se administra a los animales substancia tiroidea. La ingestión de preparados anorgánicos de yodo produce el mismo resultado.

$$\begin{matrix}NH_2\\C=NH\\NH—CH_2—COOH\end{matrix} \rightarrow \begin{matrix}NH_2\\C=NH\\N(CH_3)—CH_2—COOH\end{matrix}$$

7. La formación de ácido bromofenilmercaptúrico a expensas del ácido acético y de la cisteina, cuando se hace ingerir al perro bencina monobromada, $C_6H_5Br$ (Baumann y Preusse). En las aves, la ornitina, que se combina con el ácido benzoico, formando ácido ornitúrico, representa otra substancia protectora.

$$\begin{matrix}SN\\CH_3—C—COOH\\NH_2\end{matrix} + CH_3—COOH + C_6H_5Br \rightarrow$$

Cisteina — Acido acético — Bencina monobromada

$$\begin{matrix}S—C_6H_4Br\\CH_3—C—COOH\\NH—CO—CH_3\end{matrix}$$

(Acido bromofenilmercaptúrico).

8. Los trabajos de gran número de investigadores (Lange, Giacosa, Verbrugge, Heymans y Mason, Desgrez) han demostrado que se puede impedir o retardar la muerte de los animales inyectados con dosis plurimortales de diferentes nitrilos, cuando se inyecta simultáneamente, o pocos momentos antes o después, un cuerpo que contenga azufre en su molécula y que ceda este elemento con facilidad

(hiposulfitos, sulfuros, cistina). Esta acción protectora es debida a que la agrupación tóxica CN es transformada en el grupo sulfociánico CNS, mucho menos nocivo. Los sulfocianatos contenidos en la saliva normal y en otras secreciones (nasal y conjuntival del hombre, jugo gástrico del perro), representan verosímilmente productos de reacción de la materia viva contra la toxicidad de los compuestos nitrílicos originados normalmente en el proceso del cambio material (Grobe).

Según Lange, las reacciones en virtud de las que se transforman el ácido cianhídrico o el cianuro sódico en sulfocianatos, podrían representarse en la forma siguiente:

$$CNNa + SO_2\begin{matrix}SNa\\ONa\end{matrix} + O = CNSNa + SO_2\begin{matrix}ONa\\ONa\end{matrix}$$

Cianuro de sodio — Hiposulfito sódico — Sulfocianuro sódico — Sulfato sódico

$$CNH + SHNa + O = CNSNa + H_2O$$

Nitrilo fórmico — Sulfuro sódico

Como en el animal inyectado con acetonitrilo aumenta la eliminación de ácido sulfociánico (Lange); y como, de otra parte, los compuestos de azufre ejercen una función protectora manifiesta contra la acción de los nitrilos, hay que concluir que el mecanismo de esta protección se reduce a la transformación de CN en CNS. Según Paschels, cuando se pone en contacto cianuro potásico con tejido muscular o hepático, con ovoalbúmina o con cistina, y se deja la mezcla en medio alcalino a la temperatura del cuerpo, se forman compuestos de rodán. El azufre necesario para la transformación in vivo del grupo nitrílico en CNS, procede verosímilmente del S lábil contenido en la molécula albuminoidea y de los productos de degradación de ésta (cistina); pero no puede negarse que intervenga en estas reacciones el azufre contenido en la molécula de los hiposulfitos, pues los experimentos realizados en animales y en el hombre demuestran que pueden formarse hiposulfitos a partir de la cistina (Loewy y Neubauer).

El incremento de sulfocianatos que presenta la saliva de los fumadores (Krüger), puede explicarse admitiendo que el cianuro amónico que se origina en la combustión del tabaco y que es inhalado, se transforma en compuestos de rodán, que se eliminan, en parte, por la saliva. También aumenta la eliminación de rodán cuando se ingieren agua destilada de laurel-cerezo o dosis terapéuticas de ácido cianhídrico. No está desprovista de fundamento la suposición de que en algunas circunstancias patológicas hay una sobreproducción de substancias nitrílicas; tal ocurriría en el coma diabético (Fiquet) y, probablemente también, en la caquexia cancerosa, según parecen demostrar los recientes trabajos de Saxl acerca de la eliminación de rodán en este estado.

9. Aparte los indicados medios de protección, consistentes en la formación de cuerpos menos tóxicos fácilmente eliminables, debemos de mencionar en este lugar la formación de compuestos insolubles o poco solubles a expensas de determinados venenos que contraen combinaciones químicas con ciertos componentes normales de la economía. Muchos venenos metálicos, tales como el plomo, el mercurio, la plata y el arsénico, forman combinaciones insolubles o muy poco solubles con la albúmina (albuminatos), y lo mismo ocurre con algunas sales alcaloídicas solubles —de estricnina, quinina, etc.,— las cuales contraen combinaciones difícilmente difusibles con las sales de los ácidos biliares. En el hígado, en donde tienen lugar gran número de las reacciones estudiadas anteriormente, ha encontrado Vamossy combinaciones de estricnina con las nucleinas.

10. También se ha demostrado que las substancias lipoides, entre las que figuran las esterinas, las lecitinas y los cerebrósidos, gozan de un activo poder neutralizante para determinados venenos. Landsteiner ha probado que la acción neutralizante de las emulsiones de cerebro y de médula para la toxina tetánica, se debe a los lipoides que contiene la substancia nerviosa; y Takaki ha visto que un gramo de cerebrón puede neutralizar hasta cuatro mil dosis letales de toxina. También se ha demostrado que los lipoides, especialmente la colesterina, son capaces de inhibir la acción hemolítica del veneno de cobra, de la saponina, de la fenilhidracina y de otras substancias hemotóxicas, y que esta acción neutralizante puede ponerse de relieve tanto in vitro como in vivo. Parece ser que la acción antitóxica de la colesterina se debe a la presencia del grupo OH en su molécula (Hausmmann).

Si los lipoides inhiben la acción tóxica de las toxinas propiamente dichas y de los alcaloides, hay que convenir, de otra parte, en que, gracias a la mayor o menor solubilidad de las bases alcaloídicas en los lipoides, pueden aquéllas, disolviéndose en la membrana lipoide de las células, contraer combinaciones con los componentes protoplasmáticos. Según Overton, las combinaciones lipoides + bases alcaloídicas son poco disociables, al contrario de las combinaciones que se establecen entre los lipoides y los anestésicos indiferentes. Dewey y Nuzum han visto que el aumento de colesterina en la sangre deprime la fagocitosis e inhibe la formación de anticuerpos.

Las **transformaciones** que experimentan los venenos en el organismo animal, nos son ya conocidas en parte. Al paso que algunas substancias sufren un proceso de oxidación —transformación de los nitritos en nitratos, del sulfuro potásico en sulfato, del benzol en fenol, del fenol en difenoles (hidroquinona, pirocatequina), del alcohol salicílico en el ácido de este nombre, de muchos cuerpos de la serie grasa (ácidos cítrico, tartárico, alcohol, etc.) en $H_2O$ y $CO_2$, de la morfina en oximorfina, etc.,— otras, en cambio, son reducidas (transformación del hidrato de cloral en alcohol tricloroacético, del ferricianuro potásico en ferrocianuro, de los nitratos en nitritos). R. Cohn ha descubierto que algunos cuerpos experimentan un doble proceso de oxidación y reducción, como acontece, v. gr., con el nitrobenzaldehido, que se transforma en ácido amido-benzoico:

$$C_6H_4\begin{cases}NO_2\\COH\end{cases} \rightarrow C_6H_4\begin{cases}NH^2 & \text{(por reducción del grupo } NO_2\text{)}\\COOH & \text{(por oxidación del grupo COH)}\end{cases}$$

Otras substancias experimentan un desdoblamiento hidrolítico, tales, p. ej., el salol, que se desdobla en ácido salicílico y fenol en el tubo intestinal; la benzamida, en ácido benzoico y $NH_3$; muchos glucósidos, en azúcar y el factor restante de la molécula, etc. Cuando se inyectan amigdalina y emulsina a un animal, éste sucumbe intoxicado por el ácido cianhídrico originado en el desdoblamiento hidrolítico del glucósido bajo la acción del fermento; idénticos fenómenos tóxicos se producen cuando se inyecta emulsina y se administra amigdalina por vía gástrica, pero no cuando se administra el glucósido en inyección y el fermento por vía oral, pues en estas circunstancias es destruída la emulsina por los jugos digestivos.

En lo tocante a la **fijación y neutralización de los venenos por las células,** debemos de señalar los siguientes puntos:

1. Los corpúsculos blancos de la sangre intervienen en la absorción y transporte de determinados venenos. Si se practica al cobayo una inyección intraperitoneal de trisulfuro de arsénico (Besredka), o si se inyecta bajo la piel una suspensión de yodoformo (Arnozan y Montel) o de otros productos insolubles, los leucocitos se cargan de finas partículas del material inyectado. Sin embargo, ya se trate de cuerpos insolubles o de soluciones de venenos (bicloruro de mercurio, estricnina, atropina), los leucocitos no sólo retienen una parte del material tóxico, sino que lo modifican, haciéndole perder sus propiedades nocivas. Es muy probable que en la absorción intestinal de los venenos intervengan los leucocitos de las vellosidades intestinales.

Pero los leucocitos no sólo actúan fijando y destruyendo el veneno, sino, además, transportándolo a diferentes órganos (ganglios linfáticos, bazo, hígado, etc.), en donde se realiza su transformación. De todas suertes, los venenos introducidos por vía digestiva llegan, en primer término, al hígado, en parte disueltos en el plasma sanguíneo, y en parte, acarreados por los glóbulos blancos.

2. Es precisamente en el hígado en donde son depuestos y neutralizados gran número de venenos. Multitud de compuestos metálicos (cobre, mercurio, hierro, arsénico) se depositan en el hígado, en donde son retenidos durante un tiempo variable (Orfila). Por otra parte, los venenos se muestran en general mucho más activos cuando se administran por vía subcutánea o intravenosa, es decir, cuando ingresan directamente en el torrente circulatorio, que cuando se introducen por vía digestiva (Schiff), por la razón de que en el último de los casos tienen que atravesar el hígado, en cuyo órgano son retenidos y transformados. Además de los venenos metálicos, también son depuestos en el hígado y sustraídos, por tanto, a la circulación general, muchos productos alcaloídicos (nicotina, atropina, etc.) y muchas substancias del grupo de los glucósidos, entre ellas, la digitalina.

Al paso que bastan 0,019 gr. de cocaína introducidos por vía periférica para provocar la muerte de un kgr. de materia viva, se precisan 0,042 gr. para obtener el mismo efecto letal si se introduce el veneno por vía porta; para el curare se precisa una dosis cerca de tres veces mayor; para el clorhidrato de morfina, dos veces más; y para el sulfato de atropina, una dosis 4 1/2 más elevada. Sin embargo, algunas substancias, como la acetona y ciertos compuestos anorgánicos, no son retenidas en el hígado.

Como existe cierto paralelismo entre la función protectora del hígado y la provisión de esta víscera en glucógeno, así nos explicamos la mayor susceptibilidad que para algunos venenos tiene el animal en estado de inanición o fatigado, a causa del agotamiento de las provisiones de glucógeno (compárese con lo dicho acerca del papel protector del ácido glucurónico). En armonía con lo dicho, la función protectora del hígado estará comprometida siempre que existan graves lesiones de su parénquima.

3. También están dotados de papel filáctico contra los venenos otros elementos glandulares de la economía. Los cobayos esplecnotomizados son más sensibles a la atropina y a la morfina que los ani-

males testigos, al paso que se hacen más resistentes a la acción de otras noxas; también poseen capacidad destructora, el pulmón (para la nicotina y estricnina), las cápsulas suprarrenales y el tiroides. Las albúminas yodadas tiroideas están dotadas de un poder neutralizante muy importante, y R. Hunt ha demostrado que los ratones inyectados con extracto tiroideo se hacen más resistentes a la intoxicación por el acetonitrilo que los animales testigos. Sin embargo, la reacción de Hunt, propuesta para examinar la capacidad secretora de la glándula tiroides, ha sido recientemente criticada por diferentes investigadores desde el punto de vista de su valor diagnóstico (Lusky y otros).

4. A nivel de los músculos se destruyen determinadas substancias, v. gr., la adrenalina. Sin embargo, estas reacciones destructivas se realizan también probablemente en otros órganos del cuerpo distintos de los estudiados anteriormente.

La formación, en el interior de las células, de cuerpos insolubles o poco tóxicos a expensas de los venenos que han penetrado en el torrente circulatorio, se conoce con el nombre de **antidotismo** in sensu strict (formación de CNS a expensas del grupo nitrílico; formación de albuminatos metálicos insolubles); en cambio, la formación de substancias de escasa nocividad en el tracto gastro-intestinal, se designa con el nombre de **antidotismo superficial.** Se habla de **antagonismo verdadero** cuando una substancia ejerce efectos fisiológicos opuestos a los de un veneno determinado, obrando sobre los mismos elementos vivos (antagonismo entre el cloral y la estricnina); y de **pseudoantagonismo,** cuando una de las substancias impide la manifestación de los efectos de la otra, pero obrando sobre elementos diferentes; así, v. gr., las convulsiones debidas a la estricnina, veneno que actúa sobre los elementos medulares, son abolidas por la administración de curare, que paraliza las placas motoras de los músculos.

Las substancias introducidas en el cuerpo se eliminan con rapidez variable. Las principales **vías de eliminación** para los venenos están representadas por el emunctorio renal y por el tracto gastroentérico. Multitud de substancias minerales (yoduros, cloruros, sulfatos, nitratos) y orgánicas (compuestos aromáticos y grasos) se eliminan por el riñón, encontrándose en la orina. Los compuestos halógenos (de fluor, yodo, bromo) se eliminan en parte por las glándulas gástricas, bajo forma de los hidrácidos correspondientes; también se eliminan por esta última vía, la morfina, los principios de la ipecacuana y otros venenos. El ácido benzoico, los arseniatos sódico y potásico, se eliminan por las glándulas sudoríparas. Los venenos volátiles, tales como el cloroformo y el éter, se descartan, en general, por el pulmón.

A pesar de que la mayoría de los venenos ejercen una acción compleja, se acostumbra, sin embargo, a clasificarlos según su acción predominante, electiva, en venenos renales, hemáticos, nerviosos, etc., en armonía con los órganos o sistemas orgánicos principalmente interesados. El **poder electivo** de un veneno para un órgano determinado está en relación con la mayor afinidad química que existe entre

la substancia protoplasmática del órgano o sistema en cuestión y el agente tóxico. La combinación entre el veneno y el complejo protoplasmático vivo se realiza gracias a la afinidad existente entre ciertas agrupaciones contenidas en la molécula viva (quimioceptores sesiles) y el grupo haptóforo de que está provisto el veneno, cuyo poder nocivo depende de la presencia de un grupo toxóforo en su molécula. Siguendo la terminología creada por la escuela de Ehrlich, el carácter electivo de los venenos se expresa anteponiendo al término «tropo» la palabra correspondiente al órgano o al sistema orgánico principalmente interesado.

En los animales envenenados con estricnina, el veneno se fija preferentemente en la médula espinal (Lovett) y en la zona motora del cerebro (Torata Sano), lo que se expresa diciendo que la estricnina es un veneno neurotropo, sobre todo, mielotropo. La aloina lesiona los tubuli contorti del riñón, produciendo el cuadro de una nefrosis (acción nefrotropa). Con la inyección de cianosina al ratón, se tiñen los pelos de determinadas regiones, y la materia colorante se acumula en gran parte en la mama (Hata y Goldmann).

## Venenos nerviosos

Se produce disminución o abolición de las funciones superiores del cerebro (conciencia, motilidad y sensibilidad voluntarias) mediante la administración de ciertos venenos que entran en el grupo de los **narcóticos**, cuyo tipo está representado por los anestésicos generales (cloroformo, éter, etc.) La inhalación de gases y vapores anestésicos va seguida de una fase inicial de excitación (agitación, locuacidad, alucinaciones), probablemente de naturaleza asfíctica, y más tarde, de un período de abolición de las funciones cerebrales y de las funciones conductoras de la médula (fase de anestesia y resolución muscular). El bulbo es dañado en último término, y la muerte puede sobrevenir en esta fase terminal a consecuencia de la parálisis de los centros cardíaco y respiratorio. La cantidad de substancia anestésica contenida en la sangre durante el período de anestesia confirmada, varía según el producto empleado: 40-50 miligramos de cloroformo por 100 grm. de sangre; 45-50 mgr., para el protóxido de nitrógeno; y 130-140 mgr., para el éter (Nicloux). La rapidez de eliminación del anestésico es tanto mayor cuanto más bajo es su punto ebulliscópico. Según Hans Meyer y Overton, la intensidad de la acción anestésica está relacionada con la solubilidad del narcótico en las grasas y lipoides.

Se ha demostrado por vía experimental que el poder anestésico de una substancia es tanto más fuerte cuanto mayor es la solubilidad de ésta en el aceite. En presencia del agua y de substancias grasas (aceite), los narcóticos se distribuyen desigualmente en ambos solventes, en relación con sus respectivos coeficientes de distribución. Por otra parte, si se considera que los anestésicos que llegan a los elementos nerviosos van disueltos en un líquido acuoso, el

plasma intersticial, se comprende, desde luego, que la substancia anestésica se repartirá, según leyes conocidas, entre el medio acuoso pericelular y los lipoides que envuelven las neuronas, en tal forma que la cantidad del producto narcótico que penetra en las células nerviosas será tanto mayor cuanto más elevado sea el grado de solubilidad de aquél en las materias lipoides que forman el estrato celular periférico. Sin embargo, como el coeficiente de distribución de una substancia varía con la temperatura, era lógico sospechar que la solución de un hipnótico, insuficiente para provocar la narcosis a una temperatura dada, la provocaría siempre que se aumentase la solubilidad del veneno en los lipoides nerviosos, lo que se logra elevando la temperatura a que se opera la reacción. Esto es precisamente lo observado, pues los renacuajos sumergidos en una solución de hidrato de cloral de concentración suficientemente baja para que no ejerza acción narcótica, quedan inmóviles cuando se eleva la temperatura a 30°, en cuyas condiciones aumenta la solubilidad del cloral en los lipoides. Además, como en estas condiciones las cosas ocurren con sujección a la ley de las masas, de aquí se desprende que la substancia nerviosa, más rica en lipoides, contendrá mayor cantidad de anestésico que otros tejidos del cuerpo; por la misma razón la substancia blanca, más abundante en lipoides que la gris, contiene más anestésico que ésta (Nicloux y Frison).

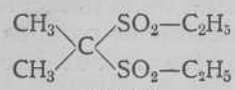
Las combinaciones que contraen los narcóticos con la substancia protoplasmática pertenecen a la categoría de las combinaciones disociables. Se comprende, por tanto, que siempre que aumente la presión parcial del anestésico en la sangre y en los plasmas intersticiales, pasarán nuevas cantidades de veneno a los lipoides nerviosos, y en principio, a todos los elementos celulares de la economía, tendiendo a igualarse las respectivas presiones parciales en la sangre y en las células; por el contrario, al disminuir la presión parcial de los gases y vapores anestésicos en los plasmas intercelulares (al suspender la inhalación), pasará veneno de las células a la sangre, continuando el proceso hasta disociación completa de la combinación anestésico + protoplasma, en cuyo momento cesará el efecto narcótico. Las relaciones existentes entre la acción anestésica y la tensión parcial del veneno, han sido demostradas experimentalmente por P. Bert.

También goza de propiedades anestésicas el $CO_2$, y, según R. Dubois, la autonarcosis o sueño de algunos vegetales *(Mimosa pudica)* sería debido al anhidrido carbónico. Cuando se coloca una planta de mimosa en una atmósfera de $CO_2$, la planta adopta la actitud del sueño; pero no ocurre lo mismo si se la mantiene en una atmósfera de hidrógeno. Ahora bien; como durante la noche predomina la función respiratoria sobre la clorofílica, aumentando, por consiguiente, la formación de $CO_2$, así se explicaría el fenómeno del sueño nocturno de los vegetales, como una especie de autoenvenenamiento del protoplasma (R. Dubois). Basándose en experimentos realizados en ranas, empleando el cloroformo como anestésico, sostiene Winterstein que los anestésicos paralizan los procesos anabólico y catabólico de la neurona.

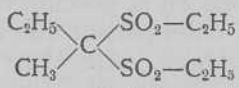
En los animales anestesiados por el éter (Stefanowska), por el cloroformo (Demoor) y por el trional (Soukhanoff), se observa un estado particular de las expansiones protoplasmáticas de las neuronas,

consistente en la aparición de condensaciones protoplasmáticas locales separadas por finos puentes filamentosos, que dan al conjunto de la dendrita aspecto arrosariado (estado moniliforme). Teniendo en cuenta estas modificaciones morfológicas, se ha pretendido ver en la narcosis el resultado de una desarticulación neuronal provocada por la acción del anestésico, representando el estado moniliforme de las dendritas la expresión morfológica de esta desarticulación; pero este argumento pierde todo su valor si se considera que otros investigadores no han logrado observar el estado perlado de las dendritas en animales sometidos a la acción del éter y del cloroformo (Soukhanoff), ni en los narcotizados con una mezcla de morfina y cloral (Lugaro).

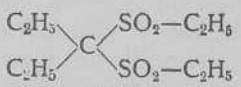
La acción hipnótica de algunos cuerpos está ligada a la presencia en su molécula de grupos alkilos (sulfonal), o a la presencia de los grupos aldehídico (COH, —paraldehido) o cetónico (CO—, acetofenona). Según trabajos de Baumann y Kast, el efecto hipnótico de las disulfonas aumenta con el número de radicales etilo que entran en la molécula:




Sulfonal
Acción hipnótica




Trional
Acción hipnótica más pronunciada




Tetronal
Acción hipnótica todavía más acentuada

La estricnina representa el tipo de los **venenos medulares** de acción convulsivante. Los fenómenos convulsivos que se observan en el animal intoxicado con estricnina son de naturaleza refleja, y dependen del incremento de la excitabilidad de la médula, como lo prueba el hecho de que pueda evitarse la aparición del tétano estrícnico seccionando todas las raíces posteriores (Hermann Mayer), o anestesiando la superficie de la piel con cocaína (en la rana, Poulsson). También aumentan la excitabilidad refleja general de la médula otras substancias, tales como la nicotina, la brucina, el fenol, etc. La yohimbina provoca, en cambio, aumento de la excitabilidad localizado a un segmento circunscripto de la médula, al centro que preside la erección del pene, sin que influya para nada sobre los núcleos reflejos que se encuentran en la médula lumbar (Franz Müller); al mismo tiempo se produce vasodilatación en el aparato genital (Loewy) y en el sistema nervioso central (Strübell). Algunas sales de metales pesados, y lo mismo el timol, ejercen acción paralizante.

Los **venenos de las terminaciones nerviosas** están representados por el curare, veneno motor, y por la cocaína, v. sensitivo. El curare, jugo extraído de la raíz de una estrícnea, lo mismo que los derivados metílicos de algunos alcaloides (metil-estricnina, metilnicotina), provocan parálisis de las placas motoras terminales (Cl. Bernard, Kölliker) y obran, en consecuencia, como venenos de las terminaciones motrices de las fibras que inervan los músculos estriados; sin embargo, según trabajos de Langley y Dixon, el curare obraría sobre una substancia contenida en el protoplasma muscular que sirve de pieza de unión entre el nervio y la fibra muscular (pieza

mioneural), y no sobre la placa terminal propiamente dicha. En cuanto a la cocaína o éter metílico de la benzoilecgonina —que es un veneno sensitivo, al igual que los cuerpos incluidos en el grupo de los anestésicos locales—, el radical alcohólico que entra en la molécula funciona como fijador o haptóforo, y la benzoilecgonina como grupo tóxico o anestesióforo.

Finalmente, también deben de incluirse en este lugar aquellos venenos que actúan sobre las terminaciones nerviosas intraganglionares de los ganglios simpáticos. Langley ha demostrado, en efecto, que la nicotina paraliza los fenómenos de conducción a través de la substancia ganglionar, en tal forma que la excitación de las fibras preganglionares que nacen en el sistema nervioso central para terminar en los ganglios simpáticos, no va seguida de reacción motora alguna (v. gr., en los músculos erectores del pelo, en el gato), al paso que la excitación de las fibras postganglionares que nacen de las células simpáticas, va seguida del correspondiente efecto motor. Sin embargo, por analogía con lo que ocurre en los ganglios raquídeos, en los cuales la deposición de nicotina in loco paraliza la conducción de la onda originada en la porción medular de la raíz correspondiente (v. Gehuchten), cabe pensar que la nicotina no paraliza las terminaciones intraganglionares, sino el protoplasma conductor de las mismas células.

Desde el punto de vista de la acción de los venenos sobre el sistema vegetativo neural, se acostumbra a distinguir los dos grupos siguientes: 1. Venenos que tienen acción electiva sobre el segmento parasimpático, es decir, venenos **parasimpaticotropos;** y 2, substancias que obran electivamente sobre el segmento neural simpático, y que, por tal motivo, se califican como venenos **simpaticotropos.** Los efectos producidos por los venenos excitadores de cada uno de estos segmentos son exactamente superponibles a los que se obtienen mediante la excitación eléctrica de las correspondientes fibras nerviosas. Entre las substancias simpático-tónicas figura, en primer término, la adrenalina; y en el grupo de los venenos parasimpaticotropos de acción excitadora, figuran la pilocarpina, fisostigmina y muscarina. Sin embargo, al paso que todos estos cuerpos obran, al parecer, sobre las terminaciones nerviosas periféricas de las fibras simpáticas y parasimpáticas, hay que convenir en que hay otras substancias de acción central, que actúan, por tanto, sobre los mismos núcleos centrales de origen de las fibras neurovegetativas. A este grupo pertenecen la picrotoxina, que actúa sobre los núcleos parasimpáticos, y la β-tetrahidroxinaftilamina, de acción simpaticotropa.

Además de los venenos excitadores de que se hizo mención en líneas precedentes, debemos señalar ahora aquellas substancias que obran también de manera electiva sobre las terminaciones periféricas de las fibras neurovegetativas o sobre los centros de origen de estas fibras, pero que ejercen una acción inhibidora o paralizante. De todas estas substancias la mejor conocida es la atropina, que actúa paralizando las terminaciones periféricas del vago, comportándose, por consiguiente, como antagonista de la pilocarpina. Así, en

tanto la inyección de clorhidrato de pilocarpina provoca aumento de las secreciones digestivas, hipermotilidad gastro-intestinal, disminución de la frecuencia del pulso y estrechamiento del campo pupilar —fenómenos todos referibles a una excitación del segmento parasimpático—, la administración de sulfato de atropina produce efectos opuestos. Para más detalles acerca de este punto, véase lo que se dirá más adelante al estudiar la Patología del sitema vegetativo neural.

Modernamente se ha suscitado el interesante problema relativo a la doble inervación de los músculos estriados, asunto sobre el que hemos de insistir al estudiar las alteraciones del tono de los músculos. Parece ser que el tono plástico de las fibras musculares estriadas está supeditado a influencias nerviosas vegetativas procedentes de las fibras parasimpáticas. Frank y Schäffer hacen notar que las substancias que actúan excitando electivamente las terminaciones parasimpáticas (fisostigmina, pilocarpina) activan la contracción muscular tónica; y que la deprimen, en cambio, los venenos que paralizan las terminaciones nerviosas parasimpáticas (atropina, escopolamina) y las substancias simpaticotónicas (adrenalina). Según Frank, las fibras tónicas parasimpáticas se confundirían o serían idénticas a las fibras musculares sensitivas.

Entre los venenos **midriáticos** figura, en primer término, la atropina, que obra también sobre el ojo extraído del cuerpo (Rottmann), y además, la hiosciamina, homatropina y cocaína, cuya acción depende de una parálisis de las fibras constrictoras del óculomotor y, probablemente, de una acción excitante sobre las fibras dilatadoras de la pupila. Entre los venenos **mióticos**, bajo cuya influencia se estrecha la pupila, a consecuencia de la parálisis de las fibrillas dilatadoras y de la excitación simultánea de las fibras antagonistas, figuran la pilocarpina y la eserina. Por lo que respecta a la reacción midriática de Loewi, que se produce después de instilar en el saco conjuntival unas gotas de solución de adrenalina al milésimo, se observa en circunstancias fisiológicas en algunos animales (conejo, cobayo), pero no en otros (perro, hombre). Según Loewi, se obtendría reacción positiva en perros privados de páncreas, en los que falta, como es consiguiente, la secreción interna de esta glándula inhibidora del sistema nervioso simpático. En el hombre, la producción de midriasis adrenalínica, aún en casos de diabetes, no puede considerarse como prueba de la existencia de lesiones pancreáticas.

Después de la extirpación del ganglio cervical superior, la pupila del lado operado reacciona más fácilmente a la instilación de adrenalina que si se practica la simple sección del simpático (Meltzer y Clara Meltzer-Auer), y, aunque el hecho no sea constante, también se ha visto producirse esta reacción en individuos afectos de parálisis postganglionar del simpático cervical (Zak, Cords). Zak también observó que se producía midriasis adrenalínica en sujetos afectos de padecimientos abdominales (afecciones del estómago, del intestino y del peritoneo) y de afecciones del cerebro. Además, según Loewi, la reacción midriática observada en los basedowianos dependería de que los hormones tiroides actúan como substancias sensibilizadoras del simpático para la adrenalina, y en efecto, Eppinger y Falta han demostrado experimentalmente que la administración de preparados tiroideos aumenta la sensibilidad del músculo dilatador para la adrenalina.

Según trabajos de Siciliano, la acción midriásica de la atropina varía según el estado tónico de los segmentos nerviosos que intervienen en la inervación del músculo del iris. El autor ha establecido las siguientes conclusiones: 1. Cuando

existe hipertonia en el territorio parasimpático (autónomo) e hipotonia simpática, el efecto midriásico es de breve duración y la pupila se dilata notablemente, pero no al máximo. 2. En la hipotonia parasimpática coincidiendo con hipertonia simpática, la dilatación alcanza el máximo, prolongándose el efecto durante largo tiempo. 3. Cuando hay estado hipotónico de ambos sistemas inervadores, la midriasis es poco acentuada y la pupila tarda mucho tiempo en recobrar el diámetro inicial. 4. Si hay hipertonia de ambos segmentos inervadores, la dilatación alcanza el máximum, pero es fugaz.

## Venenos hemáticos

En el grupo de los **venenos hemolíticos** figuran, además de ciertas toxinas animales y bacterianas (ponzoña de cobra, hemolisinas bacterianas) y de los sueros hemolíticos, determinadas substancias de procedencia vegetal (saponina, agaricina, solanina) y otros productos químicos de variada composición preparados sintéticamente u obtenidos de materiales orgánicos de procedencia variable (ácidos grasos, oleato sódico, fenilhidracina, toluilenodiamina). Todas estas substancias destruyen los glóbulos rojos dejando en libertad la hemoglobina.

La administración de substancias hemolíticas a los animales produce anemia más o menos intensa, a causa de la destrucción anormal de eritrocitos que ocurre en estas condiciones. En los perros envenenados con toluilenodiamina ($CH_3—C_6H_3$ $(NH_2)$ $^2$) se observa también ictericia (Stadelmann, Afanasiew) y hemoglobinuria, y lo mismo ocurre en las intoxicaciones provocadas por otros venenos de este grupo. A pesar de la tendencia a explicar estos fenómenos tóxicos por la intensa destrucción globular en pleno torrente circulatorio, Vast sostiene que el veneno altera la resistencia de los eritrocitos, volviéndoles más frágiles, con lo cual son destruídos en mayor cantidad a nivel de los órganos hematolíticos, sobre todo, en el bazo y en el hígado. Es sumamente interesante el hecho, del que se ha sacado partido en Terapéutica, de que la colesterina goza de propiedades antihemolíticas muy pronunciadas in vitro contra la saponina (Ranson), la agaricina (Noguchi), la solanina (Abderhalden y Lecount) y los jabones sódicos (Iscovesco y Foucauld); pero esta misma propiedad se manifiesta también in vivo cuando se inyectan simultáneamente colesterina y uno de los venenos citados (saponina, fenilhidracina, oleato sódico), en cuyo caso se coerce el desarrollo de la anemia. En cuanto al mecanismo de esta función protectora, se admite que la colesterina contrae combinaciones insolubles (colestéridos), y por tanto, inócuas, con las substancias en cuestión.

Multitud de substancias, algunas de las cuales se emplean con fines terapéuticos (cloratos, nitratos, fenacetina, anilina, pirogallol, nitrobenzol), alteran la hemoglobina, transformándola en metahemoglobina; esta transformación se realiza en el mismo plasma sanguíneo, previa destrucción globular, o bien en el interior de los propios glóbulos. En el primer caso se encuentra metahemoglobina libre en el plasma (metahemoglobinemia), y hasta puede pasar a la

orina (metahemoglobinuria); en el segundo caso, que es el que ocurre cuando se administra clorato potásico o antifebrina, la metahemoglobina formada en el interior de los hematíes puede volver a transformarse en hemoglobina, si aquélla existía en pequeña cantidad. Con el uso duradero de los hipnóticos del grupo del sulfonal (sulfonal, trional, tetronal), y también en las intoxicaciones aguda y crónica por el plomo, puede aparecer porfirinuria. Acerca de la acción fotodinámica de la porfirina, véase lo que se dijo al hablar de la acción de la luz sobre el organismo.

Deben citarse en este lugar los venenos que contraen combinaciones más o menos estables con la hemoglobina. Figuran entre éstos, el óxido de carbono (CO), que forma la hemoglobina oxicarbónica; el acetileno ($C_2H_2$), el ácido cianhídrico (CNH) y el hidrógeno sulfurado ($SH_2$), que forma la sulfometahemoglobina, de color verde. Acerca de la intoxicación por el CO, véase más adelante.

Por lo que respecta a la acción de los venenos sobre la cifra leucocitaria, debemos señalar la hiperleucocitosis que se observa después de la inyección de determinadas substancias (ácido cinámico, ácido nucleico). La linfocitosis observada después de la inyección de adrenalina al conejo, debe de considerarse como resultado de la contracción de la musculatura lisa del bazo, esto es, como una linfocitosis por expresión, puesto que deja de observarse después de la esplenectomía (Frey). También el hombre sano reacciona a la inyección de adrenalina con aumento del número de linfocitos, y en cambio, se observa aumento del número de eosinófilos después de la administración de venenos vagotropos. La substancia **leucotóxica** por excelencia es el benzol, bajo cuya acción se destruye gran número de leucocitos.

Las modificaciones de la coagulabilidad de la sangre bajo la acción de determinadas substancias, es un hecho bien conocido. Las inyecciones intravenosas de peptona, de fermento tríptico-pancreático, de bicarbonato sódico, etc., retardan la coagulación de la sangre.

## Venenos cardíacos. Substancias que modifican la presión arterial. Venenos capilares

Muchos venenos influyen sobre la actividad cardíaca y hasta pueden provocar lesiones graves del corazón, como ocurre con el fósforo, que provoca degeneración grasienta del miocardio, y con otras substancias que determinan inflamaciones del músculo cardíaco o del endocardio. De los venenos que obran sobre el corazón, unos provocan la cesación de los latidos cardíacos quedando el corazón en sístole, al paso que otros paralizan el corazón en diástole, incluyéndose, por lo tanto, en el grupo de los **venenos diastólicos**, entre los que figuran la muscarina y la aconitina. Los cuerpos del grupo de la digital se incluyen entre los **venenos sistólicos.**

Por lo demás, multitud de agentes químicos influyen en uno u otro sentido sobre las distintas propiedades del músculo cardíaco.

Bajo la acción de determinados venenos (muscarina) sobrevienen trastornos de la conductibilidad cardíaca, que pueden llegar hasta el bloqueo completo del corazón; trastornos alodrómicos se han observado bajo la influencia de la digitalina y de la aconitina. Hering ha hecho el interesante descubrimiento de que el ácido glioxílico determina trastornos especiales de la contractilidad, localizados a ciertas zonas de la musculatura ventricular. Cuando el defecto de contracción radica a nivel de la base, se observa pulso alternante coincidiendo con choque cardíaco normal; y cuando el trastorno se localiza en la zona del ápice, entonces se presenta, como es consiguiente, pulso cardíaco alternante con pulso vascular normal. Sobre estas formas de asistolia parcial, basal y apical, consúltese el capítulo dedicado al estudio del pulso alternante.

Debe tenerse en cuenta que la acción de los venenos cardíacos varía en relación con el estado de la musculatura de los ventrículos. En los animales con degeneración grasienta del miocardio debida a inyección de fósforo, la adrenalina provoca una elevación mínima y fugaz de la presión arterial, y el corazón retarda su ritmo y se pára. Bajo la acción de los tónico-cardíacos (estrofantina, digitalina), el músculo degenerado consume más rápidamente sus fuerzas de reserva y se agota con más prontitud que el músculo sano. En el conejo se logra provocar un estado inflamatorio de la musculatura cardíaca, una miocarditis, inyectándole por vía venosa esparteina, seguida de inyecciones de adrenalina.

A partir de los fundamentales trabajos de Gaskell, sabemos que la excitación del vago aumenta los procesos anabólicos de la substancia del miocardio, y que la excitación del simpático acrece los procesos catabólicos; según esto, los venenos sistólicos actúan como venenos catabólicos, y como venenos anabólicos las substancias que paralizan el corazón en diástole. Acerca del antagonismo existente entre las sales de calcio y de potasio sobre la actividad cardíaca, y acerca de la liberación de Ca por excitación del simpático, y de Ka por estímulo del vago, consúltense los tratados modernos de Fisiología.

Como la tensión arterial está bajo la dependencia de varios factores —resistencias periféricas, reguladas por el estado de la musculatura de los pequeños vasos, impulsión cardíaca y masa sanguínea—, se comprende que todos los venenos capaces de modificar cualesquiera de los factores enumerados, determinarán cambios de la presión arterial en un sentido o en otro, según el sentido de aquellas variaciones y siempre que no sobrevengan fenómenos compensadores suficientemente intensos para neutralizar la acción primaria del veneno. En general, los compuestos en cuya molécula entra el grupo $NO_2$ rebajan la presión arterial. Entre los venenos **angioplégicos** figuran el nitrito sódico ($NO_2$—Na) y los éteres nitrosos (nitritos de etilo, $NO_2$—$C_2H_5$, y de amilo, $NO_2$—$C_5H_{11}$); sin embargo, también producen efecto hipotensor cuerpos que, como la nitroglicerina y el eritrol, son éteres nítricos de la glicerina y de la eritrita, respectivamente ($C_3H_5$ $(NO_3)^3$, nitroglicerina; y $C_4H_6$ $(NO_3)^4$, eritrol)], aunque cabe admitir que el efecto hipotensor está relacionado en estos casos con la reducción del grupo $NO_3$, por formarse en el organismo los correspondientes éteres nitrosos. Están dotados, en cam-

bio, de acción hipertensora, **angiotónica**, la ergotina extraída del cornezuelo de centeno, y la adrenalina, principio aislado de las cápsulas suprarrenales. La acción vasoconstrictora de la ergotina sería debida a una acción directa del veneno sobre las fibras musculares lisas de los vasos (Holmes); otro tanto cabe decir de la influencia hipertensiva de los extractos de cápsulas suprarrenales (Oliver y Schafer) y de la adrenalina (Livon), que actúan sobre la llamada por Langley «substancia receptora». Basta el simple embadurnamiento de una mucosa (conjuntival, nasal) con una solución de adrenalina, para que se provoque inmediatamente isquemia rápida, que se traduce por palidez de la zona embadurnada.

La colina, a la que se atribuyó efecto hipertensor, disminuye en realidad la presión sanguínea (Abderhalden). Según experimentos de Müller, la colina actúa sobre los elementos vasoconstrictores y vasodilatadores autónomos, pero como predomina la acción sobre los vasodilatadores, de ahí el descenso de la presión arterial. La inyección previa de atropina hace que la colina se muestre hipertensora, por la razón de que en estas condiciones influye sobre los elementos vasoconstrictores, y no sobre los vasodilatadores paralizados por la atropina.

La *p*-oxifeniletilamina, que se encuentra en el aceite de hígado de bacalao (Gautier), en el cornezuelo de centeno (Barger), en algunos quesos y en la carne podrida (v. Slyke y Harth), deriva de la tirosina, y según Redner, las características propiedades del cornezuelo de centeno serían debidas a aquel cuerpo, cuya fórmula es $OH—C_6H_4—CH_2—CH_2—NH_2$. La hordenina, derivado dimetilado del cuerpo anterior, es también vasoconstrictora (Camus), y lo mismo ocurre con la homordenina, su homólogo inferior (Tiffeneau).

Hordenina, $OH—C_6H_4—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$

Homordenina, $OH—C_6H_4—CH_2—N(CH_3)_2$

De la serie de la adrenalina, poseen acción vasoconstrictora los siguientes cuerpos:

1 Dioxifeniletanolamina, $(OH)_2C_6H_3—CHOH—CH_2—NH_2$

2 Adrenalina, $(OH)_2C_6H_3—CHOH—CH_2—NH.CH_3$

3 Adrenalona, $(OH)_2C_6H_3—CO—CH_2—NH.CH_3$

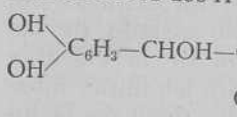
4 Homoadrenalona, $(OH)_2C_6H_3—CO—CH_2—NH.C_2H_5$

5 Dioxibenzilmetilamina, $(OH)_2C_6H_3—CH_2—NH.CH_3$

Se muestran, en cambio, inactivos:

$(OH)_2C_6H_3—CHOH—CH_2—N.(CH_3)^2$, derivado de la dioxifeniletanolamina por sus-

titución de los dos H del grupo $NH_2$ por dos $CH_3$; y



$OH, OH, C_6H_3—CHOH—CH(CH_3)—NH.CH_3$, o sea, la *C*—metiladrenalina (Kobert).

La *d*-adrenalina obtenida por desdoblamiento de la adrenalina racémica preparada por síntesis, es mucho menos activa que la adrenalina levogira (Cushny).

Entre los **venenos capilares**, que obran paralizando los elementos contráctiles de los capilares sanguíneos, figuran, según Heubner, muchas sales complejas de metales pesados, de oro, platino, nikel, cobalto, etcétera.

## Substancias que obran sobre las funciones motoras y secretoras del tracto gastro-entérico

Entre las substancias que actúan sobre la motilidad gástrica debemos mencionar, en primer término, los **eméticos**, de los cuales, unos, como la apomorfina, provocan el vómito excitando el centro vomitivo de la médula oblongada, y otros, como el tartrato antimónico-potásico, excitando las terminaciones sensitivas de la mucosa gástrica y determinando un vómito reflejo.

La acción purgativa de muchas substancias manejadas en Terapéutica obedece a diferentes mecanismos. En principio, la acción exonerante relacionada con la introducción de estos cuerpos reconoce una de las siguientes causas: 1, aceleración de los movimientos peristálticos del intestino (nicotina, muscarina); 2, irritación de la mucosa del intestino, con lo cual trasuda gran cantidad de líquido de los vasos a la cavidad intestinal (cróton); 3, disminución de la función absorbente de la mucosa del intestino; y 4, retención de agua en la cavidad intestinal, que es lo que ocurre con el empleo de las sales purgantes. Todas las substancias que disminuyen la excitabilidad del aparato motor del intestino, y las que excitan los nervios inhibidores de la peristalsis, provocan estreñimiento.

Las propiedades de los purgantes catárticos (áloes, ruibarbo, sén, cáscara sagrada, corteza de frángula) se deben a derivados de la antraquinona, que se encuentran formando combinaciones del género de los glucósidos. Las quinonas (dicetonas cíclicas), y sobre todo la antraquinona $C_6H_4(CO)_2C_6H_4$, tienen acción purgante, y lo mismo ocurre con la emodina (trioximetilantraquinona) y el ácido crisofánico (dioximetilantraquinona). También poseen acción exonerante los quinoides (monocetonas cíclicas), entre ellos, la fenoltaleina $C_6H_4(CO)O.C(C_6H_4.OH)^2$. La acción purgante de este cuerpo es debida al aumento de los movimientos intestinales (Turlais) y a la exageración del poder excitosecretor (Fleig).

En lo tocante a la acción de algunos compuestos químicos sobre

la motilidad y sobre el trabajo secretor del aparato digestivo, recuérdese lo que se dijo al hablar de los venenos que actúan electivamente sobre el sistema vegetativo neural. Por lo demás, tendremos ocasión de volver sobre este punto cuando estudiemos los trastornos de la inervación simpática y al hablar de las funciones motora y secretora del estómago.

## Venenos renales. Diuréticos

La aparición de albúmina en la orina es un hecho muy frecuente en el curso de múltiples intoxicaciones, por el óxido de carbono, arsénico, mercurio, cloroformo, etc.; pero si es cierto que en algunos de estos casos se trata de albuminurias relacionadas con lesiones anatómicas de los riñones, en otras circunstancias parece tratarse simplemente de desórdenes funcionales del epitelio o de lesiones sutiles y fugaces incapaces de ser demostradas mediante los recursos de la técnica histológica. No obstante, por lo que concierne a los **venenos renales** propiamente dichos, debe de advertirse que el punto de ataque de la noxa varía según los casos. Bajo este aspecto, y siguiendo las ideas de la escuela de Schlayer, se distinguen los tres grupos siguientes:

a) Venenos glomerulares (cantaridina), que producen lesiones a nivel del aparato glomerular.

b) Venenos tubulares (aloina, sales de cromo, de Hg), que comprometen la integridad de los tubuli contorti; y

c) Venenos que atacan el aparato renal reabsorbente, es decir, las asas de Henle, cuyo tipo está representado por la vinilamina. Véase el capítulo consagrado a la Patología del riñón por lo que respecta a estos diferentes tipos de lesiones.

La acción de los venenos sobre la diuresis puede ser indirecta, esto es, dependiente de modificaciones de la presión arterial o de la velocidad de la corriente sanguínea en los riñones; o directa, y relacionada entonces con una acción estimulante sobre el propio epitelio secretor. Las substancias de esta última categoría, a las que conviene el nombre de **diuréticos** en sentido estricto, están representadas sobre todo por los cuerpos de la serie xántica (cafeína, teobromina, teofilina), bajo cuya influencia aumenta la eliminación de agua y, al mismo tiempo, la excreción de urea y de cloruros. Otros productos, entre los que figura la escila, provocan aumento notable de la cantidad de urea eliminada, y, en menor escala, aumento de la eliminación de agua (diuréticos azoúricos, de Luquet).

## Venenos que influyen sobre el recambio de la materia

En rigor, toda substancia nociva introducida en la economía produce modificaciones del cambio material, y en este sentido cabe

decir que todas las noxas representan, en último término, **venenos metabólicos** generales o locales. Claro está que la inmensa mayoría de los venenos estudiados influyen directamente sobre el cambio de materia, provocando alteraciones respiratorias, circulatorias, nerviosas, etc.; o bien perturbando en forma primaria los procesos de la nutrición general. Entre los venenos que merecen el calificativo de venenos generales, figuran el fósforo, que determina degeneración grasienta de los órganos (hígado, corazón, etc.) y exageración de los procesos autolíticos, y el ácido cianhídrico y los cianuros, que actúan disminuyendo el cambio gaseoso a nivel de los tejidos. En la intoxicación por el CNH y los cianuros decrece el consumo de oxígeno, y en consecuencia, la formación de $CO_2$; al mismo tiempo se comprueba que falta la «reacción de oxidación» en las células (Raubitschek). También disminuye la actividad de oxidación bajo la influencia de los nitrilos (Stanischewski).

Hay una glucosuria nefrógena relacionada con una permeabilidad anormal de las células del riñón para el azúcar circulante. El tipo de estas glucosurias de origen renal está representado por la glucosuria consecutiva a la administración de floridcina, que se presenta sin que aumente la cifra de glucosa sanguínea, esto es, sin que haya hiperglucemia (v. Mering); en cambio, en otras glucosurias, también de origen renal, como las que aparecen después de la administración de sales de urano (Chittenden) y de cromo (Verón), de cantaridina y de otras substancias, puede o no existir hiperglucemia. La glucosuria adrenalínica (V. Blum) está relacionada con la movilización de azúcar que se produce bajo la influencia de la adrenalina. En cuanto a la glucosuria estricnica y a la producida por la administración de cafeína, son de origen central, y análogas, por tanto, a la glucosuria provocada por la picadura de Cl. Bernard.

## Toxonosis y toxinfecciones alimenticias

La **toxinfección botulínica** es producida generalmente por el consumo de carnes en conserva o de embutidos en cuyo espesor vive una bacteria anaerobia especial, el *Bacillus botulinus* (Van Ermengen). El cuadro tóxico —que se inicia horas después de haber consumido la carne averiada (24-36 horas, o menos) y que se manifiesta por síntomas gastro-enteríticos (dolores gástricos, vómitos, a veces diarrea), seguidos a los dos o tres días de fenómenos nerviosos, consistentes en parálisis en diferentes territorios, y, con gran frecuencia, en el territorio de los nervios craneales—, es debido a una toxina elaborada por la bacteria, toxina que existe preformada en los alimentos ingeridos. El *Bacillus botulinus,* que no puede vivir en el organismo humano, actúa solamente por los venenos que forma en los materiales que luego se aprovechan para la alimentación. Experimentalmente se puede reproducir en el animal el cuadro de esta grave intoxicación nerviosa mediante inyección de la toxina botulínica, cuyo veneno ataca preferentemente las células motoras de la médula y del bulbo.

Deben figurar también en este grupo las **toxinfecciones alimenticias** producidas por el consumo de carnes que contienen *Bacillus enteriditis* (Gärtner) u otras bacterias afines, estados tóxicos que cursan con el cuadro de una gastro-enteritis febril. Según Sacquepée, las ocho décimas de los casos de toxinfección alimenticia, son imputables al grupo de bacilo de Gärtner.

El consumo de alimentos putrefactos, que contienen, por tanto, venenos pútridos, provoca un cuadro de gastro-enteritis y, en casos graves, fenómenos nerviosos y hasta la muerte. La sepsina, obtenida por Faust, es un derivado de la cadaverina, y está dotada de importantes propiedades tóxicas; la inyección intravenosa de 3 mgr. de sulfato de sepsina por kgr. de perro, provoca aceleración respiratoria, vómitos, diarrea, coma, y finalmente, muerte del animal.

Los productos originados en la putrefacción de los alimentos bajo la acción de las bacterias de la putrefacción, son múltiples; la mayoría de estos **venenos pútridos** derivan de los ácidos aminados y poseen carácter básico. Ackermann y Kutscher designan estos cuerpos con el nombre genérico de aporrhegma, agrupándolos en la siguiente forma:

| Acidos aminados | Aporrhegma | Aporrhegma metilados | Aminoácidos metilados |
|---|---|---|---|
| Histidina. | Imidazoletilamina. | | |
| | Acido imidazolpropiónico. | | |
| Arginina. | Ornitina. | Tetrametilputrescina. | |
| | Agmatina. | | |
| | Tetrametilendiamina. | | |
| | Acido *d*-aminovaleriánico. | | |
| Lisina. | Pentametilenodiamina. | | |
| Acido glutámico. | Acido γ-aminobutírico. | γ-butirobetaina. | |
| » asparagínico. | β-alanina. | | |
| | Acido sucínico. | | |
| Glicocola. | Metilamina? | | Glicocolbetaina. |
| Leucina. | Isoamilamina. | | |
| | Acido isovaleriánico. | | |
| Prolina. | Pirrolidina. | *N*-metil-pirrolina. | Estaquidrina. |
| Fenilalanina. | Feniletilamina. | | |
| | Acido fenilacético. | | |
| | Acido fenilpropiónico. | | |
| Tirosina. | *p*-oxifeniletilamina. | Hordenina. | Surinamina. |
| | Acido *p*-oxifenilacético. | | |
| | Acido *p*-oxifenilpropiónico. | | |
| Triptofano. | Indol. Escatol. Acidos indolpropiónico e indolacético. | | |

De las substancias originadas en la putrefacción de las albúminas, unas actúan como venenos simpaticotropos, y otras tienen, en cambio, acción electiva sobre el segmento parasimpático. Figura entre las últimas, la β-imidazoletilamina o histamina (derivada de la histidina), que, inyectada a los animales, produce un cuadro muy parecido al del choque anafiláctico (Dale y Laidlaw). Esta substancia ha sido encontrada por Barger y Dale en los extractos de mucosa intestinal, y hoy sabemos que en la flora entérica del hombre existen bacterias capaces de transformar la histidina en β-imidazoletilamina. El veneno del botulismo se comporta como un veneno parasimpaticotropo de acción central.

Es conocida la toxidad de las carnes procedentes de algunos animales, así como el poder tóxico de algunos vegetales, especialmente de ciertas especies de hongos pertenecientes al género *Amanita*. Según que en el cuadro clínico predominen los síntomas nerviosos dependientes del veneno nervioso (muscarina) contenido en las setas, o los síntomas dependientes del veneno hemolítico aislado por Kobert (phallina), se distinguen los dos tipos siguientes de envenenamiento, cuyas características están expuestas en el cuadro siguiente de Gillot:

| Síndrome muscariano | Síndrome phaloideo |
|---|---|
| **Especies venenosas** | |
| *Amanita muscaria* | *Amanita phalloide* |
| » *panterina* | » *virosa* |
| | » *verna* |
| **Incubación o latencia** | |
| Dos horas, término medio | Doce horas, término medio |
| **Comienzo de la intoxicación** | |
| Brusco | Tardío, insidioso |
| **Síntomas** | |
| Trastornos gastro-intestinales precoces, sin remisiones; excitación cerebro-espinal; incoordinación motora; delirio; trastornos de la inteligencia y de la memoria. Anuria. | Trastornos g-int. tardíos, con remisiones transitorias; infarto hepático; posible ictericia; hemorragias; anuria u oliguria con orinas coloreadas y albuminosas. Depresión nerviosa; estupor. Memoria e inteligencia indemnes. |
| **Terminación** | |
| Curación | Muerte |
| **Duración media** | |
| Uno a dos días | Más de tres días |

Las formas convulsiva y gangrenosa del **ergotismo** están relacionadas con el consumo de centeno con cornezuelo (alteración de los granos producida por un hongo, el *Claviceps purpurea);* también se ha atribuído al consumo de arvejas *(Lathirun ciceria)* el desarrollo de una forma especial de paraplegia espástica. Apropósito de la pelagra y de otras enfermedades consideradas hasta hace poco como expresión de intoxicaciones debidas al consumo de alimentos en malas condiciones, consúltese el capítulo dedicado al estudio de los cambios nutritivos.

## Intoxicaciones profesionales

Las intoxicaciones profesionales más frecuentes observadas en Patología humana, son los envenenamientos crónicos por el

fósforo, arsénico y mercurio, y sobre todo, la intoxicación crónica por el **plomo.** La intoxicación saturnina crónica se observa en aquellos sujetos que, a causa de sus trabajos profesionales (pintores, cajistas de imprenta, etc.), están expuestos a la repetida absorción de materiales plumbíferos, que ingresan por vía digestiva; pero también es seguro que puede presentarse esta forma de envenenamiento en individuos que consumen habitualmente agua u otras bebidas que contienen compuestos de plomo en pequeña cantidad (intox. saturnina accidental). Entre otras manifestaciones de la intoxicación —arterioesclerosis, gota, nefritis saturnina—, figura, en primer término, la parálisis saturnina, limitada generalmente al territorio inervado por el radial, relacionada con el desarrollo de procesos inflamatorios, neuríticos, del nervio. Gombault ha visto sobrevenir neuritis en perros intoxicados por el plomo, y Stieglitz ha logrado provocar, en condiciones análogas, fenómenos paralíticos en otros animales, en el cobayo y en el conejo. Por otra parte, si se depone bajo la piel de animales un compuesto insoluble de plomo, p. ej., sulfato o carbonato, se desarrolla al cabo de algún tiempo el cuadro de la intoxicación saturnina crónica, que se manifiesta por ataxia, temblor, desnutrición, parálisis, y, en los casos de larga duración, por lesiones del encéfalo (Straub). En el hombre, también se observa a veces el cuadro de la encefalopatía saturnina.

En la intoxicación profesional por el mercurio, observada sobre todo en los obreros que trabajan en las minas de este metal, se producen también lesiones neuríticas, que han podido ser reproducidas experimentalmente en los animales (Heller). La necrosis fosfórica de los maxilares, que se presenta en individuos que trabajan en la confección de cerillas fosfóricas, figura asimismo en el grupo de las intoxicaciones de carácter profesional.

Mencionaremos a continuación el envenenamiento por el **óxido de carbono.** Cuando el aire respirado contiene cierta proporción de CO, procedente de la incompleta combustión del carbón en braseros y estufas, o de que se mezcle al aire gas del alumbrado, que contiene 7-10 % y más de óxido de carbono, entonces sobreviene el cuadro de la intoxicación oxicarbónica aguda. Según Haldane, se manifiestan los primeros signos de la intoxicación cuando un tercio de la hemoglobina se ha transformado en hemoglobina oxicarbónica; pero aun en aquellos casos en que el CO se halla muy diluído en la atmósfera, se forman en muy poco tiempo grandes cantidades de la combinación mencionada. La sangre de los perros que respiran en una atmósfera que contenga CO al 1 : 2.000, fija ya al cabo de dos horas 7-8 c. c. de CO por 100; y en una atmósfera al 1 : 12.000, 1,63 c. c. (Gréhant). Los fenómenos de excitación que aparecen en la primera fase del envenenamiento (convulsiones, temblor, inquietud) van seguidos de fenómenos paralíticos, de parálisis sensitivas y motoras, debilidad respiratoria y circulatoria, soñolencia y coma. Si el sujeto sobrevive a la intoxicación, pueden aparecer disturbios variados, tales como neuralgias y parálisis, en cuya génesis intervienen fenómenos espásticos de determinados territorios vasculares (Hirtz).

La llamada intoxicación frustrada por el CO se observa en todas aquellas circunstancias en que los sujetos permanecen durante varias horas al día en atmósferas que contienen pequeñas cantidades de óxido de carbono, a causa de insignificantes escapes de gas o de la incompleta combustión de carbón en las estufas. Este envenenamiento mínimo y lento —que se observa durante los meses invernales, cuando se hace uso de la calefacción artificial, para desaparecer durante el estío— se traduce por cefalea, neuralgias en diferentes territorios, astenia muscular y psíquica, vértigos, anemia, disturbios gástricos (hiperclorhidria frecuentemente) y, en algunos casos, por albuminuria y glucosuria.

Con ocasión de los medios de lucha puestos en práctica por el ejército alemán en el pasado conflicto, se han publicado multitud de trabajos acerca de la naturaleza y efectos de los «gases asfixiantes». De los numerosos gases y vapores nocivos estudiados por Guareschi, interesa conocer principalmente que algunos de ellos provocan accidentes peligrosos aunque se encuentren bastante diluídos en la atmósfera. Una atmósfera que contenga 0,01 a 0,06 de cloro o de bromo por 1.000 de aire, resulta ya peligrosa, y rápidamente mortal si contiene 1 por 1.000; el gas sulfhídrico provoca efectos mortales a una dilución al 1—2 por mil, y trastornos graves al 0,05—0,07 ‰. Una atmósfera que contenga 0,3 por mil de ácido cianhídrico produce la muerte en breve plazo. En general, los gases tóxicos son muy solubles en el agua, y por consiguiente, en los plasmas de los animales. Los gases y vapores tóxicos determinan fenómenos irritativos más o menos graves de las vías respiratorias y de la mucosa conjuntival.

## Intoxicaciones debidas al uso de los llamados "excitantes psíquicos"

Aparte la intoxicación aguda por el tabaco (náuseas, vómitos, vértigos, colapso), la intoxicación tabáquica crónica se revela por síntomas muy variados. Por parte del sistema nervioso y de la esfera psíquica, se demuestra disminución de la agudeza visual y debilidad de la memoria; por parte del corazón, palpitaciones y fenómenos anginosos, sin que se haya podido demostrar, ni clínica- ni experimentalmente, que se produzcan alteraciones de la fibra muscular, ni esclerosis de las coronarias (Brooks); y por lo que respecta al aparato respiratorio, fenómenos catarrales de las vías respiratorias superiores, sobre todo, faringitis y bronquitis crónicas. La hiperclorhidria que se observa con frecuencia en los fumadores, ha podido ser reproducida experimentalmente en perros inyectados con agua por la que se había hecho pasar humo de tabaco. La nicotina, que fué considerada como el único principio activo del tabaco, no puede mirarse como agente exclusivo del envenenamiento; es muy probable que también desempeñen cierto papel en este sentido otros productos que se originan en la combustión del tabaco, especialmente la piridina, el óxido de carbono y el ácido cianhídrico.

El consumo inmoderado de café y de té provoca también la aparición de fenómenos tóxicos (cafeísmo, teísmo). Por lo que respecta

al alcohol, el más peligroso de los venenos sociales, ha sido objeto de numerosas investigaciones toxicológicas. Fuera de la intoxicación alcohólica aguda (borrachera alcohólica), que en algunos casos puede provocar la muerte, merecen mención especial las lesiones determinadas experimentalmente en la intoxicación crónica por el alcohol: leptomeningitis (Max Lissauer) y paquimeningitis hemorrágica (Kresniansky, Neumann, Lewin), alteraciones cirróticas del hígado (Lissauer) y lesiones testiculares (E. Bertholet). Los cobayos a los que se hace inhalar repetidamente vapores de alcohol, se vuelven estériles, o si tienen descendencia, abortan con frecuencia o paren cachorros no viables (Stockard). En la intoxicación alcohólica crónica en el hombre, se encuentran lesiones análogas a las halladas en el envenenamiento experimental de los animales.

## Venenos corrosivos

Los tejidos se necrosan cuando se ponen en contacto con substancias cáusticas. Desde el punto de vista del aspecto que ofrece la zona mortificada, se acostumbra a distinguir los productos cáusticos en los dos grupos siguientes: **venenos corrosivos coagulantes** (ácidos fuertes, nitrato de plata, sulfato de cobre, algunas esencias, como la de bergamota), que producen una escara seca, consistente; y **venenos corrosivos licuantes** (álcalis fuertes), que producen una escara húmeda, de aspecto untuoso, con tendencia a la licuación. Estas diferencias de aspecto están relacionadas con las reacciones que ocurren en cada caso entre la substancia cáustica y las albúminas de la zona atacada, pues en tanto los ácidos fuertes coagulan los albuminoides, los álcalis se combinan formando albuminatos solubles, y saponifican los materiales grasos de los tejidos. Es obvio advertir que para que un cuerpo ejerza acción cáustica, precisa tener cierto grado de concentración.

La ingestión de cáusticos fuertes va seguida de fenómenos de gastroenteritis aguda (dolores de vientre, vómitos, diarrea), encontrándose en las materias expulsadas sangre, y ocasionalmente, colgajos de mucosa. Por lo demás, las ulceraciones que se producen al desprenderse las escaras en todos aquellos puntos de la mucosa digestiva que han estado en contacto con el cáustico, pueden conducir a la perforación de las vísceras y dar lugar a complicaciones graves (perforación del estómago con peritonitis, perforación del esófago con mediastinitis), o bien pueden curar por cicatrización, en los casos más afortunados. Sin embargo, las retracciones cicatriciales que entonces sobrevienen pueden provocar estenosis de las vías digestivas altas, deformaciones del estómago (estómago en reló de arena) o estrecheces del intestino.

Para terminar, debe señalarse aquí la **acción piógena** de que están dotadas algunas substancias, p. ej., la esencia de trementina, el nitrato argéntico y el aceite de cedro. En algunos casos, y fuera de

toda acción microbiana, la inyección de estos productos determina la aparición de un foco purulento, de un absceso, en el sitio de la inyección.

---

## Osmonocividad y coloidoclasia

La presión osmótica de una solución es proporcional a su concentración molecular. Debe recordarse también que disoluciones equimoleculares poseen igual presión osmótica, y que las excepciones que se han señalado a esta regla no son más que aparentes, pues hay que contar con los fenómenos de disociación que ocurren en el seno de las soluciones de electrolitos. En armonía con lo dicho, resulta que soluciones isotónicas —de igual presión osmótica— contienen el mismo número de moléculas disueltas. Hablamos, por el contrario, de soluciones hiper e hipotónicas (anisotónicas) cuando el número de moléculas disueltas es mayor o menor, respectivamente, en relación con una solución considerada como tipo. Cuando dos soluciones de diferente concentración molecular están separadas por una membrana semipermeable, pasa disolvente de la de menor concentración a la más concentrada, hasta que se equilibran ambas presiones, es decir, hasta que se establece la isotonia.

Si expresamos por las cifras 10, 30, 80 y 100 los respectivos pesos moleculares de las substancias A, B, C y D, tendremos soluciones isotónicas de estos cuerpos siempre que disolvamos en la misma cantidad de agua, un litro, p. ej., el peso, en gramos, de cada una de estas substancias correspondientes a la respectiva magnitud de sus moléculas. Son, por tanto, isotónicas las soluciones siguientes:

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 gr. de A | en 1.000 de | disolvente | | | 5 gr. de A | en 1.000 de | disolvente | | |
| 30 » B | » | » | | o | 15 » B | » | » | | |
| 80 » C | » | » | | | 40 » C | » | » | | |
| 100 » D | » | » | | | 50 » D | » | » | | etc. |

Como los fragmentos, los iones, resultantes de la disociación de las moléculas ionizables son también activos desde el punto de vista de la osmogénesis, resulta que las soluciones muy diluídas de un electrolito poseen una tensión relativamente mayor que las soluciones concentradas, por la razón de que en el primero de los casos citados hay mayor número de moléculas disociadas que en el segundo. Supongamos una solución que contenga 100 moléculas del cuerpo Aa, y cuya presión osmótica sea P; si se reduce a la mitad (a 50) el número de moléculas, la presión no disminuirá según una relación sencilla, y no podrá expresarse por $\frac{P}{2}$, sino por $> \frac{P}{2}$. En efecto, de las 50 moléculas disueltas, 5, verbigracia, se disocian en A y a, resultando, según esto, que la solución contiene 45 Aa + 5 A + 5 a = 55 elementos osmogénicos.

Enseña la experiencia que hay estrecha relación entre la concentración molecular de las soluciones y el punto de congelación de las mismas. Según la ley formulada por Blagden, el descenso del punto de congelación (punto crioscópico) es proporcional a la concentración, y, por otra parte, según la ley de Raoult, las soluciones equimoleculares tienen el mismo punto crioscópico, cualesquiera que sea la naturaleza química del cuerpo disuelto y del solvente.

La presión osmótica de las células y de los plasmas no es igual ni posee la misma fijeza en todas las especies animales, y bajo este último aspecto se clasifican los organismos en homeosmóticos o de presión osmótica constante, y poiquilosmóticos o de tensión

osmótica variable (Höber). Muchos organismos inferiores, y también algunos vertebrados, presentan oscilaciones de la concentración molecular de sus plasmas, en relación con los cambios que experimenta la presión osmótica del medio líquido en donde viven; en cambio, el hombre y los vertebrados terrestres en general mantienen constante el valor osmótico de su medio interno no obstante las oscilaciones ambientes, esto es, a pesar de las variaciones en el ingreso de agua y de substancias cristaloides.

La presión osmótica de la sangre, presión que corresponde a un descenso crioscópico de —0,56°C, depende, sobre todo, de su contenido en cloruro de sodio y en urea, y en menor proporción, del contenido en otros productos cristaloides (azúcar, ácido úrico, compuestos salinos de naturaleza química variada, etc.) Claro está que tiene que haber forzosamente leves diferencias de presión entre los plasmas intersticiales, el plasma sanguíneo y el contenido celular; pero estas diferencias son tan insignificantes, que prácticamente pueden considerarse isotónicos todos los plasmas y tejidos de la economía. Los estrechos límites en que varía la concentración molecular de la sangre, concentración que puede considerarse, según lo dicho, casi como constante, a pesar de las diferencias, a veces enormes, en el aporte de líquidos hipotónicos y de productos cristaloides, se mantiene gracias a la intervención de mecanismos reguladores adecuados (osmo-reguladores), de manera análoga a lo que ocurre con la regulación térmica en los animales de temperatura constante.

Entre los medios reguladores de la tensión osmótica, figura el proceso de ionización de los electrolitos, que se produce cuando tiende a disminuir la concentración molecular de la sangre; y el proceso inverso, de reconstrucción de las moléculas a expensas de los iones. La introducción de líquidos hipotónicos tiende, como es consiguiente, a diluir los plasmas; pero como, según lo dicho, el grado de ionización de los electrolitos es proporcional en cierto modo al grado de dilución, resulta que las moléculas ionizables, al excindirse en sus respectivos aniones y cationes, contrarrestan, en totalidad o en parte, el efecto primario de la dilución hemática. Por el contrario, si la presión tiende a elevarse, a causa de pérdidas excesivas de líquidos o del aporte de substancias cristaloides, entonces se realizan los fenómenos de reconstrucción anteriormente mencionados, con lo cual decrece, por lo tanto, el número de elementos osmogénicos, conservándose invariable la presión osmótica del medio interno. La copulación de substancias no ionizables (urea, glucosa) con agregados moleculares de naturaleza coloidal, desempeña también una función reguladora en el sentido indicado. No obstante, los mencionados procesos físico-químicos son impotentes para mantener invariable la presión osmótica del medio interior siempre que las causas perturbadoras alcanzan cierta intensidad, y es precisamente en estas circunstancias cuando interviene la acción reguladora de los emunctorios, de los aparatos reabsorbentes y del hígado.

Uno de los órganos que más eficazmente interviene en la regulación de la tensión osmótica, es el riñón, a cuyo nivel se descarta el organismo del exceso de líquidos y de cristaloides que tienden a

perturbar el equilibrio osmótico de la sangre. La inyección de soluciones hipotónicas va seguida, en efecto, de aumento en la eliminación de una orina diluída, de escasa concentración molecular; pero también aumenta la eliminación urinaria cuando se inyectan soluciones hipertónicas, y aumenta tanto más cuanto más elevada sea la concentración del líquido infundido, en cuyo caso se descarta por el riñón el exceso de cristaloides que ha penetrado en el torrente circulatorio. En estas condiciones pasa agua de los tejidos a la sangre, con lo cual ésta se diluye (dilución hemática de Loeper); pero, al mismo tiempo, la depuración urinaria trae consigo la aparición de la sed, lo que incita al organismo a ingerir líquidos y a compensar en esta forma la pérdida de agua. Además del riñón, también contribuyen a la regulación de la presión osmótica todos los órganos glandulares (glándulas sudoríparas, pulmón), por los que se descartan agua y productos diversos.

También desempeñan importantísima función reguladora, el epitelio de la mucosa intestinal y el hígado. Como los niños sanos soportan la ingestión de soluciones salinas ligeramente hipertónicas sin presentar reacción alguna, se ha deducido de este hecho que las células de la mucosa del intestino son capaces de neutralizar las propiedades nocivas de los cristaloides mediante un proceso de copulación con agregados moleculares coloidales suministrados por el epitelio (Finkelstein). Pero aún en el caso de que los productos cristaloides hayan atravesado la mucosa intestinal a una concentración suficiente para producir graves desórdenes de la presión osmótica, la intervención del hígado contribuye a regular el ingreso de materiales osmógenos en la circulación general, transformándolos en compuestos insolubles, que quedan retenidos en las células hepáticas, o combinándolos con complejos coloidales y haciéndolos, por tanto, inactivos desde el punto de vista de la osmogénesis. La formación de glucógeno (coloide) a expensas de la glucosa (cristaloide) procedente de la digestión de los hidrocarbonados y osmogénicamente activa, constituye un buen ejemplo de la actividad osmo-reguladora del hígado, el cual se opone normalmente a que irrumpan en la sangre grandes cantidades de productos cristaloides capaces de perturbar el equilibrio osmótico del medio interno.

Cuando se sumergen células vegetales o animales en un líquido hipertónico, pasa agua del contenido celular al medio líquido, con lo cual el protoplasma se retrae, separándose de la membrana que le limita (plasmolisis); en cambio, las células sumergidas en soluciones de menor concentración que la de su protoplasma, se hinchan y hasta pueden llegar a desgarrarse por penetración excesiva de agua. Los glóbulos rojos se vuelven esféricos y sueltan su hemoglobina cuando se les coloca en un medio hipotónico, en agua destilada o en soluciones salinas de débil concentración, en cuyo caso la materia colorante pasa al medio líquido, tiñéndole de color rojo (hemolisis osmótica, por disminución de la concentración molecular en el interior del glóbulo). Esta disgregación del hematíe también se produce in vivo cuando penetra en el torrente circulatorio un líquido hipotónico, o mejor, un líquido cuya presión sea nula, v. gr., agua desti-

lada. Según trabajos realizados por Krumbhar, basta inyectar pequeñas cantidades de agua destilada en las venas de un perro para que se destruyan los eritrocitos en pleno torrente circulatorio, presentándose, en consecuencia, hemoglobinemia y hemoglobinuria. La introducción de agua destilada por vía gástrica no va seguida de hemoglobinuria en el conejo, pero sí en el ratón (Oehler). Si la dosis de agua introducida directamente en las venas es grande, el animal sucumbe a causa de profundas perturbaciones de la presión osmótica de sus plasmas.

La investigación de la **resistencia globular**, esto es, del grado de resistencia que oponen los hematíes a la destrucción por las soluciones hipotónicas, tiene cierto interés diagnóstico. Los glóbulos rojos normales son completamente hemolizados cuando se sumergen en una solución de cloruro sódico al 0,32—0,34 %, y se consideran como límites de la resistencia normal las cifras de 0,42—0,48. Cuando la hemolisis se produce en un líquido cuyo contenido en ClNa es de medio gramo por cien ($\Delta$=—0,37), la resistencia globular comienza a estar disminuída; y a la inversa, comienza a estar aumentada cuando la hemolisis osmótica se produce en una solución que contenga 0,40 gr. de sal por 100 de disolvente. En lo tocante a la resistencia de los eritrocitos del recién nacido, son contradictorios los datos recogidos por diferentes autores, pues en tanto Mensi, Slingenberg y otros, los encontraron igualmente resistentes que los del adulto, Cathala y Daunay sostienen que tienen menos resistencia, y Unger, por el contrario, que son más resistentes.

Se demuestra aumento de la resistencia globular en la ictericia por retención (Chanel, v. Limbeck, Vaquez y Ribierre) y, con menos constancia, en ciertas anemias perniciosas y en el cáncer, sobre todo, en el carcinoma gástrico. El descenso de la resistencia de los hematíes a la solución salina se observa especialmente en la ictericia congénita hemolítica del adulto (Chauffard, Widal y otros), y de manera inconstante, en las ictericias hemolíticas post-infecciosas y tóxicas, en la anemia perniciosa criptogenética, en la hemoglobinuria paroxística esencial durante el acceso, y eventualmente, en el cáncer. La fragilidad globular parece estar relacionada con la fijación de hemolisinas endógenas o exógenas —de procedencia parasitaria en este último caso— por los glóbulos rojos (Troisier).

En los organismos poiquilosmóticos se logra la adaptación a soluciones hipotónicas. Los protistas que viven indistintamente en agua dulce y en agua de mar presentan un protoplasma más vacuolado cuando pasan del segundo de los medios citados al primero (Guber). El proceso de catatónosis, o sea, la formación de productos insolubles cuando viven las células en medio hipotónico, es la expresión de fenómenos adaptativos; así, en las células de *Tradescancia* que viven en un medio de concentración inferior al de su protoplasma, se forman cristalitos de oxalato cálcico insoluble, con lo cual se sustraen a la osmogénesis cierto número de moléculas disueltas en el jugo celular (Spiro). Los animales de agua dulce, cuya presión osmótica es próximamente igual a la del medio en que viven, sucumben irremediablemente cuando se les sumerge en agua destilada o en soluciones salinas menos concentradas que las de su medio habitual.

La inyección intravenosa de soluciones hipertónicas produce por lo pronto hipertonemia, pero la tensión osmótica de la sangre se

reintegra enseguida a su cifra normal gracias a que se establece una corriente acuosa desde los tejidos a la masa sanguínea (véase antes), y la cantidad de orina que se elimina en estas condiciones es superior al volumen de líquido infundido. Sin embargo, la inyección de soluciones hipertónicas llega a provocar la muerte cuando se traspasan ciertos límites. Hallion y Carrión ha visto sobrevenir edema pulmonar después de la inyección intravenosa de soluciones hipertónicas de cloruro sódico.

Se observan alteraciones de la presión osmótica de la sangre en todas aquellas circunstancias en que resultan insuficientes los mecanismos osmo-reguladores. Aumenta la concentración molecular del medio interno (hipertonemia) después de la nefrectomía doble en los animales, en las nefritis tóxicas experimentales (Richter y Roth), y en principio, en las nefritis con depuración insuficiente, a causa de que en todos estos casos la precaria actividad del aparato renal no logra descartar las substancias cristaloides, con lo cual quedan éstas retenidas en la sangre. También se observa con frecuencia estado hipertonémico en la eclampsia puerperal, en las enfermedades del corazón (Koranyi) y en la diabetes, relacionada probablemente en este último caso con el aumento del azúcar sanguíneo. Sin embargo, está fuera de duda que en casos de depuración renal insuficiente, en plena uremia, la retención de cristaloides no conduce obligatoriamente a la hipertonemia, pues hasta pueden observarse en estas condiciones concentraciones menores que en estado normal (Koranyi y otros). Cuando, en las circunstancias dichas, tiende a elevarse la presión osmótica del plasma sanguíneo, entonces pasan moléculas cristaloides, sobre todo ClNa, de la sangre a los tejidos, las cuales retienen, al mismo tiempo, cierta cantidad de agua; la consecuencia de esto es el edema, cuyo líquido posee un punto crioscópico inferior, igual o superior al de la sangre (Loeper). Según Achard, la retención tisular de urea puede provocar también edema.

La demostración de que la sangre se desembaraza de ciertos productos extraños o del exceso de substancias normales, depositándolos en los tejidos, la debemos en parte a las investigaciones de Achard y Loeper. Si se liga el pedículo renal y luego se inyecta por vía venosa una substancia de fácil demostración, tal como el ferrocianuro o el sulfocianuro potásicos, se comprueba que ya al cabo de 24 horas la sangre está casi completamente libre del material inyectado, al paso que se demuestra su presencia en los diferentes tejidos del animal. Otro tanto ocurre si se administra cloruro sódico. No obstante, se admite, sobre todo por los experimentadores y clínicos franceses, que la retención de cristaloides en los tejidos no conduce necesariamente al edema por retención simultánea de agua. A esta forma de retención la califican los autores franceses como **retención seca.**

No resulta fácil conciliar el concepto de la retención seca con el hecho de la gran solubilidad del cloruro sódico y de otros cristaloides (urea, etc.) en el agua. Queda dicho que una de las formas de auto-regulación osmótica consiste en la precipitación de cristaloides bajo una forma insoluble; pero, por el momento, ignoramos que ocurra lo mismo en el organismo humano. El hecho observado por

Petersen, de que la substancia cartilaginosa de un pez *(Scymus borealis)*, extraordinariamente rica en ClNa, contenga concreciones de esta sal, depone, desde luego, en favor de la concepción de la retención seca; pero difícilmente se comprende que pueda tener lugar este fenómeno en tejidos cuya circulación sanguínea sea activa.

Finkelstein ha llamado la atención sobre el hecho de que los niños afectos de catarro intestinal presentan fiebre cuando, en substitución de la dieta empleada con fines terapéuticos, se les administran soluciones azucaradas, de lactosa, maltosa, etc. Según Finkelstein, la reacción térmica observada en estas condiciones estaría relacionada con la fermentación del azúcar en el intestino y con la consiguiente formación de materiales ácidos; pero Schaps demostró la inexactitud de esta explicación al observar que también se producía reacción febril con las inyecciones hipodérmicas de soluciones isotónicas de cloruro sódico y de azúcar. Experimentando con soluciones de sal común, se ha observado que en tanto los niños sanos y dispépticos menores de tres meses, no presentan fiebre después de ingerir una solución salina al 0,75 %, cuyo punto crioscópico es —0,54°, sí la presentan cuando se les administran soluciones hipertónicas de un valor determinado (al 3 %, $\Delta$=—1,85°); en cambio, con la solución de cloruro sódico al centésimo ($\Delta$=—0,63°) sólo reaccionan con elevación térmica los niños dispépticos, pero no los sanos, a causa probablemente de la insuficiencia osmo-reguladora de la mucosa intestinal irritada. Semejante reacción febril, calificada como **fiebre alimenticia**, y que también se observa en el adulto después de ingerir sal o azúcar (Walterhöfer) y en los animales, debe considerarse como expresión de perturbaciones del centro regulador térmico, relacionadas con cambios sobrevenidos en la presión osmótica de los plasmas, o bien como consecuencia de una acción piretógena directa de los productos en cuestión.

Entre las sales de sodio piretógenas figuran, además del cloruro, el bromuro y el yoduro, y también el citrato; pero, en cambio, están desprovistas de acción en este sentido otras sales sódicas. También son piretógenos el cloruro potásico y el cloruro de calcio (Meyer). Friedberger y Tetsuda han visto que la inyección intraperitoneal de grandes dosis de diferentes sales provoca descenso térmico y muerte del animal (cobayo), al paso que las dosis pequeñas producen, por el contrario, reacción febril. Las dosis medianas provocan una fase inicial de hipotermia, seguida de elevación de temperatura.

La inyección intravenosa de suero fisiológico provoca reacción febril (Bingel y otros), pero también se produce fiebre cuando se inyecta subcutáneamente la solución salina, o bien cuando se administra por vía oral, conforme demostró F. L. Meyer. Se ha discutido, sin embargo, si se trata de una **fiebre salina** en sentido estricto, dependiente de la acción piretógena del cloruro sódico, o de una reacción térmica relacionada con la presencia de cuerpos bacterianos muertos en el líquido esterilizado e infundido. Basta la simple inyección subcutánea de solución isotónica de glucosa (Cobliner) o de cloruro sódico para que se desenvuelva en los niños el síndrome de Finkelstein (fiebre, aumento de la frecuencia del pulso, intranquilidad, etc.) A pesar de los múltiples trabajos realizados para esclarecer la cuestión relativa a la naturaleza de la fiebre salina,

todavía no está resuelto el problema de manera definitiva, pues en tanto algunos investigadores (Mc Intosh, Fules y Dearden, Bendix y Bergmann) sostienen que la fiebre producida en estos casos depende de la acción piretógena de las bacterias contenidas en la solución salada fisiológica, Freund pretende que la fiebre salina determinada por la inyección endovenosa de líquido clorurado no tiene nada que ver con la presencia de gérmenes bacterianos muertos en el agua utilizada para la infusión. Se ha pretendido por algunos que la fiebre salina está relacionada con trastornos de la pared intestinal, a cuyo través pasarían toxinas o bacterias contenidas en la cavidad entérica.

Una solución salina puede ser osmoinócua y desplegar, sin embargo, efectos tóxicos relacionados con el poder nocivo de los iones que contiene. Los animales marinos sucumben si se les sumerge en una solución de cloruro sódico isotónica con el agua de mar, y lo mismo ocurre cuando se les introduce en una solución salina de concentración conveniente (isotónica con el medio marino) que contenga todas las sales del agua de mar, a excepción del cloruro de sodio. En el agua de mar, la acción tóxica de los iones Na está neutralizada por los iones Ca y K (J. Loeb).

Desconocemos todavía el mecanismo de los **accidentes coloidoclásicos**, descritos primeramente por Widal, Abrami y Jancovesco. Estos autores habían observado que los enfermos con insuficiencia hepática (véase el correspondiente capítulo de este Manual) presentaban, al poco tiempo de ingerir en ayunas 200 c. c. de leche, un complejo sintomático consistente en hipotonia vascular, leucopenia con linfocitosis, aumento de la coagulabilidad de la sangre y descenso del índice refractométrico del suero, complejo al que han dado el nombre de crisis hemoclásica de origen digestivo. Según Widal, estos accidentes serían debidos a la insuficiencia proteopéxica del hígado, por cuyo motivo pasarían a la circulación general albumosas y peptonas procedentes de la digestión entérica de las proteínas de la leche. La inyección de pequeñas cantidades de peptona o de sangre extraída de la vena porta durante la fase digestiva, produce el mismo efecto en los animales de experiencia; pero en cambio, no se obtiene reacción hemoclásica cuando se inyecta sangre portal retirada de perros en ayunas, ni tampoco cuando se hace ingerir a sujetos sanos el desayuno de leche, en cuyo caso se produce aumento de la presión vascular y leucocitosis. El complejo hemoclásico tiene, según veremos, gran parecido con el cuadro del choque anafiláctico, considerándose éste como un caso particular del choque coloidoclásico. Que la crisis hemoclásica no puede considerarse como una forma de proteotoxicosis, relacionada con la incapacidad del hígado para fijar los productos más groseros de la proteolisis digestiva, lo demuestra el hecho de que también se hayan descrito idénticas modificaciones hemáticas y del tono vascular consecutivamente a la ingestión de mono-y disacáridos (levulosa, glucosa, sacarosa: Retzlaff); de substancias grasas, tales como el aceite y la manteca (Adelsberger, Schiff y Stransky); de substancias salinas, como la sal de higuera (Blumenthal y Jungmann), y hasta de agua (Kisch). El hecho de que la crisis hemoclásica se observe también en individuos con hígado sano, y que falte, en cambio, en gran número de sujetos con lesiones hepáticas

(Worms y Schreiber, Stahl y otros), depone también en contra del punto de vista anteriormente expuesto. Tampoco se concilía con la teoría sobre el origen proteotóxico de la crisis hemoclásica, el hecho de que se puedan desencadenar los accidentes hemoclásicos mediante el simple masage del hígado en casos de ictericia y de éstasis hepático (Sömjèn), o exponiendo el hígado a la acción de la diatermia (Berliner), o sometiendo el cuerpo a la acción de los rayos X (Foveau de Courmelles), o en fin, inyectando directamente en la sangre coloides metálicos u otras substancias desprovistas de carácter antigénico. Para que la teoría fuese aceptable, sería preciso admitir que todas estas influencias determinan la movilización de substancias autotóxicas del grupo de las albumosas y de los péptidos.

Modernamente se sostiene por algunos investigadores una doctrina genuinamente químico-física para explicar los accidentes coloidoclásicos. Así como los accidentes relacionados con alteraciones de la presión osmótica se atribuyen fundadamente a la ruptura del equilibrio osmótico de los plasmas, los fenómenos coloidoclásicos se atribuyen a la ruptura del equilibrio coloidal de los plasmas y de las células. Tanto el plasma sanguíneo y los plasmas intersticiales como los coloides de constitución de las células se encuentran normalmente en estado de equilibrio coloidal; pero la penetración de substancias extrañas en el torrente circulatorio, incluso de substancias cristaloides, puede romper el equilibrio coloidal de las micelas albuminoideas (en parte, por modificar la carga eléctrica de las micelas), determinando la formación de flóculos o precipitados en el interior de los vasos capilares. Kopaczewski sostiene, en efecto, que tanto los accidentes coloidoclásicos como los accidentes agudos de la anafilaxia, que no representarían, en último análisis, más que un caso particular de la coloidoclasia, se explican por la formación de flóculos o precipitados que obliteran los capilares pulmonares. Por más que nunca se haya podido comprobar la existencia de tales trombos floculares in vivo en los vasitos del pulmón, Kopaczewski estima que la disminución de la tensión superficial demostrada en el suero, es una prueba de que se produce tal floculación, pues, según él, se comprueba siempre este cambio en la tensión superficial cuando se producen floculaciones coloidales. De todos modos, aunque la esencia del fenómeno no estribe, según sostiene Kopaczewski, en la floculación de los coloides, pueden considerarse los accidentes coloidoclásicos como expresión de la ruptura del equilibrio coloidal de los plasmas y de los elementos protoplasmáticos del cuerpo, en cuyas circunstancias los compuestos albuminoideos adquieren propiedades tóxicas que antes no tenían.

Widal hace notar que la coloidoclasia no es un fenómeno exclusivamente hemático, sino que también alcanza a los coloides de constitución de las células. Cuando se introducen en la sangre substancias capaces de desencadenar los accidentes coloidoclásicos, el primer fenómeno es, sin disputa, la ruptura del equilibrio de los coloides plasmáticos; pero en una fase ulterior sobreviene el choque tisular coloidoclásico, como expresión del desequilibrio coloidal de los protoplasmas celulares. Las manifestaciones clínicas aparentes

del choque derivan, no de la ruptura del equilibrio coloidad de la sangre, sino de la coloidoclasia que tiene lugar en los mismos elementos tisulares.

---

## Morfología y biología general de las bacterias

Las **bacterias,** cuyo lugar en la clasificación botánica no está aún definitivamente establecido, son organismos vegetales monocelulares constituídos por una masa protoplasmática provista de una membrana envolvente, en cuyo interior se halla diseminada la substancia nuclear. Las dimensiones de estos seres oscila generalmente entre 0,5 μ y 10 μ, pero tiende a admitirse que, además de las bacterias más diminutas, consideradas como verdaderas unidades morfológicas existen agrupaciones micelares ultramicroscópicas de moléculas vivas, y hasta verdaderos «virus solubles» (Beijerinck).

En cuanto a la **morfología de las bacterias** se acostumbra a diferenciar, ajustándose en principio a la antigua clasificación de Cohn, los tres grupos siguientes:

1. Cocáceas, de forma esférica, arriñonada u ovoidea. Las especies incluídas en este grupo se distinguen, según la disposición de los cuerpos bacterianos, en las formas siguientes:

a) Cocos aislados o micrococos.—*Micrococcus melitensis* (Bruce), que a veces adopta las formas sub b y c. Afín de éste, es el *B. abortus* de Bang, productor del aborto epizoótico del ganado vacuno y capaz de provocar una infección en el hombre, que tiene marcada semejanza clínica con la infección melitense.

b) Cocos agrupados de dos en dos, por parejas, o diplococos. Figuran aquí buen número de gérmenes productores de enfermedades, entre ellos, el gonococo de Neisser, productor de la blenorragia; el germen de la meningitis cerebro-espinal epidémica (meningococo de Weichelsbaum) y otras especies constituídas por masas protoplasmáticas de forma arriñonada agrupadas por parejas, pero que difieren entre sí por ciertos caracteres morfológicos y biológicos. El pneumococo de Fränckel, constituído por cocos en forma de llama de bujía, y que es el agente causal de la pulmonía, figura también en este grupo.

c) Agrupaciones longitudinales de cocos, de tamaño variable (estreptococos). Entre las formas estreptocócicas figuran: el *Streptococcus pyogenes* (Pasteur), productor de focos supurativos; el *Streptococcus erisipelatis* (Fehleisen), excitante de la erisipela; y el *S. viridans,* aislado en casos de endocarditis séptica, y que Norton logró aislar de las heces y de la secreción faríngea de individuos sanos.

d) Las agrupaciones de cuatro cocos, según dos direcciones del espacio, se designan con el nombre genérico de tetradas *(Micrococcus tetragenus* (Gaffky).

e) Sarcinas, o sea, agrupaciones octocócicas dispuestas según las tres direcciones del espacio, formando masas cúbicas de ocho piezas *(S. ventriculi,* Goodsir).

f) Cocos agrupados irregularmente en forma de racimos o masas irregulares (estafilococos), entre cuyas formas se incluyen algunos agentes supurativos, tales como los *Staphylococcus pyogenes albus* (Rosenbach) y *aureus* (Ogston, Rosenbach).

2. Formas bacilares o bacilos, esto es, cuerpos protoplasmáticos en forma de bastoncito, de longitud variable y de extremidades lisas o redondeadas. Se distinguen:

a) Bacterias ovoides y coco-bacilos, que, desde el punto de vista morfológico, pueden considerarse como formas de tránsito entre las especies señaladas sub 1 y los bacilos en sentido estricto. La longitud de los cuerpos bacterianos es muy poco mayor que el diámetro transverso: *B. pestis* (Yersin-Kitasato)—*B. influenzæ* (Pfeiffer)—*B. tussis convulsivœ* (Bordet y Gengou)—*B. ulceris cancrosi* (Ducrey).

b) Bacilos fusiformes, abultados en su porción central, pero cuya longitud sobrepasa bastante al diámetro transverso. *B. fusiformis,* encontrado en la angina fuso-espirilar de Vincent.

c) Bacilos cilíndricos. Es precisamente en este grupo en donde figura la mayoría de los gérmenes patógenos para el hombre: *Bacillus tiphosus* (Eberth-Gaffky) y *paratificus* (Achard y Bensaude)—*B. coli* (Escherich)—*B. difteriæ* (Klebs-Löffler)—*B. anthracis* (Davaine)—*Pneumo-bacillus Friedlœnderi*—*B. tuberculosis* (Koch)—*B. lepræ* (Hansen)—*B. mallei* (Löffler)—*B. tetani* (Nicolaier)—*B. disenteriæ* (Shiga), etc.

3. Vírgulas, esto es, bastoncitos incurvados en sentido longitudinal (b. vírgula del cólera o *Spirillum cholerae,* Koch), y espirilos, formados por cuerpos que adoptan forma ondulada o en sacacorchos. De este último grupo se han desglosado algunos organismos patógenos, que se incluyen hoy entre los protozoarios, tales como el agente productor de la sífilis y el espirilo de la fiebre recurrente. Por lo demás, los espirilos conocidos en la actualidad son simples saprofitos *(S. undula, S. volutans).*

El cuerpo protoplasmático de las bacterias está rodeado de una finísima membrana, que se destaca, sobre todo, cuando la célula sufre el proceso de plasmolisis; pero, además de esta envoltura, algunos gérmenes están rodeados de una espesa cápsula formada, al parecer, por una substancia gelatinoide (b. capsuladas, v. gr., el pneumococo de Fränckel). En el seno del protoplasma, que poseería, según Bütschli, estructura alveolar, se demuestra en algunas especies la existencia de granulaciones de diferente naturaleza; se trata en algunos casos de granos de azufre (en las bacterias sulfurosas), o de corpúsculos amiláceos que reaccionan con el yodo, o en fin, de corpúsculos metacromáticos y de cuerpos polares, que se consideran también como materiales de reserva. La opinión según la cual se consideraban las bacterias como masas protoplasmáticas desprovistas de núcleo, ha caído por tierra desde que se ha demostrado por vía química la presencia de la substancia nuclear

(nucleínas) en los cuerpos bacterianos, y desde que los perfeccionamientos técnicos introducidos en los métodos de coloración han puesto de relieve la presencia de corpúsculos cromáticos que se tiñen de manera análoga a los núcleos celulares. Sin embargo, debe hacerse notar que la materia nuclear de las bacterias no se encuentra formando un núcleo en el sentido morfológico, sino diseminada en el espesor de la substancia del protoplasma, constituyendo un núcleo difuso (en el *B. Bütschli,* Schaudin), o en forma de granulaciones nucleares, como en el *B. fusiformis.*

Según recientes trabajos de Kirchenstein, en la generalidad de las bacterias se encuentran granos cromáticos polares, y, en algunas especies, las granulaciones cromáticas están dispuestas en otras zonas del citoplasma, disponiéndose a veces en espiral, adoptando el tipo de núcleo espiriforme. Los corpúsculos polares del bacilo diftérico están constituídos por ácido nucleico libre (Schumacher).

Algunas bacterias están provistas de órganos locomotores, representados por flagelos o pestañas vibrátiles, que se consideran como expansiones filamentosas del protoplasma. En cuanto a la disposición y al número de estos organitos motores, se distinguen:

Peritricas, provistas de varias pestañas distribuídas en toda la superficie del cuerpo (b. tífico, b. coli).

Monotricas, provistas de un solo flagelo situado en una de las extremidades (b. vírgula del cólera).

Anfotricas, con dos filamentos polares.

Lofotricas, dotadas de uno o de dos pinceles de filamentos motores situados en uno o en ambos polos, respectivamente.

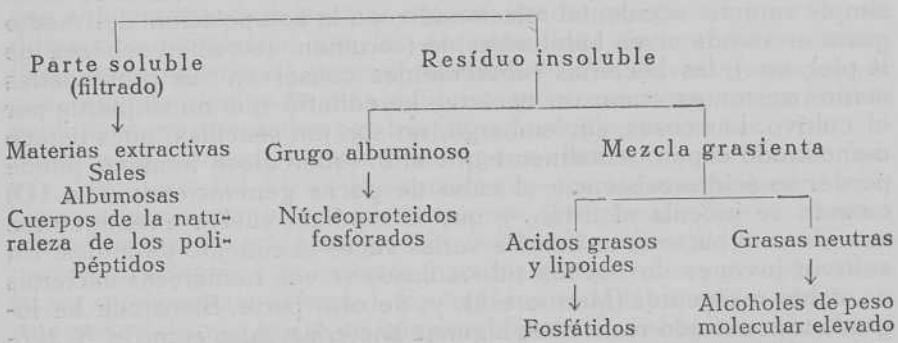
Los estudios relativos a la **composición** de las bacterias han puesto de manifiesto la extrema complejidad química de las mismas. Además de materias albuminoideas típicas (albúminas y globulinas) y de proteidos fosforados (nucleínas), se han encontrado productos de la regresión de estos cuerpos (ácidos aminados, bases xánticas), y, en algunas bacterias, substancias albuminoides afines de la queratina. Pero aparte estos principios, también se ha puesto de relieve la existencia de cuerpos pertenecientes al grupo de los hidratos de carbono (glucógeno y monosacáridos; celulosa en la membrana de algunas células) y de substancias grasas y lipoides (grasas neutras, ácidos grasos, colesterina). La cantidad de agua que entra en la composición de los cuerpos bacterianos es variable (85 por 100, termino medio), y el resíduo de la incineración de los mismos difiere de una especie a otra en cuanto a cantidad y composición, y, para una misma especie, según el medio nutritivo utilizado para su cultivo (Cramer, Levéne y otros).

Tomando como ejemplo el bacilo tuberculoso, uno de los mejor estudiados bajo el aspecto químico, se citan aquí los resultados de algunos análisis.

Aparte las materias albuminoideas, que constituyen el 8,3 % del resíduo seco del bacilo tuberculoso, revela el análisis la presencia de una núcleoprotamina (24,5 %), de núcleoproteidos (23 %), de ácido tuberculínico (8,5 %) y de 26,5 % de grasas neutras (lecitinas y substancias céreas, Ruppel). El ácido tuberculínico es un ácido nucleico rico en fósforo, que está en combinación con una protamina (tuberculosamina). El ácido nucleico aislado de los b. tuberculosos contiene 32,78 de C, 6,32 de H, 9,42 de N y 29,40 de Ph (Levéne), y en su composición entra

una pentosa (Bendix), de manera análoga a lo que ocurre con otros proteidos extraídos de los organismos superiores. Por lo que respecta a su contenido en materias grasas, Levéne ha hecho la observación de que oscila dentro de límites bastante amplios, entre 21,18 % y 31,56 %, y más. Los cuerpos bacilares contendrían una substancia queratínica y, según Carriére, un fermento lipolítico. Además, Tamura ha encontrado fenilalanina y valina y un alcohol de peso molecular elevado (micol), y Levéne, una substancia parecida al glucógeno. El contenido en cenizas es de 9,2 % (Ruppel), pero, en realidad, varía mucho, en relación con el medio nutritivo empleado (entre 5,92 y 10 %, Levéne). Según Schweinitz y Dorset, en las cenizas del bacilo tuberculoso existen sosa, potasa, cal, magnesia, sílice y ácido fosfórico, este úllimo en la enorme proporción de 65,23.

En el cuadro siguiente, tomado de un trabajo de Altstaedt, figuran las substancias retiradas de los bacilos tuberculosos tratados por el ácido láctico.




Según trabajos de Agulhon y Frouin, la cantidad de materias grasas contenida en los bacilos tuberculosos desecados, alcanza el 42 por 100. Las substancias grasas están constituídas por una mezcla de ácidos grasos, grasas neutras, éteres de alcoholes de peso molecular muy elevado y por una mezcla compleja del tipo de las jecorinas, que contiene fósforo. Por hidrólisis, han podido separar de este complejo fosforado ácidos grasos, glicerina, una base análoga a la colina y una substancia gomosa, que da glucosa por hidrólisis; en cambio, no han podido demostrar la presencia de colesterina.

Los estudios de los investigadores americanos acerca de los carbohidratos contenidos en los diferentes tipos de pneumococos, han conducido a la conclusión de que cada tipo de pneumococo posee un carbohidrato tipo-específico; así, el polisacárido aislado del tipo I contiene nitrógeno en su molécula, verosimilmente bajo forma de glucosamina; el carbohidrato obtenido del tipo II de pneumococo está exento de nitrógeno, y por hidrólisis da glucosa; en cambio, el polisacárido correspondiente al tipo III, muy parecido al del tipo II, contiene en la molécula ácido glucurónico.

Los materiales grasos y lipoides constituyen una especie de envoltura cérea al cuerpo del bacilo tuberculoso, y es precisamente gracias a esta cubierta cérea por lo que los gérmenes poseen la propiedad de resistir, una vez teñidos, a la decoloración por los ácidos. Cuando se tiñen bacterias con una solución de fuschina fenicada, y luego se tratan por un ácido mineral u orgánico diluído (sulfúrico, nítrico, láctico), todos los bacilos se decoloran, a excepción del bacilo tuberculoso de Koch. Sin embargo, el calificativo de **ácido-resistentes**, o la expresión «bacterias resistentes a la decoloración por los ácidos», no son aplicables solamente al germen tuberculígeno de Koch, pues hay, en efecto, otras bacterias patógenas (b. de la lepra) y saprofitas (b. del esmegma, b. del cerumen, ciertos bacilos contenidos en la leche, etc.) que poseen idéntico carácter, aunque con dife-

rencias cuantitativas por lo que respecta al grado de resistencia que ofrecen a la decoloración. Como las substancias céreas extraídas del bacilo tuberculoso poseen la misma propiedad de resistir, una vez teñidas, a la decoloración por los ácidos, de ahí que se haya atribuído muy fundadamente a aquellos materiales el carácter ácido-resistente de los cuerpos bacilares. No obstante, Gasis pretende que la acido-resistencia no se debe a las materias grasas ni a substancias quitinoides, sino a las mismas proteinas bacilares.

Según Lévy-Valensi, hay que distinguir los b. ácido-resistentes verdaderos (b. tuberculoides) y los b. pseudoácido-resistentes. En tanto el carácter ácido-resistente de estos últimos es un simple carácter accidental relacionado con la composición del medio graso en donde viven habitualmente (cerumen, secreción sebácea de la piel, etc.), las bacterias tuberculoides conservan sus propiedades ácido-resistentes como un carácter hereditario que no se pierde por el cultivo. Las cosas, sin embargo, no son tan sencillas, pues parece demostrado experimentalmente que el b. tuberculoso humano puede perder su ácido-resistencia al cabo de pocas generaciones (6 a 10) cuando se inocula al tritón, y que el carácter vuelve a readquirirse cuando esta bacteria se inocula varias veces al conejito de Indias. En cultivos jóvenes de bacilos tuberculosos se ven numerosas bacterias no ácido-resistentes (Marmoreck), y, de otra parte, Bienstock ha logrado tornar ácido-resistentes algunas bacterias, tales como el *B. subtilis* y el bacilo tífico, desprovistas normalmente de este carácter, cultivándolas en medios ricos en substancias grasas; también el *B. coli* adquiere carácter ácido-resistente después de una docena de trasplantaciones en caldo lecitinado (Alb. y Alej. Mary); y el bacilo del esmegma, cultivado largo tiempo en un medio de glicerina-agar-peptona, se torna prácticamente tan resistente a la decoloración por los ácidos como el mismo bacilo tuberculoso (E. R. Long). Por lo que respecta a la ácido-resistencia del bacilo de la lepra, sostiene Reenstjerna que se trata de un carácter puramente circunstancial.

Las **formas de involución** que presentan algunas bacterias (b. del cólera, b. piociánico) cuando viven en medios nutritivos desfavorables, en medios pobres o agotados, o adicionados de pequeñas cantidades de antisépticos, se interpretan como verdaderos fenómenos degenerativos, que se traducen por la aparición de formas muy distintas de la original (formas espirilares y de cocos para el b. piociánico; formas en maza para el vibrión del cólera). Kirchstein interpreta las formas de involución como expresión de estados patológicos de las bacterias, relacionados verosímilmente con la carencia, en los medios de cultivo, de substancias del grupo de las vitaminas. Debemos señalar también en este lugar la variabilidad morfológica que ofrecen algunas especies bacterianas, variabilidad que no está ligada a procesos de naturaleza degenerativa. Este pleo-o polimorfismo de las bacterias, es decir, la mutabilidad morfológica de las especies bacterianas, debe de considerarse como expresión de reacciones adaptativas relacionadas con las condiciones del cultivo, de manera análoga a lo observado experimentalmente en ciertas especies de algas, que adoptan formas redondeadas o filamentosas, según

que el medio nutritivo empleado sea más o menos concentrado (Livingston).

Haendel ha estudiado la mutabilidad del vibrión colérico. Fenómenos análogos se observan en otras especies, en los b. tífico y paratífico y en el pneumococo de Fränckel. Szymanowsky y Szereszewski estudiaron recientemente la variabilidad de los bacilos disentéricos, y Kermorgant, las variaciones morfológicas de los estreptococos, que adoptan a veces formas cocobacilares y bacilares. Maher sostiene que no sólo se observan variaciones morfológicas de este orden, sino que hasta es posible transformar bacterias saprofíticas, y por tanto, inócuas, en gérmenes patógenos. Sin embargo, también se sostiene por algunos que una misma especie bacilar puede adoptar formas diferentes, en relación con las distintas fases de su ciclo evolutivo. Por lo que respecta al germen tuberculoso, Much viene sosteniendo que, además de los bacilos ácido-resistentes, existen otras formas evolutivas representadas por bacterias no ácido-resistentes y por formaciones granulares, cocciformes —granulaciones de Much, forma granular del virus tuberculoso—, a las que se podría añadir una forma granular ácido-resistente (Borghesi). Según algunos bacteriólogos, la ácido-resistencia del bacilo tuberculoso sería una propiedad adquirida por ciertas bacterias desprovistas primitivamente de este carácter (Ferrán). Es también indudable que además de este polimorfismo, existe un pleomorfismo fisiológico, en el sentido de que determinadas especies bacterianas pueden adquirir ciertas propiedades fisiológicas que se encuentran en especies próximas.

Todavía se discute la significación de la forma granular del virus tuberculoso, pues en tanto Much la considera como una forma evolutiva del bacilo de Koch, otros autores sostienen que se trata de formas de desintegración del virus completamente evolucionado (Mircoli y otros). Las formas ramificadas del germen tuberculoso que se encuentran a veces en los cultivos y en los esputos de tísicos (Metchnikoff), son consideradas por algunos como prueba de que se trata de un hongo *(Sclerothrix Kochi)*, y no de una bacteria. Los filamentos ramificados se fragmentarían fácilmente en bastoncitos y en granos, correspondientes a las formas bacilar y granular, respectivamente, del virus tuberculoso.

Según Ferrán, cuyos trabajos experimentales datan de muchos años, el germen ácido-resistente tuberculoso deriva de bacterias saprofitas muy abundantes en el ambiente, y que también se encuentran en el contenido intestinal de muchos mamíferos y del hombre. Gracias a un proceso de adaptación, los gérmenes primitivamente saprofíticos se transforman en bacterias $\alpha$, que no tienen aún poder tuberculógeno, y éstas, en bacterias $\beta$, mejor adaptadas que las del grupo anterior. De las bacterias $\beta$ derivarían las bacterias $\gamma$, ácido-resistentes, que corresponden al bacilo tuberculoso de Koch, y, a partir de éstas, se originarían las formas granulares ($\partial$), que corresponden a los granos de Much, también ácido-resistentes y Gram-positivos. Además, según Ferrán, los bacilos ácido-resistentes podrían perder este carácter y transformarse en gérmenes muy parecidos a los del tronco primitivo, es decir, a los bacilos $\alpha$.

Actualmente son conocidas las **formas filtrables** de algunas bacterias. Además de los ultravirus y de ciertas especies bacterianas que pasan a través de las bujías de filtración, tal, por ejemplo, el agente de la peripneumonía de los bóvidos, hay que contar con la existencia de bacterias que, en especiales condiciones, atraviesan los filtros de porcelana. Vandremer fué uno de los primeros en demostrar que el filtrado de cultivos de bacilos tuberculosos inoculado

a animales sensibles es capaz de provocar lesiones tuberculosas, y Calmette ha logrado demostrar que a través de la placenta intacta puede pasar de la madre al feto una forma filtrable del bacilo de la tuberculosis. Tales formas filtrables del bacilo de Koch se encuentran en el esputo y en el pus tuberculoso, en la orina de individuos afectos de tuberculosis renal y en otros productos tuberculosos. También se han descrito formas filtrables del bacilo tífico, del estafilococo y de otras bacterias.

Para el entretenimiento de sus actividades fisiológicas precisan las bacterias el concurso del oxígeno; pero al paso que algunas especies subvienen a sus necesidades gaseosas tomando el O libre de la atmósfera (b. aerobias: b. tuberculoso, b. anthracis, b. diftérico), otras, en cambio, utilizan el oxígeno de ciertas combinaciones que lo ceden con facilidad, y sucumben en presencia del oxígeno libre (b. anaerobias: b. tetánico, vibrión séptico). Debe hacerse notar, sin embargo, que no existe separación estricta entre estas dos categorías bacterianas. Hay, en efecto, organismos que pueden desarrollarse indistintamente en medios privados de oxígeno libre y en medios aireados (anaerobios facultativos: b. del cólera, estreptococo piógeno, b. diftérico), y además, es un hecho experimental de toda evidencia, la transformación de bacterias aerobias en anaerobias, y viceversa (Rosenthal y otros). Seguramente se trata en estos casos de fenómenos de adaptación del protoplasma bacteriano a las condiciones del medio nutritivo.

Cuando la levadura de cerveza vive en la superficie de un líquido azucarado (levadura alta), toma oxígeno libre de la atmósfera, y en estas condiciones vive en aerobiosis; pero cuando vive sumergida en el seno del líquido (levadura baja) subviene a sus necesidades gaseosas tomando oxígeno de la molécula de azúcar (anaerobiosis), desdoblándola en alcohol y anhídrido carbónico. La levadura alta hace fermentar la raffinosa (una triexosa), destruyendo la levulosa y dejando intacta la combinación dextrosa-galactosa; en cambio, la levadura baja despliega acción fermentativa sobre la melobiosa, desdoblándola previamente en sus exosas integrantes. El desdoblamiento de la melobiosa es función de un fermento que segrega únicamente la levadura baja (Fernbach).

A excepción de algunas bacterias que son capaces de fijar directamente el nitrógeno libre de la atmósfera (especies del genero *Azotobacter,* que viven en el suelo), la mayoría de las especies bacterianas conocidas utilizan el nitrógeno de las substancias albuminoideas o de los productos de disgregación de éstas que tienen a su alcance. Por otra parte, como el protoplasma bacteriano no puede utilizar el carbono atmosférico —por la razón de que no posee una función clorofílica como la de los vegetales superiores, ni una función cromofílica, como en las bacterias pigmentadas (Molisch)— aprovecha los materiales carbonados contenidos en el medio nutritivo, que están representados, sobre todo, por compuestos ternarios (azúcares, grasas, etc.) Los restantes elementos que entran en la composición de los cuerpos bacterianos (Ph, Ca, Si, Mg) proceden de diversos productos contenidos en el medio nutritivo.

La intervención de fermentos en el proceso digestivo y en las mutaciones nutritivas de las bacterias, está al abrigo de toda duda.

La desintegración de los materiales albuminoideos está relacio-

nada con la intervención de fermentos proteolíticos, en parte análogos a la tripsina y al fermento péptico, y en parte, afines de la papaina (en el *B. fluorescens liquefaciens).* También figura en este mismo grupo, un fermento que disuelve la caseína de la leche (caseasa, en el *Tyrothrix tenuis),* y otro que licúa la gelatina (gelatinasa, en el vibrión del cólera), transformándola en productos más sencillos. Bajo la influencia de estos fermentos proteolíticos, los materiales proteicos del medio nutritivo son transformados en substancias más sencillas, a expensas de las cuales el protoplasma bacteriano construye los materiales albuminosos de su propio cuerpo. El proceso de putrefacción de las substancias proteicas —debido al concurso de bacterias aerobias *(B. fluorescens liquefaciens, B. fluor putridus, Proteus vulgaris, B. subtilis)* y anaerobias *(B. putrificus,* v. séptico, etc.)— aboca, en último término, a la formación de cuerpos relativamente sencillos, entre los que figuran ácidos aminados, aporrhegma, productos volátiles (amoníaco, escatol, indol). La formación de indol en los medios nutritivos utilizados para el cultivo de las bacterias, tiene cierta importancia, en el sentido de que puede aprovecharse para la diferenciación de algunas especies; así, p. ej., el colibacilo y los b. tetánico y colérico forman indol, y en cambio, no lo forman los b. tífico, diftérico y carbuncoso. Causse ha señalado el hecho de que en las aguas contaminadas por el bacilo tífico se halla cistina, y con frecuencia también tirosina, como resultado de la desintegración de las materias albuminoideas.

Los hidratos de carbono hidrolizables son atacados por fermentos amilolíticos elaborados por el protoplasma bacteriano. Figuran en este grupo: un fermento que digiere la celulosa (celulasa, en el *B. amylobacter);* los fermentos que provocan la hidrólisis del almidón (amilasas), que se encuentran en muchas bacterias patógenas (b. tuberculoso, tífico, diftérico); y además, fermentos inversivos, invertasas, en el *Streptococcus mesenteroides* y en el *B. lacticus.* Debemos señalar también la capacidad que poseen algunas bacterias de hacer fermentar ciertos azúcares, con exclusión de otros. Por lo que respecta a los fermentos lipolíticos, se ha demostrado su presencia en algunas bacterias, entre ellas, en el bacilo tuberculoso (Carrière). Recuérdese, además, la acción desdobladora que sobre las grasas neutras ejercen las bacterias productoras del enranciamiento del tocino.

Además de los fermentos dichos, se ha puesto de relieve la existencia de enzimas oxidantes (oxidasas) y reductores (reductasas), y de fermentos capaces de desdoblar ciertos glucósidos (Twort). Algunas especies elaboran diastasas especiales capaces de provocar la fermentación de substancias variadas: tal ocurre, entre otras, con el *Micrococcus urœ,* que transforma la urea en carbonato amónico (fermentación amoniacal de la orina); con el *B. aceti* (del avinagramiento del vino), productor de ácido acético a expensas del alcohol; con los *B. bulgarus* y *lactis acidi,* que transforman el azúcar de leche en ácido láctico; y con ciertos cocos y bacterias, que transforman el ácido úrico en urea y carbonato amónico (F. y L. Sestini, Gérard). La fermentación butírica, debida a la acción del *B. butiricus,* con formación de ácido butírico a expensas de los hidratos de carbono, se realiza en condiciones de anaerobiosis.

La fermentación de los hidratos de carbono se ha aprovechado para la diferenciación de las bacterias. El b. tífico y el b. coli producen la fermentación de la

glucosa, con producción de ácidos láctico y acético, alcohol, etc; pero en tanto la fermentación producida por el primero no va acompañada de formación de gases, se desprenden, en cambio, en la fermentación provocada por el *B. coli* (Harden). A título de ejemplo, se exponen en el cuadro siguiente algunas de las características fermentativas de algunas especies bacterianas:

| Especies bacterianas | Glucosa | Levulosa | Galactosa | Lactosa | Maltosa | Sacarosa | Manita |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B. coli | + | + | | + | + | + | + |
| B. tífico | + | Débil | Débil | — | | — | — |
| Meningococo | + | — | — | — | + | — | — |
| Gonococo | + | — | — | — | — | — | — |
| Micrococcus catharralis | — | — | — | — | — | — | — |
| Diplococcus flavus I | + | + | — | — | + | — | — |
| Diplococcus crassus | + | + | + | + | + | + | — |

Como ejemplo de la capacidad proteolítica de algunas bacterias para diferentes substancias albuminoideas, véase el cuadro adjunto:

| Especies bacterianas | Leche | | Gelatina | Suero | Alb. de huevo | Fibrina |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Coagulan | Disuelven | | | | |
| Bacilo del cólera | + | + | + | + | + | + |
| B. antrhacis | + | + | + | — | + | + |
| Estaf. dorado | + | + | + | + | — | — |
| Estrep. piógeno | — | — | — | — | — | — |
| Bacilo del colon | — | — | — | — | — | — |

Desconocemos en absoluto las transformaciones que las bacterias hacen sufrir en el seno de su protoplasma a las substancias absorbidas; pero, a juzgar por lo que ocurre en los organismos superiores, cabe decir que las mutaciones materiales, anabólicas y catabólicas, deben de estar condicionadas por la actividad de mecanismos diastásicos intracelulares.

Entre los productos de excreción de las bacterias figuran, en primer término, ciertas substancias procedentes del cambio material, que, al acumularse en el medio exterior, despliegan una acción inhibidora sobre el desarrollo de los gérmenes. Las bacterias cultivadas en un medio nutritivo adecuado terminan por sucumbir al cabo de algún tiempo, debido, en parte, al agotamiento de los materiales alimenticios que han sido consumidos, y en parte, y al parecer de manera exclusiva en algunos casos, a la acción nociva de aquellos productos tóxicos procedentes del cambio material del protoplasma bacteriano (autotoxinas). También deben de considerarse como productos excrementicios las substancias gelatinoides que forman algunas bacterias, en cuyo espesor se encuentran diseminados los cuerpos vivos formando acúmulos fitogleicos de tamaño variable, y además, las materias pigmentarias elaboradas por determinadas especies. Entre estos pigmentos bacterianos figuran los pigmentos amarillos segregados por los *Streptococcus pyogenes aureus y citreus,* el pigmento rojo del *B. prodigiosus,* la materia colorante verde del *B. chlorinus* y del bacilo de la diarrea verde, el pigmento azul del *B. pyocianeus* y del bacilo de la leche azul *(B. cianogenus),* la substancia pigmentaria violeta del *B. violaceus,*

y los pigmentos oscuros segregados por otras bacterias *(B. anthracis)*. Por lo que respecta a la composición química de estos pigmentos, es muy poco lo que se sabe; algunos de ellos pertenecen al grupo de los lipocromos, por ejemplo, el pigmento amarillo de los estafilococos dorado y amarillo; y por lo que respecta a la piocianina, se considera como un derivado nitrado del antraceno ($C_{14}H_{14}N_2O$).

Desde el punto de vista estrictamente médico, tiene mucha mayor importancia el conocimiento de la secreción de **toxinas** por las bacterias. Con el nombre genérico de toxinas solubles o **difusibles** se designan ciertos productos de secreción del protoplasma bacteriano que, introducidos a dosis poco elevadas en el organismo, determinan efectos tóxicos y hasta la muerte del animal. Para que una substancia de procedencia bacteriana pueda ser considerada como verdadera toxina, debe dar lugar a la formación, por parte del organismo, de ciertos productos específicos de reacción que se designan con el término de antitoxinas. Entre el momento de introducción de los venenos bacterianos solubles y el de aparición de los síntomas tóxicos transcurre siempre cierto tiempo, que puede abreviarse aumentando la dosis, pero sin que pueda abolirse en ningún caso. El tiempo que media entre el momento del ingreso del tóxico y la aparición de los accidentes, se designa como período de incubación o de latencia.

Es muy poco lo que se sabe todavía acerca de la naturaleza de las toxinas, pero, por lo pronto, puede conjeturarse que se trata de substancias complejas, probablemente de carácter albuminoso. Como las toxinas bacterianas poseen algunas propiedades comunes con las diastasas (solubilidad en el agua y en la glicerina, insolubilidad en el alcohol, carácter coloidal), se han considerado como substancias afines de éstas, es decir, como toxodiastasas; pero también se ha sostenido por parte de diferentes investigadores que se trata de cuerpos albuminoideos (toxoalbúminas), o de productos incipientes de la regresión de éstos (toxoalbumosas), o en fin, de cuerpos más complejos todavía, de núcleoalbúminas. No obstante, si desde el punto de vista químico no está todavía aclarada la cuestión relativa a la naturaleza de los venenos bacterianos solubles, desde el punto de vista biológico se considera la molécula tóxica como un complejo formado por una agrupación haptófora, que se combina con los receptores celulares, y por un grupo tóxico o grupo toxóforo. Según la concepción de la escuela de Ehrlich, el grupo toxóforo sólo puede desplegar efectos nocivos a condición de que la molécula de toxina entre en combinación por su agrupación haptófora con los receptores protoplasmáticos del organismo.

Las toxinas son foto-, termo-y quimiosensibles, es decir, son destruídas por variados agentes físicos y químicos. Pero debe advertirse expresamente que las dos agrupaciones que entran en la constitución de los venenos bacterianos se comportan de muy diferente manera bajo este aspecto, pues en tanto el grupo toxóforo es lábil, destruyéndose fácilmente bajo las influencias supradichas, la agrupación haptófora es mucho más resistente, más estable. A aquellas moléculas que han perdido su actividad tóxica por haberse debilitado o destruído el grupo toxóforo, pero que conservan indemne o poco

modificado el grupo fijador por el cual se unen a los receptores celulares y a las antitoxinas, las ha dado Ehrlich el nombre de **toxoides.** Los interesantes trabajos de Ehrlich acerca de la constitución del veneno diftérico, han puesto de relieve la existencia, al lado de la toxina propiamente dicha, de una substancia de efectos paralizantes, a la que dió el nombre de **toxona.** Cuando se inyecta a un animal una mezcla neutra de toxina + antitoxina diftéricas, es decir, una mezcla totalmente inócua de veneno y antiveneno, no se observa fenómeno tóxico alguno; pero en contra de lo que pudiera preverse, el animal no sucumbe si a esta mezcla neutra toxina + antitoxina se añaden una o varias dosis mortales de la primera, pues la experiencia enseña que para producir la muerte en estas condiciones se precisa inyectar próximamente 20-30 dosis simples letales de toxina. Este fenómeno, aparentemente paradógico, se explica admitiendo que en la mezcla neutra toxina + antitoxina existe la antitoxina en combinación con la toxina y la toxona, y que, al añadir nuevas dosis de veneno diftérico, la toxina desaloja de su combinación a la toxona, que es menos tóxica (Ehrlich). También se ha demostrado la existencia de toxonas en los productos de secreción de otras bacterias, p. ej., del bacilo tetánico. Sin embargo, según tendremos ocasión de ver al estudiar las reacciones entre antígenos y anticuerpos, el fenómeno descubierto por Ehrlich, que indujo a este autor a admitir la existencia de substancias especiales llamadas toxonas, se explica perfectamente dentro de la teoría de Arrhenius y Madsen, sin necesidad de recurrir a la intervención de las pretendidas toxonas.

Recientes trabajos de M. G. Ramon y de otros investigadores, han conducido a la preparación de una **anatoxina** diftérica, anatoxina que debemos de considerar como un toxoide, según la terminología de Ehrlich. La substancia anatóxica se obtiene mediante la acción del calor y del formol sobre la toxina diftérica; resulta absolutamente inofensiva para el cobayo, aun a dosis elevadas; y es capaz de conferir inmunidad al cobayo y a los niños inyectados. Una vez abolida la función tóxica mediante la adición de formol o de otras substancias aldehídicas, ya no se restablece, por oposición a lo que ocurre cuando se trata la toxina por ácidos, pues en este caso la neutralización con sosa hace que se recupere la actividad tóxica perdida.

Ya se ha indicado que para que una substancia despliegue efectos tóxicos, debe de combinarse con ciertos grupos atómicos receptores contenidos en el protoplasma celular. Algunas toxinas se comportan como venenos electivos para determinados elementos del organismo, como ocurre, v. gr., con la toxina tetánica, que obra como un veneno de la substancia nerviosa. El veneno tetánico, que, al igual de otras muchas toxinas bacterianas, resulta totalmente inócuo cuando se introduce por vía digestiva (por ser destruído por los fermentos digestivos), despliega efectos tóxicos si se introduce bajo la piel o directamente en las venas. Parece ser que el veneno tetánico llega a los elementos nerviosos centrales siguiendo la vía de los nervios (Meyer y Ranson), aún en el caso de que sea introducido directamente en la sangre, de la cual sería absorbido por las terminaciones nerviosas; pero ya se trate de este mecanismo de penetración de la toxi-

na en las células nerviosas centrales, o ya se trate del paso directo de la noxa contenida en la sangre a los elementos nerviosos, es el hecho que los fenómenos convulsivos tetánicos son debidos al incremento de la excitabilidad de las zonas reflejas que presiden la inervación de los músculos tetanizados. El hecho descubierto por Wassermann y Takaki, de que la inyección de una dosis diez veces mortal de toxina no provoca el tétano cuando se inyecta al mismo tiempo una emulsión de cerebro de cobayo, prueba que el veneno tetánico es adsorbido por la substancia cerebral (por los lipoides cerebrales o por materias albuminoideas); sin embargo, la toxina fijada en esta forma puede separarse como tal toxina sometiendo la mezcla a ciertas manipulaciones, p. ej., a la desecación o a la maceración en agua.

Según Bail, la acción patógena de las bacterias se debería principalmente a la secreción de **agresinas**, substancias capaces de inhibir o paralizar las reacciones protectoras del organismo. Las agresinas, que no son fundamentalmente productos tóxicos, sino substancias favorecedoras de la infección, representarían productos de disgregación bacilar (Wassermann y Citron), aproximándose bajo este aspecto a los venenos de la categoría siguiente.

Al lado de las substancias tóxicas solubles que difunden fuera del cuerpo bacteriano (toxinas solubles o extraprotoplasmáticas), deben de estudiarse las llamadas toxinas intraprotoplasmáticas o **endotoxinas.** Son las endotoxinas venenos bacterianos específicos que no difunden fuera del cuerpo bacteriano, esto es, venenos enérgicamente adheridos al protoplasma de la bacteria, del cual no pueden extraerse sino procediendo a su disgregación (trituración de los microbios a bajas temperaturas, disolución de los cuerpos bacterianos en solución de sosa, etc.) Si se inyecta en el peritoneo de un conejito de Indias el producto de filtración de un cultivo reciente de vibrión colérico, el organismo no se resiente aunque se inyecten grandes dosis de líquido, lo que depende de la carencia de toxinas solubles; pero, en cambio, se desarrolla el cuadro de una grave intoxicación, y hasta sobreviene la muerte, si se inyectan los productos de destrucción de los cuerpos bacterianos muertos por calentamiento o por la acción del cloroformo, o si se inyecta caldo filtrado antiguo, en el cual se encuentran los productos de disgregación de las bacterias que han perecido espontáneamente (Pfeiffer). Además del vibrión colérico, contienen también endotoxinas otras muchas especies bacterianas.

Algunas bacterias, p. ej., la tuberculosa, contienen endotoxinas fuertemente adheridas a su cuerpo, y, al mismo tiempo, poseen la capacidad de segregar toxinas solubles. Por lo que respecta a los venenos tuberculosos, debe hacerse notar el hecho, señalado por diferentes investigadores, de que la inyección de bacilos tuberculosos muertos y libres de toxinas solubles por lavado, provoca focos de caseificación análogos a los que produce la inoculación de bacterias vivas. Estas endotoxinas tuberculosas están representadas, a lo menos en parte, por las materias céreas que constituyen la envoltura bacilar. Según el concepto emitido por Thiele y Dennis, las endotoxinas no pueden considerarse como venenos integrantes del cuerpo de las bacterias, sino que deben de mirarse como productos origi-

nados bajo la acción de los anticuerpos sobre las bacterias, esto es, como productos de la descomposición de éstas.

Tiene interés el hecho, observado por Camus y Pagniez, de que los ácidos grasos procedentes de los aceites vegetales también provocan lesiones parecidas a las que determina el bacilo de Koch. El producto conocido con el nombre de «tuberculina antigua de Koch» es un extracto glicerinado de cultivos puros, en caldo, del bacilo tuberculoso. Se trata de un producto específico muy complejo, que representa, sobre todo, una endotoxina (Ruppel y Rickmann); pero no está todavía bien dilucidado si la inyección de tuberculina da lugar a la formación de una antitoxina en sentido estricto, aunque sí es seguro que da lugar a la formación de otros anticuerpos. Según Behring y Kitashima, el ácido tuberculínico posee en gran escala las específicas propiedades de la tuberculina de Koch.

La inyección del núcleoproteido extraído del bacilo tífico produce la muerte en breve plazo, a consecuencia de copiosas hemorragias (en el cobayo, Constantini); también se ha mostrado muy tóxico el núcleoproteido extraído del bacilo del cólera (Cicconarde). Según Fukuhara y Ando, existirían en los cuerpos bacilares diferentes substancias tóxicas (toxinas paralizantes y hemorragíparas en los bacilos tífico y del cólera). Las substancias grasas extraídas del b. carbuncoso producen el edema de este nombre (Boidin). Según Burckardt, algunas de las hemotoxinas bacterianas serían ácidos grasos.

Desde el punto de vista de la acción de los venenos bacterianos, se distinguen toxinas electivas, preponderantemente monotropas, y toxinas politropas. Multitud de bacterias (tetánica, diftérica, estreptococos) producen substancias de acción hemotóxica (hemolisinas); el estafilococo produce una leucotoxina (leucocidina, Van den Velde); el bacilo tetánico segrega una toxina que tiene acción electiva sobre las células nerviosas; las bacterias piógenas segregan substancias que producen focos supurativos; el bacilo disentérico de Shiga segrega una exotoxina neurotropa, y en el producto de la autolisis de los cuerpos bacterianos se libera una endotoxina enterotropa (Cartney y Olitsky). Los fenómenos degenerativos que se observan en el curso de numerosas infecciones en los órganos más variados (riñones, capilares, hígado, etc.), son debidos a la acción de las toxinas endo-y exoprotoplasmáticas.

Los **focos purulentos** de origen bacteriano son debidos, bien a toxinas solubles segregadas por las bacterias, bien a venenos intraprotoplasmáticos adheridos a los cuerpos bacilares. De Christmas fué el primero en demostrar que en los cultivos de estafilococo existe un veneno diastásico capaz de provocar focos supurativos, y Buchner ha podido extraer del protoplasma de diferentes especies bacterianas endotoxinas piógenas. Además del estafilococo y del estreptococo piógenos, a los que se deben la mayor parte de las supuraciones agudas, también poseen acción piógena otros gérmenes, tales como el *M. tetragenus*, el gonococo de Neisser, el pneumococo, y eventualmente, otras bacterias, entre ellas, el bacilo tífico.

Aparte las llamadas impropiamente toxinas alcaloídicas —que no deben de incluirse en el grupo de las verdaderas toxinas, puesto que no dan lugar a la formación de anticuerpos—, debe anotarse que las toxinas propiamente dichas son de naturaleza albuminoidea. Las toxinas bacterianas solubles son específicas, en el sentido de que los síntomas provocados por una de ellas difieren de los síntomas despertados por los venenos de otra procedencia, aunque hay que advertir que su acción no es la misma en todas las especies animales. Desde el punto de vista de sus propiedades, se caracterizan por ser solubles en el agua y en la glicerina, de cuyas soluciones son arrastradas por los precipitados que se forman en el seno del líquido, comportándose en este sentido como las diastasas. A causa de su labilidad se destruyen fácilmente por calentamiento, por la acción del oxígeno y de multitud de agentes químicos. Por lo que respecta a la resistencia de

las toxinas a la acción del calor, se ha visto que el veneno tetánico es destruído en el espacio de cinco minutos cuando se calienta a la temperatura de 68°; en cambio, la endotoxina tífica resiste, según Besredka, la temperatura de 130°. El **período de incubación**, esto es, el tiempo que transcurre entre la inyección de una toxina y la aparición de los fenómenos tóxicos, se ha tratado de explicar admitiendo que la toxina inoculada (veneno primario) experimenta en el organismo transformaciones especiales, probablemente de naturaleza fermentativa, que darían lugar a la formación del verdadero veneno (v. secundario), cuya acción sería inmediata. Según esto, la fase de incubación correspondería al tiempo que tardan en realizarse estas supuestas transformaciones.

Entre los venenos de origen bacteriano, que se han comprendido abusivamente con el término genérico de toxinas, figuran los siguientes grupos:

1. Venenos alcaloídicos o ptomainas. Se incluyen aquí numerosas aminas, las substancias del grupo de la colina, y en principio, todas las substancias catalogadas en el grupo de los aporrhegma.

2. Toxinas propiamente dichas, con las dos variedades siguientes:

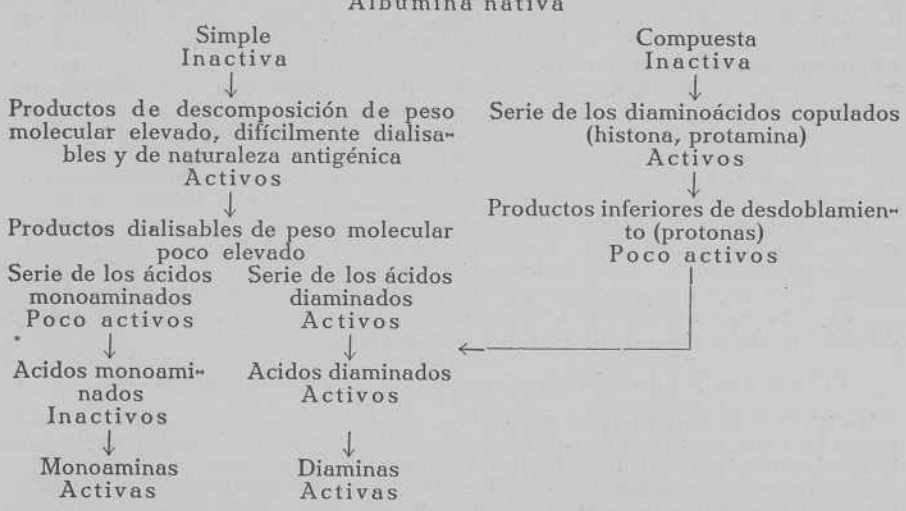
a) Toxinas solubles. Los venenos bacterianos incluídos en este grupo se diferencian de los comprendidos sub 1 por los siguientes caracteres:

| Ptomainas y aporrhegma | Toxinas solubles |
|---|---|
| Químicamente son cuerpos nitrogenados bastante sencillos, de naturaleza básica (aminas, grupo de la colina, etc.) | Probablemente de naturaleza albuminoidea. Tienen muchos puntos de contacto con los enzimas. |
| Se originan por descomposición de las albúminas del medio nutritivo bajo la influencia de la actividad de las bacterias, y en parte, por descomposición de los cuerpos bacterianos. Es posible que puedan considerarse también como productos de excreción. | Las toxinas solubles deben de considerarse como verdaderos productos de síntesis de la actividad fisiológica de las bacterias, y, en otro sentido, como secreciones. Algunas bacterias cultivadas en medios químicamente sencillos continúan elaborando toxinas. |
| Las ptomainas no son substancias específicas. Diferentes bacterias pueden elaborar un mismo producto. | Las toxinas s. strict son substancias de carácter específico. |
| No poseen carácter antigénico. | Introducidas en el organismo dan lugar a la producción de anticuerpos o antitoxinas. |
| Falta el período de latencia. La introducción de estas substancias en el organismo va seguida inmediatamente de fenómenos tóxicos. | Transcurre siempre un período de latencia entre el momento de ingresar la toxina y la aparición de los efectos tóxicos. |

b) Toxinas intraprotoplasmáticas o endotoxinas, es decir, fuertemente adheridas al protoplasma bacteriano. Aparte este carácter, se diferencian de las toxinas solubles en que, introducidas en el organismo, no dan lugar a la formación de los anticuerpos respectivos (antiendotoxinas). Esto es lo que ocurre con la tuberculina y con la endotoxina del germen de la coqueluche, cuyos anticuerpos no han podido obtenerse hasta ahora; sin embargo, han logrado prepararse antiendotoxinas pestosa y disentérica (Beresdka), y, de otra parte, si bien es cierto que la introducción de algunas endotoxinas no va seguida de la formación de antiendotoxinas, sabemos, en cambio, que poseen función antigénica, que se revela por la formación de substancias aglutinantes y bactericidas para los gérmenes bacterianos de que proceden. De todas suertes, no parece existir una línea divisoria bien neta entre toxinas solubles y endotoxinas, pues hay, en verdad, grandes diferencias por lo que respecta al poder de difusión de las toxinas a los líquidos de cultivo.

3. Proteinas bacterianas tóxicas que forman parte del protoplasma celular. Se diferencian de las verdaderas toxinas en que no tienen carácter específico. Sus efectos no específicos se manifiestan por reacción inflamatoria con formación de pus (véase antes). Schittenhelm y Weichardt han visto que la inyección de proteinas microbianas va seguida de fiebre y de aumento en la eliminación de nitrógeno. Desde luego, la acción de estas proteinas no es específica, y por lo que respecta a la actividad tóxica de los diversos productos originados en el desdo-

blamiento de las proteinas, puede servir de norma el siguiente esquema de Schittenhelm y Weichardt:




La «luz fría» que emiten algunas bacterias, llamadas por ésto **b. fotógenas,** es debida probablemente a la oxidación de ciertos productos (lipoides?) contenidos en el cuerpo protoplasmático; análogo fenómeno se observa en otros vegetales (hongos), en protozoarios *(Noctiluca)* y hasta en animales complicados (moluscos, *Pholada dactyle;* insectos, *Lampyris,* luciérnagas). R. Dubois, que experimentó con algunos de estos organismos fotógenos, ha hecho la observación, en la *Pholada,* de que el producto recogido mediante el método de la diálisis clorofórmica brilla en contacto del permanganato, en tanto que el producto recogido por diálisis etérea no precisa el concurso de un agente oxidante para luminiscer. Es probable que, en el último caso, el material obtenido contenga no sólo el cuerpo oxidable, sino también el oxidante, seguramente una oxidasa.

Muchas bacterias gozan de movilidad activa, en relación con la actividad de sus organitos motores, representados por los filamentos vibrátiles (en las bacterias ciliadas) o por el propio protoplasma contráctil, tal como es el caso para algunos espirilos. Es lo común que las bacterias móviles pierdan su movilidad en el momento en que se inicia el **proceso reproductor,** el cual se realiza, ya por simple división transversal, ya por esporulación. Esta última forma reproductiva, que se observa, en general, cuando los organismos viven en medios desfavorables, consiste en la formación de unos cuerpecitos esféricos, sumamente refringentes y difícilmente teñibles (esporos), incluídos en el cuerpo bacteriano y dispuestos en el centro o en uno de sus polos, y que, una vez formados, quedan en libertad por rotura de la membrana y disgregación del cuerpo bacilar. En el proceso de la esporulación los granos cromáticos diseminados en el citoplasma se condensan parcialmente para formar el esbozo del esporo, que luego se recubre de una membrana (A. Petit), de tal manera que el cuerpecito germinativo, generalmente único, está constituído fundamentalmente por una masa protoplasmático-nuclear recubierta de una doble envoltura. A causa de su resistencia a la acción de los agentes físicos y químicos, pueden permanecer durante

mucho tiempo sin germinar, hasta que, encontrándose en medios apropósito, germinan y se transforman en bastoncitos. La reproducción esporular no se ha observado hasta ahora en los cocos, y sí sólo en las bacterias. En algunas de éstas ha descubierto Schaudin un esbozo de reproducción sexual.

Debemos recordar aquí las reacciones motoras que presentan algunas bacterias a los estímulos físicos y químicos, reacciones que se estudian en el grupo de los tropismos (gálvano-, foto-, termo- y quimiotactismo).

A propósito de la reproducción de las bacterias, debe observarse que algunas especies pierden la propiedad de formar esporos cuando se las cultiva en ciertas condiciones; así, v. gr., el bacilo del carbunco cultivado en un medio fenicado no forma esporos, y esta modificación se transmite a varias generaciones (razas asporógenas, Chamberland y Roux). Al paso que esta bacteria se reproduce por esporulación en los medios nutritivos habituales, en el organismo inficionando se reproduce por escisiparidad. Todavía está en litigio si además de la forma de esporulación estudiada, y que consiste en la formación de esporos en el interior del cuerpo bacteriano (endoesporulación), existe otra forma de reproducción por esporos, la llamada artroesporulación, en cuyo caso la totalidad del cuerpo bacteriano se transformaría en esporo.

Hay un grupo de enfermedades infecciosas producidas por elementos corpusculares vivos capaces de atravesar en ciertas condiciones los filtros de porcelana, de agar, de tierra de infusorios, etc. Estos **virus filtrables**, cuyo tamaño oscila entre 20-30 μμ (milicrones o millonésimas de milímetro) están representados, en parte, por microbios (bacterias o protozoarios) accesibles a la inspección microscópica o ultramicroscópica; pero muchos de ellos se escapan a nuestros medios de investigación óptica, a lo menos en ciertas fases de su desarrollo, entrando, por lo tanto, en el grupo de los virus filtrables invisibles. Los caracteres generales del grupo pueden reasumirse así: 1. Filtrabilidad en diverso grado. 2. Invisibilidad de muchos. 3. Incapacidad de precipitarse en el fondo del tubo a pesar de someterlos a una centrifugación prolongada. 4. Fuera de algunos que han logrado cultivarse, p. ej., el microbio de la perineumonía bovina (Nocard y Roux) y el virus de la rabia (Noguchi), la mayoría de estos virus no han podido ser cultivados hasta ahora. 5. Los virus contenidos en la sangre, en los exudados, en las serosidades o en las pulpas orgánicas, precipitan con las albúminas (Mrowka y Sangiorgi), y en la diálisis, precipitan con las globulinas (Brazzola). 6. Por último, debe hacerse notar que estos virus filtrables e invisibles son los causantes de las ectodermosis, es decir, de las infecciones de los tejidos derivados de la hoja embrionaria externa (Levaditi). Acerca de la naturaleza de estos virus, ignoramos si se trata de organismos animales o de bacterias, o si se trata de una especie de «contagio vivo fluído» desprovisto de carácter celular. Nicolle supone que los ultravirus representan una forma evolutiva de las bacterias.

Entre las infecciones debidas a virus filtrables figuran la rabia, la vacuna y viruela, la roseola, la encefalitis epidémica y el herpes; la fiebre aftosa de los bóvidos, que es trasmisible al hombre; multitud de infecciones de los animales (pestes equina, porcina, bovina y aviaria); la parálisis bulbar infecciosa de los animales carniceros (Ausjesky), el molluscum contagiosum y la poliomielitis. En algunas célu-

las de los animales inficionados por estos virus se han descubierto formaciones especiales incluídas en el seno del protoplasma, inclusiones que representan verosímilmente productos de reacción de los elementos celulares contra el virus. Figuran entre estas inclusiones celulares, los cuerpos de Negri, en las células nerviosas de los animales muertos de rabia; los corpúsculos de Bonhoff, en la poliomielitis anterior (en las células ganglionares de la médula); y los cuerpos de Guarnieri, en la vacuna.

Entre los virus ultramicroscópicos y ultrafiltrables incluye F. d'Hérelle su *Bacteriophagus intestinalis*. Si se emulsionan, en caldo, uno o dos c. c. de heces procedentes de un enfermo de disentería bacilar y se filtra luego la emulsión por porcelana, el filtrado, límpido y de aspecto estéril, puede conservarse indefinidamente. Añadiendo unas gotas de este filtrado a un cultivo, en caldo, de bacilos disentéricos, el caldo se aclara completamente a la vuelta de unas horas, por disolución de los cuerpos bacterianos. La adición de una pequeña cantidad de este cultivo aclarado a un nuevo cultivo de bacilo disentérico, conduce también al mismo resultado, de tal manera que la acción del producto disolvente no se debilita a la vuelta de muchos pases en serie, sino que, por el contrario, se hace más eficaz, hasta el extremo de que basta una millonésima de c. c. para disolver, en el espacio de cuatro-cinco horas, todos los bacilos disentéricos contenidos en 10 c. c. de caldo. Además del bacteriófago contra los bacilos de la disentería, se han aislado bacteriófagos contra los bacilos del grupo coli-tifus, contra los estafilococos y contra el bacilo pestoso. A este proceso de disolución bacteriana, le ha designado d'Hérelle con el término de **bacteriofagia.**

El agente bacteriófago no sólo se aisló del contenido intestinal del hombre y de los animales, sino que se encontró también en el exudado peritoneal de conejillos de Indias inoculados repetidas veces con colibacilos (Bordet y Ciuca), en la orina de enfermos con cistitis de origen colibacilar y, con gran frecuencia, en las secreciones vaginales (Gildemeister). Como, de otra parte, se han encontrado agentes bacteriófagos en el aire, en la tierra y en el agua (Dumas, Hauduroy), de ahí que, conforme hace observar d'Hérelle, debemos pensar que la substancia bacteriofágica se halla muy difundida en la Naturaleza. Esta substancia bacteriófaga es muy resistente al calor, soportando temperaturas de 70° C. durante un par de horas; se conserva durante meses y años sin perder su actividad disolvente sobre las bacterias, y es muy resistente en general a los antisépticos fuertes, tales como el fenol, el cresol y el fluoruro sódico. Aunque d'Hérelle sostiene que hay una especie única de bacteriófago, otros autores se pronuncian en favor de la posibilidad de obtener experimentalmente bacteriófagos específicamente diferentes. D'Hérelle aduce en defensa de su punto de vista el hecho de que el suero de conejos inoculados con bacteriófago antidisentérico contiene una sensibilizatriz que se une al bacteriófago desarrollado en cultivos de bacilo tífico o de estafilococos. Habida cuenta del carácter antigénico del bacteriófago, se ha intentado la vacunación con este agente para combatir algunas enfermedades infecciosas del hombre y de los animales.

Sobre la naturaleza del bacteriófago, d'Hérelle afirma que se trata de un virus ultramicroscópico cultivable solamente en el cuerpo de las bacterias vivas, y que, por tal motivo, debe de considerarse como un verdadero parásito de éstas. «La lisis trasmisible en serie, escribe d'Hérelle, caracterizada esencialmente por la disolución de las bacterias en medio líquido y por el fenómeno de las placas de gelosa (se refiere al hecho del cultivo del bacteriófago en gelosa), no puede ser provocada más que por un ser viviente, un ultramicrobio parásito de las bacterias». No obstante, según otros autores, entre ellos W. Gohs, el fenómeno d'Hérelle no representaría otra cosa que una manifestación del estado anafiláctico de las bacterias, pues hay, en efecto, según el autor, marcada analogía entre el fenómeno descrito por d'Hérelle y el estado de hipersensibilidad en los animales.

D'Hérelle rebate el punto de vista, defendido por algunos autores, de que el proceso de la bacteriofagia esté relacionado con la autolisis de los cuerpos bacterianos. Para Kabeshima, el fermento autolítico provendría de las mismas bacterias. Otto y Winkler profesan una opinión parecida, admitiendo que en la disgregación de las bacterias se liberan substancias disolventes de los cuerpos bacterianos que aún quedan intactos; pero, según hace notar d'Hérelle, ninguna de estas explicaciones se concilía con el hecho de la trasmisibilidad y cultivabilidad del bacteriófago. El diámetro de los corpúsculos del bacteriófago sería de 0,02μ, según Prausnitz.

Las bacterias se hallan profusamente repartidas en el medio circundante (agua, tierra, etc.) En el individuo sano se encuentran también bacterias, en parte saprofitas, y en parte patógenas, en las siguientes cavidades que permanecen en libre comunicación con el exterior:

1. En el tracto digestivo, en la boca, estómago e intestino.

En el animal recién nacido, y también en el hombre, el tracto gastro-entérico, lo mismo que las restantes cavidades del cuerpo, están completamente vírgenes de bacterias; pero ya ingresa buen número de éstas con la introducción de los primeros alimentos. La flora intestinal del niño difiere de la del adulto, y es un hecho perfectamente establecido que la flora entérica experimenta grandes fluctuaciones relacionadas con la clase de alimentación. Entre los gérmenes anaerobios que se encuentran en el intestino humano figuran el *B. perfringens,* el *B. putrificus coli,* el *B. sporogenes* y el *B. Weschii,* de los cuales, los tres últimos intervienen principalmente en la putrefacción intestinal de las materias albuminoideas. Por lo que respecta al *B. bifidus,* que constituye el integrante principal de la flora entérica del niño, y sobre todo del niño alimentado con leche materna, se encuentra también en el intestino del individuo adulto normal, aunque en menor proporción que en el tubo intestinal del infante. El *B. coli,* el *B. lactis aerogenes* y el *Enterococcus* de Tiercelin forman parte de la flora aerobia fija del intestino; pero existen, además, numerosas especies pertenecientes a la flora entérica fluctuante o variable *(B. subtilis, B. mesentericus vulgatus,* etc.) En el 60 por 100 de casos examinados, logró aislar Khouvine recientemente una nueva especie bacteriana, el *B. cellulosæ dissolvens,* que tiene la propiedad

de digerir la celulosa, sobre todo cuando se halla asociado a otras bacterias. Sin embargo, también se encuentran en condiciones de absoluta normalidad gérmenes patógenos en la cavidad intestinal del niño y del adulto (estrepto-y estafilococos). Puede formarse idea aproximada de la extraordinaria riqueza de la flora entérica, si se tiene en cuenta que un tercio próximamente de la substancia seca de las heces está formada por bacterias (muchos miles de millones, según Strassburger), de las cuales el 98,9 por 100 están muertas (Klein).

En la cavidad buco-faríngea y en la cavidad gástrica también se hallan normalmente bacterias saprofitas y patógenas.

El número de bacterias varía de un segmento a otro del tracto gastro-intestinal. Gilbert y Dominici han encontrado las cifras siguientes, por miligramo de contenido examinado: en el estómago, 50.000; en el duodeno, 30.000; en el yeyuno, 60-70.000; en el íleon, 80-100.000; y en el intestino grueso, 20-30.000. En los conductos colédoco y pancreático se encuentran bacterias procedentes del intestino (Gilbert y Lippmann). En la cavidad bucal se han encontrado hasta 28 especies diferentes (Rosenthal). Las bacterias saprofitas de la boca están representadas, entre otras, por el *B. mesentericus vulgatus,* el *B. termo,* el *B. subtilis,* el *Leptothrix buccalis* y el *Spirillum rugula;* y las bacterias patógenas, por el pneumococo, estrepto-y estafilococo, tetrágeno, colibacilo, etc. En la cavidad gástrica se hallan muchas de las especies citadas anteriormente (subtilis, colibacilo, láctico, enterococo, estafilococo), y además, la *Sarcina ventriculi.*

2. En la porción inicial del aparato respiratorio. Las bacterias que están en suspensión en el aire respirado son detenidas en su inmensa mayoría a nivel del cavum nasal, y en menor escala, en la laringe y en los bronquios gruesos. El parénquima pulmonar está normalmente exento de bacterias (Muller, Barthel).

En la cavidad nasal, más abundante en gérmenes en su zona anterior, se encuentran: *B. subtilis* y espirilos, sarcinas, tetrágeno, pneumococo, estreptococo y los estafilococos blanco y dorado. Estas últimas especies también se han encontrado en las ramificaciones bronquiales de cierto calibre.

3. En el segmento anterior de la uretra masculina y en la cavidad vaginal. En el conducto uretral se ha demostrado la existencia de gérmenes anaerobios *(B. perfringens, Micrococcus faetidus)* y aerobios, entre éstos, el colibacilo, el estrepto- y estafilococo y el *Micrococcus subflavus,* muy parecido morfológicamente al diplococo de Neisser. Señalaremos en este lugar la existencia de un bacilo ácido-resistente en la secreción grasienta que se acumula en el surco balano-prepucial (bacilo del esmegma). La vejiga y el resto del aparato urinario no contienen germen alguno.

En la profundidad de la cavidad vaginal existen bacterias anaerobias, en tanto que en el revestimiento más próximo a la vulva se encuentran también bacterias aerobias. En la cavidad del hocico de tenca existirían algunos gérmenes; pero ya no se encuentra ninguno a partir del orificio interno del cuello. Según esto, la matriz y las trompas son cavidades bacteriológicamente estériles (Doederlein).

4. En la superficie del revestimiento cutáneo, en la desembocadura de las glándulas de la piel, y, ocasionalmente, en el mismo espesor del tegumento. La flora de la piel está constituída por gérmenes saprofíticos, y en parte, por algunas especies patógenas (estrepto-y estafilococos especialmente).

Naturalmente, las bacterias integrantes de la flora normal de los animales proceden, en una u otra forma, del medio circundante, y desde luego, se comprende que tienen igual procedencia todos los gérmenes productores de las enfermedades infecciosas.

En general, la **atmósfera** es pobre en bacterias, las que se encuentran en suspensión formando parte del polvillo atmosférico. En las grandes altitudes y en la atmósfera marina, muy lejos de la costa, el aire contiene muy pocos gérmenes, y hasta puede considerarse casi como absolutamente puro; en cambio, en lugares poblados, sobre todo en las grandes urbes, la atmósfera está más cargada de polvillo microbiano que en los lugares anteriormente citados y que en el campo. Debe señalarse, además, que todas las causas de agitación del aire (vientos en tiempo seco; barrido de las urbes y de las habitaciones) remueve gran cantidad de microbios depositados en el suelo, con lo cual todavía se impurifica más la atmósfera. En tiempo sereno, sobre todo después de lluvias copiosas o de nevadas, el aire es más puro, a causa de la sedimentación del polvillo arrastrado por el agua. A pesar de que el aire desempeña un papel no despreciable en el transporte de los agentes productores de algunas infecciones, debe de tenerse en cuenta que gran número de las bacterias encontradas en el polvillo flotante en la atmósfera pertenecen al grupo de los saprofitos. Los gérmenes patógenos que se hallan más frecuentemente en suspensión son los cocos piógenos y el bacilo tuberculoso.

En el **suelo**, el número de gérmenes varía según la profundidad. En los estratos superficiales, y hasta una profundidad de medio metro, el número de bacterias es considerable, especialmente en los terrenos abonados y mantillosos; pero a cierta profundidad, variable según la naturaleza del terreno, se encuentra una zona totalmente libre de gérmenes. El bacilo tetánico abunda particularmente en la tierra de jardín y en el estiércol, y el bacilo carbuncoso, en los lugares en donde han sido enterradas bestias muertas de carbunco. Como el suelo es frecuentemente contaminado en una u otra forma por los excreta de individuos enfermos (deyecciones, orina, esputos), de ahí que también se encuentren en las capas superficiales de la tierra y en el polvo de las calles y habitaciones otros organismos patógenos, especialmente los bacilos de la tuberculosis y del tifus abdominal, los cuales son capaces de conservar su vitalidad durante mucho tiempo, hasta varios meses. La antigua teoría de Buhl y Pettenkoffer acerca de la trasmisión del tifus abdominal, sólo tiene cierto interés histórico. Según estos observadores, el virus patógeno que llegaba al suelo con los excreta de los enfermos maduraba en él, y penetraba luego en las viviendas vehiculado por el aire telúrico. Buhl y Pettenkoffer habían hecho la observación, en Munich, de que existía cierta relación entre el nivel del agua subterránea y la frecuencia de la fiebre tifoidea, en el sentido de que ésta se extendía tanto más cuanto más bajo era el nivel de la capa acuosa telúrica.

Ya en las mismas **aguas potables** existen bacterias saprofitas en cantidad variable (se consideran prácticamente como «puras» las aguas que contienen hasta mil gérmenes por c. c.), pero en ciertas

condiciones el agua de bebida puede contener microorganismos patógenos, entre los que figuran, en primera línea, los bacilos del cólera y de la fiebre tifoidea. Las aguas son contaminadas, en último término, por las bacterias contenidas en los excreta de los enfermos, y el consumo de agua en estas condiciones desempeña, como es natural, papel preponderante en la propagación de aquellas enfermedades infecciosas. Las aguas sucias de las urbes y las aguas de río o de mar en donde desembocan las alcantarillas, son extraordinariamente ricas en bacterias.

Los **alimentos** pueden contener ocasionalmente gérmenes patógenos. En algunos casos se trata de alimentos de procedencia animal, v. gr., de carnes procedentes de reses enfermas que contienen bacterias nocivas para el hombre (b. tuberculoso, b. del carbunco), o de leche extraída de animales enfermos (b. tuberculoso en la leche de vaca; micrococo melitense en la leche de cabra), o bien de animales marinos contaminados accidentalmente por microorganismos de procedencia humana (ostras que contienen b. tíficos, por mezclarse al agua de los viveros deyecciones de individuos enfermos). También pueden contener ocasionalmente bacterias patógenas los alimentos de procedencia vegetal (legumbres, frutas, verduras), a causa de la contaminación que experimentan las aguas de riego o el agua propia del suelo por productos bacteríferos procedentes de individuos enfermos.

Todos los objetos de uso personal (vestidos, utensilios variados), así como los objetos del ajuar doméstico, contienen también una flora bacteriana más o menos copiosa, y, en casos dados, bacterias patógenas.

El número de bacterias contenidas en el aire es mayor durante la estación calurosa del año que durante el invierno; pero debe advertirse que se observan fluctuaciones horarias (dentro de un mismo día) en lo tocante a la cifra de gérmenes existentes en la atmósfera: hay un máximum a las ocho de la mañana, y un mínimum a las siete de la tarde (Miquel). En armonía con lo dicho líneas más arriba, se comprende que las bacterias serán más numerosas en las proximidades de los focos poblados que en la campiña, y mucho más numerosas todavía en los mismos núcleos de población. El aire recogido a una altura superior a 1.000 metros está exento de gérmenes (Christiani); y lo mismo ocurre en las altas montañas, a una altura de 2 a 4.000 metros (en los Alpes berneses; Freundeireich). Además del b. tuberculoso de Koch y de los cocos piógenos (estafilococo, estreptococo), se han encontrado también el pneumococo, el vibrión séptico de Pasteur y el *Micrococcus tetragenus;* y entre los saprofitos, el *Micrococcus prodigiosus* y los *B. subtilis* y *amylobacter.* El oxígeno y la luz destruyen y atenúan gran cantidad de gérmenes atmosféricos.

El agua de la capa subterránea está privada de gérmenes. A una profundidad de 5 metros ya no existen bacterias, y a profundidades bastante menores, a metro y medio, la tierra contiene muy pocos gérmenes (Kramer); pero el número de éstos aumenta a medida que nos aproximamos a la superficie del suelo (Kramer, Fraenkel y otros). Al paso que algunas bacterias (el *B. anthracis)* no pueden vegetar a una profundidad de 3 metros, otros gérmenes patógenos, v. gr., el bacilo del cólera, viven a estas profundidades. La ausencia de gérmenes en las capas más profundas del suelo depende, en parte, de la falta de O, y en parte, de que las bacterias quedan retenidas en los estratos superficiales.

Desde el punto de vista de su riqueza en gérmenes, las aguas se clasifican en: purísimas, cuando contienen 0 a 10 bacterias por c. c.; muy puras, 10 a 100; puras, 100 a 1.000; medianas, 1.000 a 10.000; impuras, 10.000 a 100.000; muy impuras, más de 100.000. La depuración espontánea de las aguas depende

de múltiples factores: sedimentación, acción del oxígeno y de la luz, concurrencia entre los gérmenes, etc. Algunos gérmenes patógenos, el bacilo tífico, entre ellos, pueden conservar su vitalidad en el agua durante varias semanas.

Acerca de la **influencia de los agentes físicos y químicos sobre la vitalidad de las bacterias**, consultará el lector lo expuesto en páginas anteriores. Aquí nos limitaremos a señalar los datos siguientes:

Cada bacteria tiene un óptimo térmico para su vegetación. Las temperaturas excesivas, lo mismo que las bajas temperaturas, influyen desfavorablemente sobre la vitalidad de los microorganismos, aunque hay, en verdad, grandes diferencias en este sentido. El óptimun térmico está comprendido generalmente entre + 15° y + 40°; pero ya a temperaturas de 0° o poco superiores, pueden vegetar algunas bacterias (bacterias criófilas), en tanto otras, aisladas sobre todo de las aguas termales, tienen un punto de vegetación mucho más elevado (entre 65° y 70°, o hasta de 76°, para un micrococo estudiado por Russell y Hastings: bacterias termófilas). Los protococcus encontrados por Brewer en los geyseres de California viven a una temperatura de 93°! Al paso que la mayoría de las bacterias perecen cuando se las somete a temperaturas de 50°, los esporos son mucho más resistentes, y sólo sucumben cuando sufren un calentamiento de 110°-130°, o todavía más intenso (150°-160°), si se encuentran en una atmósfera seca. Las bajas temperaturas son resistidas mucho mejor que las temperaturas elevadas; según Pictet, algunas bacterias resisten hasta —130° durante algunas horas.

Es interesante señalar la adaptación del germen tuberculoso a diferentes temperaturas. Parece estar fuera de duda que la tuberculosis no es una infección privativa de algunos mamíferos, especialmente del hombre y de los bóvidos, sino que la padecen también las aves (gallinas, loros) y los animales de sangre fría (carpa, rana, lagarto). Para los bacilos tuberculosos humano y bovino, la temperatura óptima de vegetación es de 38° a 41°; para el bacilo aviario (Koch), de 37°, y límites entre 30° y 44°; para los bacilos de la carpa (Bataillon) y de la rana (Küster), el óptimo térmico es de 25°, con temperaturas límites bajas, ya a partir de 10°; y en fin, el bacilo de la tuberculosis de la tortuga (Friedmann) tiene idéntica temperatura de vegetación que la bacteria bovina. Según el concepto unitario de la tuberculosis, las bacterias ácido-resistentes determinantes de la infección tuberculosa forman parte de un mismo tronco, cuyas razas se han adaptado a diferentes organismos y cuyas temperaturas de vegetación están íntimamente relacionadas con la temperatura corporal de los respectivos animales. El hecho de que sea posible transformar los bacilos tuberculosos humano y bovino en bacilo aviario, y además, el hecho de que el bacilo de los peces se torne virulento para los mamíferos cuando se les habitúa poco a poco a vivir a temperaturas más elevadas, deponen, por lo pronto, en favor de la doctrina unitaria de la tuberculosis de los vertebrados. También depone en el mismo sentido el hecho de que las tuberculinas preparadas con cultivos de estas diferentes razas bacilares posean sensiblemente las mismas propiedades.

La resistencia de las células a temperaturas extremas, es tanto mayor cuanto menos elevado es su contenido en agua (Sachs), y según Lewith, la causa de que los esporos resistan temperaturas elevadas está en relación con el límite de coagulabilidad de sus compuestos albuminoideos. Según esto, los gérmenes vivos resisten tanto más las temperaturas elevadas cuanto menor es la cantidad de agua que entra en la composición de su protoplasma. Experimentando con soluciones acuosas de albúmina de huevo, se obtienen las siguientes cifras (Mc Campbell): la albúmina de huevo con 50 % de agua coagula a 56° C.; con 25 %, a 74°-80°; con 18 %, a 80°-90°; con 6 %, a 145°; y exenta de agua, a 160°-170°. El límite de coagulación de las albúminas protoplasmáticas es tanto mayor cuanto menos agua contienen.

Las substancias químicas que coercen el desarrollo de las bacterias o que las matan, entre las que figuran numerosas sales metálicas, compuestos fenólicos, etc., se conocen con el nombre genérico de antisépticos. Los esporos son mucho más resistentes que las bacterias adultas a la acción de los productos desinfectantes.

Las acciones mecánicas producen modificaciones morfológicas y biológicas en las bacterias. Sometiendo cultivos de bacilos tuberculosos a la agitación, se obtienen cultivos homogéneos, en los cuales los cuerpos bacilares aparecen uniformemente distribuídos en el medio nutritivo líquido, al paso que en los cultivos ordinarios, no agitados, vegetan en la superficie formando un velo (Arloing). Con la agitación lenta y contínua aumenta el número de bacterias, produciéndose, al mismo tiempo, modificaciones morfológicas (Lucet); en cambio, la agitación violenta del agua producidà por una turbina, disminuye el número de bacterias, según Pöhl.

Numerosas toxinas se debilitan bajo la influencia de los agentes físicos y de ciertas substancias químicas. Entre las toxinas solubles, el veneno diftérico es muy sensible a los rayos ultravioleta y a la acción de la luz (en presencia de substancias fotodinámicas), y se destruye rápidamente en presencia de los ácidos y de los álcalis. Por lo que respecta a la resistencia de los venenos bacterianos a la acción del calor, es muy variable; así, en tanto la endotoxina tífica se altera a 130° C., la endotoxina del germen de la coqueluche se destruye ya a la temperatura de 55° C. (Besredka). Análogas diferencias se observan con las toxinas difusibles.

---

## Morfología y biología general de los hongos

Los **hongos** son organismos vegetales desprovistos de clorofila. Desde el punto de vista morfológico, están constituídos por un aparato vegetativo formado por filamentos protoplasmáticos contínuos o tabicados recubiertos de una membrana celulósica o de materias pécticas, en cuyo interior se hallan diseminados numerosos núcleos y

granulaciones de diferente naturaleza, algunas de las cuales poseen carácter metacromático. El conjunto de los filamentos que constituyen el aparato vegetativo recibe el nombre de micelio. En algunos casos el micelio está provisto de órganos especiales de fijación que simulan radículas (rizoides de las mucoríneas), y que, al igual de las raíces de las plantas superiores, intervienen en la fijación del vegetal y en el proceso de absorción de los materiales nutritivos.

Las formas de resistencia de ciertos hongos están representadas por esclerotos. La substancia protoplasmática del micelio se acumula en algunos de los filamentos, los cuales se enredan en una masa más o menos compacta, de forma generalmente redondeada; la membrana celulósica de los filamentos periféricos se transforma en cutina, y, al mismo tiempo, aparecen substancias pigmentarias de diferente coloración, según las especies. El escleroto representa una masa protoplasmática condensada protegida por una envoltura resistente, susceptible de vegetar cuando se encuentra en medios favorables. La vegetación del escleroto da lugar a la formación de un micelio, ya directamente, ya por formación previa de un aparato reproductor.

Por lo que respecta al polimorfismo de los hongos, son válidas, en principio, las consideraciones expuestas a propósito de la variabilidad morfológica de las bacterias. El ejemplo más típico de estas mutaciones lo constituye el hecho, observado en las mucoríneas, de la transformación de los filamentos micelianos en formas de levadura, cuando se cultivan en condiciones de anaerobiosis o en medios azucarados. También se observan variaciones pleomórficas con los cambios térmicos.

La composición química de los hongos es muy compleja. En la composición de un mixomiceto no patógeno estudiado por Reinke (*Fuligo septica*, constituído por un sincito o masa protoplasmática amiboidea en cuyo seno están diseminados los núcleos), entran materias albuminoideas y productos de la degradación de éstas (sarcina, guanina, xantina, etc.), substancias grasas y lipoides (lecitina, colesterina, grasas y ácidos grasos), hidratos de carbono y elementos minerales (calcio, hierro, etc.) La proporción de agua es de 71,6 p. 100. Aparte las diastasas, en el jugo de expresión de la levadura se han encontrado los cuerpos siguientes: 1. Materias proteicas (albúmina, globulina) y substancias procedentes de la disgregación de éstas (proteosas, peptona, tirosina, ácido glutámico). 2. Combinaciones orgánicas de fósforo (nucleinas) y un proteido (mucina). 3. Lipoides, representados por colesterina y lecitina; hay, además, ácidos grasos volátiles. 4. Hidratos de carbono, entre ellos, mannosana. 5. Productos diversos, entre los que figura el alcohol (Wroblewski).

La mayoría de los hongos toman el oxígeno libre de la atmósfera (aerobios), pero esto no excluye que algunos de ellos, entre los que se encuentran algunas levaduras y mucoríneas, puedan vivir en anaerobiosis, a expensas del oxígeno lábil contenido en la molécula de ciertos cuerpos que forman parte del substratum nutritivo. Como los hongos son incapaces de fijar el carbono atmosférico, a causa de la falta de pigmento clorofílico, utilizan los materiales carbonados orgánicos que tienen a su alcance. En cuanto a los manantiales del nitrógeno necesario para la formación de los albuminoides protoplasmáticos, están representados, en parte, por productos complejos (albúmi-

nas y sus productos de disgregación), y en parte, por substancias nitrogenadas más sencillas, como las sales amoniacales. Según demuestran los clásicos experimentos de Raulin, el zinc constituye un elemento biogenésico de primer orden para algunas especies.

En las mutaciones nutritivas de los hongos intervienen mecanismos diastásicos, representados, en parte, por fermentos que no difunden fuera de las células (fermentos adherentes, endoenzimas), y en parte, por diastasas difusibles que pasan al medio exterior. Entre las diastasas encontradas en los hongos, figuran:

a) Fermentos proteolíticos análogos a la tripsina. En la levadura, el fermento tríptico es adherente e interviene en la autofermentación de la misma (Kutscher).

b) Diastasas coagulantes parecidas al lab-fermento.

c) Nucleasas, esto es, fermentos capaces de hidrolizar las nucleinas, en los hongos inferiores (Ivanoff), y también en la levadura.

d) Fermentos capaces de desdoblar ciertos glucósidos, entre ellos, la tannasa, desdobladora del gallotanino en ácido gállico y glucosa (en el *Aspergillus niger,* Pottevin y Fernbach); en el *Penicillum glaucum* existen también fermentos que actúan sobre los glucósidos.

e) Diastasas que actúan sobre los hidratos de carbono (diastasas amilolíticas: maltasa, en algunas levaduras; invertasa, en el *Aspergillus orizæ* y en algunas levaduras; inulasa, en el *Aspergillus niger* (Bourquelot) y en el *Penicillum glaucum* (Dean).

f) Fermentos desdobladores de las grasas (lipasas), en algunas levaduras (Delbrück), en el *Aspergillus niger* (Camus) y en el *Penicillum* (Gérard).

g) En los hongos inferiores, y también en las levaduras, se han encontrado catalasas.

La zimasa de Buchner, contenida en la levadura, pertenece a la categoría de los fermentos adherentes, y es el agente de la fermentación alcohólica de la glucosa, en tal forma que los productos de esta fermentación, el alcohol y el $CO_2$, deben considerarse en rigor como productos de excreción de las células. También la invertasa actúa principalmente en el interior de los elementos celulares.

Entre los **productos de excreción** de los hongos figuran ciertos cuerpos de composición química definida (ácido sulfociánico, producto del metabolismo del *Aspergillus niger),* y materias pigmentarias diversas. Por lo que respecta a la formación de **toxinas,** hay que señalar la existencia de productos tóxicos solubles en los cultivos, y además, la existencia de venenos fuertemente adheridos al protoplasma vegetal, venenos que entran en el grupo de las endotoxinas o toxinas intraprotoplasmáticas. En los cultivos de esporotrico y del *Aspergillus fumigatus* se han encontrado productos tóxicos (Lucet, Ceni y Besta); y Purpura, que ha estudiado las toxinas de las estreptotríceas, ha descubierto en los caldos de cultivo substancias muy nocivas, capaces de provocar graves intoxicaciones y la muerte en el conejito de Indias. La endotoxina extraída de los esporos del *Aspergillus fumigatus,* endotoxina que pertenece al grupo de los lipoides, se comporta como un veneno nervioso, provocando su inyección al perro temblor, exaltación de los reflejos y contracturas; también es muy tóxico para el cobayo el núcleo-proteido extraído de las estreptotríceas (Purpura), y lo mismo cabe decir de otros venenos adherentes estudiados en estos últimos años. Todos estos venenos intraprotoplasmáticos se ponen en libertad mediante la disgregación de las células vegetales; además, debe señalarse aquí el hecho de que la inyección de cuerpos muertos (de esporotrico, p. ej.) produce

idénticas lesiones que el parásito viviente, de manera análoga a lo que ocurre con los bacilos tuberculosos. No obstante, debe tenerse presente que la producción de toxinas no es exclusiva de los vegetales inferiores, de las algas y de los hongos, pues también se han aislado de diferentes plantas fanerógamas (abrina, del *Abrus precatorius;* ricina, del ricino; crepitina, del *Hura crepitans).* La phalina de Kobert, veneno hemolítico extraído de una seta *(Amanita phalloides),* se comporta como una verdadera toxina, pues inyectada a los animales da lugar a la producción de un anticuerpo (Ford).

La **reproducción** de los hongos se realiza por esporos, y en algunos casos, por huevos o zygosporos.

De los filamentos micelianos que constituyen el aparato vegetativo brotan unos filamentos (f. aéreos) portadores de los órganos

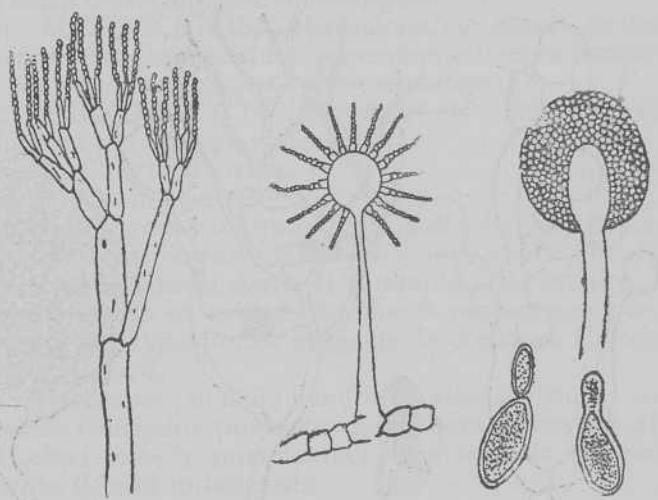


Fig. 11

De izquierda a derecha: Fructificación conidiana del *Penicillum.*—Disposición de las conidias en el *Aspergillus.*—Gemmación en una levadura.—Aparato esporangífero de *Mucor.*

de fructificación, constituídos en algunas especies por conidias o aparatos conidianos más o menos complejos. En algunos casos las conidias representan verdaderos brotes protoplasmáticos laterales de los filamentos aéreos, aislados o agrupados en forma de rosario (conidias laterales); pero en otras especies se trata de verdaderos aparatos conidianos terminales desarrollados en la extremidad de filamentos sustentadores, que están constituídos por conidias dispuestas en forma de pincel *(Penicillum)* o en forma de rayos alrededor de la extremidad abultada del filamento *(Aspergillus).* Por oposición a esta forma de esporulación externa conidiana, la formación de endosporos se realiza en el interior de ascos, aislados o agrupados en peritecos, constituídos por una célula cuyo núcleo se divide, recubriéndose los núcleos formados de una capa protoplasmática y de una doble membrana de revestimiento, una interna, de naturaleza celulósica o endosporo, y otra externa, de cutina, o exospo-

ro. En algunas especies los endosporos se forman en el interior de esporangios (esporangiosporos), formados por un ensanchamiento de la extremidad del filamento aéreo, ensanchamiento que termina por aislarse del resto del filamento mediante un tabique que penetra en su interior. Los clamidosporos son abultamientos que aparecen dispuestos en el trayecto o en la extremidad de los filamentos micelianos, y están constituídos por una masa protoplasmática condensada recubierta de una densa membrana celulósica. Estas formas de resistencia vegetan en medios favorables. La reproducción por brotes o yemas se observa en las levaduras.

La reproducción por huevos se realiza por la fusión de dos gametos iguales (isogamia) o diferentes (heterogamia) originados

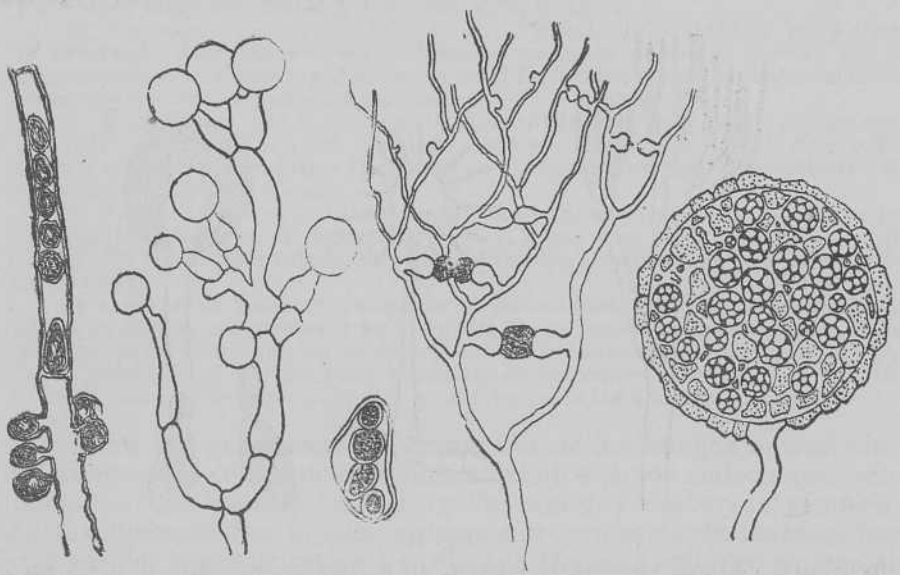


Fig. 12

De izquierda a derecha: Esporos internos en el *Endomyces albicans*.—Clamidosporos terminales en el mismo organismo.—Asco con cuatro esporos.—Formación de huevos en un hongo del género *Sporodinia*.—Periteco del *Aspergillus*.

a partir del contenido de ciertos filamentos micelianos. La célula resultante de la fusión de estos dos elementos recibe el nombre de zygosporo.

Los hongos se encuentran muy difundidos en el medio circundante, en donde viven en estado saprofítico; pero también se hallan normalmente algunas especies en las cavidades naturales del organismo (boca, estómago, intestino). Las enfermedades producidas por la vegetación de hongos en el organismo, se conocen con el nombre genérico de **micosis**, y, desde el punto de vista del asiento de los parásitos, se distinguen las micosis externas o dermatomicosis, cuando viven los parásitos en la superficie del tegumento; las mucomicosis, si vegetan en la superficie de las mucosas; y las

micosis internas, cuando se desarrollan en los tejidos profundos o en las vísceras. Se admite por la mayoría de los micólogos que la totalidad de los hongos productores de micosis son organismos adaptados transitoria- o duraderamente a la vida parasitaria, pero de origen primitivamente saprofítico.

Como las bacterias, los hongos son influenciados por los agentes físicos y químicos. La privación de alimentos, las temperaturas extremas, la desecación, los antisépticos, etc., matan estos organismos. Las conidias, y lo mismo los esporos y las formas de resistencia señaladas más arriba, son menos sensibles a la acción de estos agentes. En tanto la mayoría de los hongos perecen a la temperatura de 50°-60°, las conidias, más resistentes, pueden soportar por algún tiempo una temperatura dos veces mayor.

En la clase de los hongos se distinguen:

I Orden: MIXOMICETOS, constituídos por masas protoplasmáticas amiboideas desprovistas de membrana; reproducción por esporos. No se conoce ninguna especie patógena.

II Orden: PHICOMICETOS. Filamentos micelianos no tabicados; reproducción por huevos y esporos.

I Suborden: **Chytridineas.**

II » **Oomycetos.**

III » **Zygomicetos.** A este suborden pertenece la familia de las **Mucoráceas,** de la cual sólo la subfamilia de las Mucoríneas tiene interés desde el punto de vista médico. Los hongos comprendidos en esta subfamilia se reproducen por esporangiosporos y por zygosporos; ausencia de conidias. Comprende los siguientes géneros:

*G. Mucor,* con micelio dendrítico, desprovisto de rizoides.—*M. Mucedo* (Micheli), productor de pneumomicosis.—*M. corymbifer* (Cohn): oto- y pneumomicosis y micosis generalizada.—*M. pusillus* (Lindt): otomicosis.

En el género *Lichtheimia* estatuído por Vuillemin (1904) se incluye *L. corymbifera* (sinon: *Mucor corymbifer),* que, a diferencia del género *Mucor,* se caracteriza por un micelio no ramificado, provisto o no de rizoides. También se incluye aquí *L. ramosa* (Lindt. Sinon.: *M. ramosus),* que se ha encontrado como parásito en el oído.

*G. Rhizomucor.* Micelio provisto de rizoides, con filamentos esporangíferos ramificados; la columela, ovoidea, está estrechada en la base.—*R. parasiticus* (Lucet y Constantin): pneumomicosis.

*G. Rhizopus.* Aparato vegetativo con rizoides; filamentos esporangíferos simples; columela hemiesférica.—*R. niger* (Cianglinski y Hewelke): micosis lingual. Ha sido encontrado en casos de lingua nigra villosa.

III Orden: ASCOMICETOS. Micelio tabicado; reproducción por conidias y ascosporos; ausencia de zygosporos.

En la familia de los **Sacaromicetos** figuran los géneros siguientes:

*G. Endomyces.* Cuatro esporos en cada asco; hay clamidosporos terminales y, en algunos casos, verdaderos esporos

internos formados en el seno de los filamentos.—*E. albicans* (Ch. Robin), productor de la estomatitis cremosa o muguet. Tanto en los cultivos como en los exudados cremosos se encuentran filamentos micelianos simples o ramificados y formas globulosas que se multiplican por yemas.

*G. Saccharomyces.* Aparato vegetativo filamentoso formado por células redondas u ovales; los ascos contienen generalmente cuatro esporos; también se reproducen por gemmación.—*S. anginae* (Vuillemin): angina cremosa.—*S. membranogenes* (Shteinhaus), encontrado en las falsas membranas traqueales de un niño muerto de difteria.—*S. hominis* (Klein y Gordon): micosis nasofaríngea.—*S. tumefaciens* (Busse), encontrado en un absceso de la región lumbar y en un tumor mixomatoso subcutáneo.—*S. granulatus* (Vuillemin y Legrain), aislado en un caso de tumor quístico serosanguinolento.—*S. ellipsoideus* (Reess) y *S. roseus* (Maggiora y Gradenigo): otomicosis.—*S. Blanchardi* (Guiart): micosis peritoneal.

*G. Criptococcus.* Hongos que se reproducen por gemmación, desprovistos de ascos: *C. degenerans* (Vuillemin), encontrado en algunos tumores malignos.—*C. dermatitis* (Gilchrist y Stokes), productor de una dermatoblastomicosis crónica ulcerativa y pseudolúpica.—*C. hominis* (Vuillemin), hallado en algunos abscesos, y productor también de una forma de blastomicosis múltiple.—*C. linguae-pilosae* (Lucet), encontrado en casos de lengua negra pilosa.—*C. neveuxi* (Vuillemin y Lasseur), aislado en un caso de pseudotuberculosis. Hay, además otras especies menos importantes.

Figuran en la familia de las **Gymnoásceas,** los géneros siguientes:

*G. Trichophyton.* En estado parasitario están formados por largos filamentos micelianos constituídos por artículos muy cortos, redondeados o cilíndricos, llamados impropiamente «esporos micelianos». En los cultivos se observan las diferentes formas de reproducción de estos hongos (conidias, clamidosporos terminales e intercalares); los llamados «husos» representan verdaderos clamidosporos pluricelulares; ausencia de ascos.—*T. concentricum* (R. Blanchard): tokelau o tiña imbricada.—*T. tonsurans* (Malmsten): tiña tonsurante, onicomicosis y herpes circinado de la piel desprovista de pelos.—*T. Saboureaudi* (R. Blanchard): tiña tonsurante peladoide, onicomicosis y herpes circinado parasitario.—*T. violaceum* (Bodin): formas de tonsurante del cuero cabelludo y sicosis parasitaria de la barba. Las tres últimas especies del género *T.* se conocen con el nombre de T. endothrix, caracterizadas en conjunto porque el micelio se desarrolla en el interior del pelo, el cual es invadido de la periferia al centro. Se transmiten de hombre a hombre.

Pertenecen al grupo ectothrix aquellas especies que se desarrollan en el exterior del cabello, formando una especie de vaina miceliana alrededor del mismo. Son de origen animal, siendo trasmitidas, por lo tanto, del animal al hombre. Comprende: *T. men-*

*tagrophytes* (Ch. Robin): sicosis o mentagra.—*T. depilans* (Megnin) y *T. equinum* (Gedoelst), parásitos del caballo.—*T. felineum* (R. Blanchard), parásito del gato: forma de tiña tonsurante del cuero cabelludo (kerion de Celso y herpes iris vesiculoso de Biett).

*G. Epidermophyton*. No ataca los pelos.—*E. cruris* (Castellani): eczema marginatum de Hébra.—*E. repens* (Eklund): psoriasis?

*G. Microsporum*.—*M. Audonini* (Gruby): tiña tonsurante microspórica, tiña de Gruby, peculiar de los niños.—*M. velveticum, M. umbonatum* y *M. tardum* (Saboureaud), productores también de tonsurantes microspóricas. Los pelos atacados están envueltos en una vaina de pequeños «esporos micelianos». En los cultivos se observan los órganos de fructificación, representados por conidias laterales y en huso y por clamidosporos. Entre los M. de origen animal trasmisibles al hombre, figuran:—*M. lanosum* (Saboureaud), parásito del perro.—*M. felineum* (Fox y Blaxall), parásito del gato; y *M. equinum* (Bodin).

*G. Achorion*. Micelio ramificado, algunos de cuyos filamentos terminan en abultamientos en maza, sencillos o bifurcados; conidias; clamidosporos; esbozo de periteco. En estado parasitario se observa, ya la forma miceliana, caracterizada por filamentos rectilíneos tabicados, con ramificaciones dicotómicas, orientados según el eje del pelo, al que invaden en dirección concéntrica; ya la forma esporulada, es decir, filamentos micelianos flexuosos de pequeños artículos.—*A. Schönleini* (Lebert): tiña favosa, favus de la piel desprovista de pelos.—*A. gipseum* (Bodin).—*A. Quinckeanum* (Zopf), parásito del ratón, trasmisible al hombre. El favus se caracteriza por la presencia de costras secas de color amarillo y deprimidas en forma de escudilla, que asientan en el cuero cabelludo o en regiones de la piel desprovistas de pelo.

En la familia de la **Perisporáceas**, caracterizada por la presencia de peritecos, se distinguen:

*G. Aspergillus*. Aparato conidiano cuya forma recuerda el aspecto de la inflorescencia de la cebolla.—*A. fumigatus* (Frésenius): aspergilosis pulmonar y otomicosis.—*A. repens* (de Bary). *A. malignus* (Lindt) y *A. flavus* (de Bary), productores de otomicosis,

*G. Sterymatocystis*. Aparato conidiano con esterigmas secundarios articulados a los esterigmas primarios insertos en la extremidad ensanchada de los filamentos sustentadores; los esterigmas secundarios soportan los rosarios de conidias.—*S. nigra* (Cramer): otomicosis.—*S. nidulans* (Eidam): otomicosis y micetona de granos blancos.

*G. Penicillum*. Aparato conidiano en forma de pincel.—*P. crustaceum* (Linneo) y *P. minimum* (Siebenmann): otomicosis. *P. brevicaule,* var. *hominis* (Brumpt y Langeron): onicomicosis.

IV Orden: BASIDOMICETOS. Micelio tabicado, con basidiosporos. No tienen interés médico.

V Orden: HIMOFICETOS (Fungi imperfecti). Filamentos mi-

celianos generalmente tabicados, que se reproducen únicamente por conidias.

*G. Discomices.* Filamentos micelianos no tabicados, cuyas extremidades están abultadas en forma de maza.—*D. bovis* (Hartz): micetoma actinomicósico.—*D. Israeli* (Kruse): micetoma actinomicósico. En las lesiones se presentan bajo forma de granos amarillos constituídos en su centro por un fieltraje miceliano del que parten filamentos divergentes, a manera de rayos de una estrella, terminados por ensanchamiento en forma de maza. Carecen de estos abultamientos: *D. Madurae* (Vincent): micetoma de granos blancos.—*D. pulmonalis* (Roger, Bory y Sartory): micosis pulmonar.—*D. minutissimus* (Barchardt): eritrasma.

*G. Oospora.* Filamentos tabicados.—*O. Tozeuri* (Nicolle y Pinoy): micetoma de granos negros de Nicolle y Pinoy.

*G. Hemispora.* Micelio tabicado y ramificado.—*H. stellata* (Vuillemin): osteítis y producciones gomosas.

*G. Oidium.* Filamentos micelianos aislados, con tabiques. *O. subtile* (R. Blanchard): úlceras micósicas.—*O. cutaneum* (De Beurmann, Gougerot y Vaucher): formaciones gomosas.

*G. Coccidiodes.*—*C. inmitis* (Rixforde y Gilchrist): dermatisis coccidioidemicósica.

*G. Sporotrichum.*—*S. Beurmanni* (Matruchot y Ramond). Filamentos micelianos rectilíneos enredados; numerosos esporos insertos en toda la longitud de los filamentos o en la extremidad de ramos laterales, cortos o largos. Es el agente de la esporotricosis de Beurmann, caracterizada por formaciones gomosas más o menos extendidas (piel, mucosas, huesos, músculos, etc.)—*S. Schencki* (Hektoen y Perkins). Filamentos ondulosos agrupados en fascículos; pocos esporos, insertos, sobre todo, en la extremidad de largos filamentos. Es el agente causal de la esporotricosis de Schenck.

*G. Malassezia.*—*M. furfur* (Ch. Robin): pitiriasis versicolor. En las escamas epidérmicas se encuentra el parásito bajo forma de corpúsculos redondeados, reunidos generalmente en grupos de 20-30, y también bajo forma de filamentos micelianos contínuos o tabicados. Otras formas de pitiriasis versicolor observadas en Ceylan son debidas a otras especies del género *Malassezia.—M. Macfayaeni:* pitiriasis versicolor alba. *M. Mansoni:* p. v. nigra.—*M. tropica:* p. v. flava.

*G. Trichosporum.*—*T. giganteum* (Behrend): «piedra» de Colombia.—*T. Beigeli* (Rabenhorst).—*T. ovoides* (Behrend) y *T. ovale* (Unna): tricosporias. Las tricosporias se caracterizan por la aparición, en los cabellos o en los pelos de la barba o del bigote, de nudosidades formadas por el micelium de las especies de *Trichosporum.*

Los otros géneros del orden de los hifomicetos *(Verticillium, Trichothecium,* etc.) tienen menos importancia. Mayor interés tienen los dos géneros siguientes:

*G. Madurella.*—*M. mycetomi* (Laveran): micetoma de gra-

nos negros de Caster.—*M. Bovoi* (Brumpt): micetoma de granos negros.

*G. Indiella.*—*I. Mansoni* (Brumpt): micetoma de granos blancos de Manson.—*I. Reynieri* (Brumpt): micetona de granos blancos de Reynier.—*I. somaliensis* (Brumpt): micetoma de granos blancos de Bouffard. Bajo el nombre genérico de micetomas se designan tumores inflamatorios de origen micósico, en cuyo espesor se encuentran granos de coloración y tamaño variables constituídos por un fieltraje de micelio.

Es un hecho de toda evidencia que los hongos, a lo menos algunos de ellos, son productores de toxinas. En páginas anteriores ya se han expuesto algunos de los resultados alcanzados en esta dirección, y se han citado, entre otros, los resultados obtenido por Ceni y Besta con la toxina extraída de los esporos de *Aspergillus fumigatus*. Este organismo no formaría toxinas en los medios de cultivo (Kotliar); pero, según trabajos de Bodin y L. Gautier, es posible obtener una toxina que se destruye a 120° cuando se le cultiva en medios especiales. La inyección de este veneno produce fenómenos convulsivos y trastornos paralíticos de la musculatura.

El líquido de cultivo de *Trichophyton* contiene substancias especiales (tricofitina), que, inyectadas a los individuos portadores del parásito, producen reacción general y local (Plato), de manera análoga a lo que ocurre con las inyecciones de tuberculina a los sujetos tuberculosos. Otro tanto ocurre en los esporotricósicos con la inyección intradérmica o subcutánea de esporotricos machacados y suspendidos en agua salada. En la aspergilosis pulmonar observaron Macaigne y Nicaud fenómenos reaccionales cutáneos y perifocales mediante la inyección intracutánea de antígeno aspergilar. Debe señalarse, además, el hecho de que algunos hongos del género *Trichophyton* tienen acción piógena.

La inoculación de cultivos puros de algunos de los gérmenes citados provoca lesiones locales y, en algunos casos, determina micosis generalizadas y la muerte del animal inoculado. Esto último es lo que ocurre con la inyección intravenosa al conejo de *Endomyces albicans* (Klemperer, Steiner), y con la inoculación de otros hongos a diferentes animales. Es digno de fijar la atención sobre el hecho de que la gravedad de ciertas mucormicosis experimentales no depende tanto de la virulencia del germen inoculado, como del número de gérmenes introducidos en el organismo, pues, por oposición a lo que ocurre con las bacterias, que, una vez inyectadas, se multiplican más o menos activamente en el cuerpo del animal, los esporos de las mucorineas germinan en el interior del organismo, pero sin llegar a reproducirse, de tal manera que no se observa en estos casos multiplicación intraorgánica de los gérmenes inoculados.

Acerca del origen saprofítico de las micosis, debe recordarse que muchos hongos patógenos viven al estado saprofítico en la Naturaleza, en tal forma que las micosis determinadas por la vegetación de estos gérmenes deben de considerarse como resultado de una adaptación accidental al organismo humano. Tal ocurre con el *Aspergillus fumigatus*, con el *Dyscomices bovis* y con el esporotrico, que se han encontrado en los granos de cereales; en cambio, parece ser que otros hongos, particularmente diferentes especies del género *Trichophyton*, han terminado por adaptarse en tal forma a la vida parasitaria, que hasta ahora no ha sido posible demostrar su presencia fuera del organismo. Sin embargo, aún en estos casos es obligatorio considerar el origen primitivamente saprofítico de las tricofitias, como resultado de una adaptación que, a pesar de ser puramente accidental en un principio, ha terminado por hacerse tan estrecha y permanente, que sólo en estas condiciones de parasitismo pueden perpetuarse actualmente estos hongos.

## Morfología y biología general de los protozoarios

Los protozoarios son organismos animales elementales constituídos por una célula. Su estructura, variable según las especies, se reduce en lo fundamental a una masa protoplasmática desnuda o recubierta de una ténue membrana, en cuyo interior se encuentran uno o más núcleos. En algunas especies el protoplasma del animal está diferenciado en dos capas, una periférica, hialina, o ectoplasma, y otra capa interna, granulosa, o endoplasma.

En el interior del protoplasma existen ciertos organitos dotados de funciones especiales. Algunos protistas están provistos de una o más vacuolas pulsátiles dotadas de movimientos de contracción y expansión que parecen desempeñar una función evacuadora; y de una red endoplásmica constituída por finos canalículos que forman una especie de sistema vascular, relacionada, al parecer, con las funciones absorbentes de la célula. En algunos protozoarios diferenciados, los corpúsculos alimenticios penetran por un orificio preformado, el citostoma o boca celular, y los egesta son expulsados a través del citopiga; en algunas especies existe una formación tubular que parte del citostoma y termina en la masa endoplásmica, constituyendo una especie de faringe o citofaringe. En algunos protistas existe una especie de tubo digestivo completo provisto de un ensanchamiento central (Eberlein). Las inclusiones protoplasmáticas están constituídas, en parte, por partículas procedentes del exterior (detritus vegetales y animales, glóbulos rojos en algunos protistas parásitos), y en parte, por granulaciones elaboradas gracias a la actividad metabólica del protoplasma, constituídas por materiales de reserva (gotitas de grasa, glucógeno, cristales de albúmina, granos de volutina en los tripanosomas y en las gregarinas, según Schwellengrebel) o por productos de desecho.

La materia nuclear se halla uniformemente repartida en el protoplasma, constituyendo un núcleo difuso (en el *Pellomixa pallida*, un rizópodo), o bien, y esto es lo más frecuente, condensada en una formación nuclear, en un núcleo concreto. En los ciliados, además del núcleo principal o macronúcleo, existe un núcleo más pequeño o micronúcleo, que representa el núcleo sexual o generativo (Geschlechtskern, de Bütschli), y que no puede identificarse, conforme se había creído por algunos, con el centrosoma, organito que también existe en estos animales (Rompel). También existen dos núcleos en los tripanosomas: el núcleo principal o trofonúcleo, y el kinetonúcleo o blefaroplasto, de donde arranca el flagelo.

Se conocen, además, formas plasmodiales, formadas por la fusión de varias células en una masa común sembrada de núcleos; y formas en syncito, esto es, células provistas de multitud de núcleos procedentes de la partición de una sola masa nuclear primitiva.

Hartmann incluye en el orden de los **Binucleados** todos los hematozoarios

que poseen dos núcleos. Este orden comprendería las familias siguientes: Tripanosomidoe, halteridiidoe, leucocytozoidoe, hoemogregarinidoe, piroplasmidoe y plasmadiidoe. Woodruff ha descrito recientemente razas de infusorios sin micronúcleo; estas razas amicronucleadas se constituyen por la transformación de los micronúcleos en macronúcleo, después de la conjugación o la endomixia. El núcleo de los infusorios amicronucleados debe de considerarse como un amphinúcleo capaz de asegurar todas las manifestaciones de la vida celular, salvo la conjugación y la endomixia, para cuyos procesos resultaría indispensable la presencia de micronúcleo.

Los organitos motores de los protistas están representados por formaciones variadas. En las amibas, los órganos locomotores están constituídos por pseudópodos, expansiones protoplasmáticas transitorias sin forma fija, gracias a las cuales se desplaza lentamente el cuerpo del animal. Otros protistas están provistos de organitos motores permanentes, representados por pestañas vibrátiles (ciliados) o por largos filamentos o flagelos dotados de movimientos de látigo (flagelados), o en fin, por membranelas, especie de membranitas natatorias insertas por uno de sus bordes sobre el cuerpo del protista y con el otro borde libre. En algunas especies (ciliados, gregarinas) existen fibrillas mioides, que, al igual que los músculos estriados de los animales superiores, presentan el fenómeno de la doble refracción. Debe de advertirse, no obstante, que tanto las pestañas vibrátiles como los flagelos no representan en todos los casos órganos de locomoción del animal, sino órganos prehensores.

Los protistas se alimentan de materiales orgánicos. Los alimentos penetran en el interior del protoplasma, ya por simple ósmosis, si se trata de alimentos solubles, ya en forma corpuscular (bacterias, detritus orgánicos), y en este último caso la prehensión y el englobamiento de la presa se lleva a cabo mediante los órganos prehensores ya señalados. Alrededor de los corpúsculos englobados se forma una vacuola digestiva, separada del endoplasma circundante por la membrana tonoplásmica; el contenido acuoso de la vacuola adquiere reacción ácida, y, al mismo tiempo, el protoplasma segrega un fermento proteolítico análogo a la pepsina, con lo cual se forma un jugo digestivo ácido en el interior de la vacuola. Esto es precisamente lo que se observa en ciertos rizópodos, de cuyo cuerpo se ha podido extraer un enzima proteolítico activo en medio ácido; pero, por otra parte, F. Mouton ha demostrado que en una especie de amiba muy abundante en la tierra de jardín, existe un fermento que licúa la gelatina. Por lo que respecta a la función respiratoria, nos encontramos aquí con las mismas dos variedades estudiadas a propósito de las bacterias y de los hongos.

Entre los productos de secreción de los protozoarios figuran materiales procedentes de la regresión catabólica de su substancia protoplasmástica, entre ellos, ácido úrico y fosfato cálcico (Schewiakoff), y además, substancias tóxicas, verdaderas toxinas. A pesar de que hasta ahora no han podido estudiarse concienzudamente las toxinas de los protozoarios, a causa de las enormes dificultades con que se tropieza para obtener cultivos puros de estos organismos, es indudable que en las infecciones determinadas por protistas juegan papel muy importante los venenos solubles, y, probablemente, tam-

bién las endotoxinas. Schilling y Rondoni han tenido ocasión de demostrar que un flagelado, el *Tripanosoma Brucei,* libera un veneno muy alterable, que mata rápidamente a la rata. También se han encontrado toxinas hemolíticas en los cultivos de *Tripanosoma equiperdum;* y Pffeifer ha demostrado la existencia de un veneno sumamente activo en ciertas sarcosporídeas. Según Laveran y Pettit, en los tripanosomas existe una endotoxina que, inyectada al ratón, produce descenso térmico, temblores y, finalmente, la muerte; y en los sarcosporidios se ha encontrado una substancia tóxica, la sarcocystina de Laveran y Mesnil, que, según Teichmann y Braun, goza de propiedades antigénicas. También se da por seguro la existencia de toxinas en el germen causante de la malaria.

La reproducción de los protozoarios se realiza, ya por simple división binaria o múltiple, directa o indirecta (esquizogonia), ya por esporulación (esporogonia), ya, en fin, por conjugación isogámica o heterogámica y, en casos aislados, por partenogénesis. El estudio de la evolución del germen de la malaria puede servir de tipo para comprender el proceso de la reproducción dicíclica, en la que alternan la reproducción esquizogónica, asexual, y la reproducción sexual. Las formas jóvenes amiboideas de *Plasmodium* están incluídas en el interior de los hematíes, transformándose al cabo de algún tiempo en formas adultas o esquizontes maduros; el núcleo se divide entonces en un número variable de núcleos secundarios (6 a 30, según la especie), y a esta división nuclear sigue la del protoplasma en otros tantos fragmentos como núcleos secundarios, adoptando el conjunto del parásito la forma de una margarita, cuya cabezuela estuviese representada por un pequeño trozo protoplasmático central que contiene el pigmento elaborado por el plasmodio a expensas de la hemoglobina del hematíe, y cuyas hojuelas estuviesen representadas por los elementos resultantes de la división intraglobular del parásito. Al ser destruído el glóbulo rojo, estos merozoitos caen en el plasma y penetran en nuevos glóbulos, reproduciéndose el ciclo esquizogónico descrito. Pero algunos de estos merozoitos se diferencian en elementos sexuales, en el interior de los hematíes: de una parte, los elementos machos o microgametocitos, de forma esférica en los parásitos de la terciana simple y de la fiebre cuartana, y de forma semilunar en los parásitos de la fiebre cotidiana; y de otra parte, los macrogametocitos o elementos sexuales femeninos. El ciclo exógeno de los gametos y la fecundación del macrogameto por el microgameto se realiza en el estómago de un mosquito del género *Anopheles,* en el cual penetran los elementos sexuales contenidos en la sangre del individuo palúdico, al ser picado éste por el insecto. A partir de los microgametocitos se forman los microgametos por un proceso de exflagelación, consistente en la aparición de filamentos muy ténues y movibles, constituídos por substancia cromática, los cuales, desprendidos del cuerpo de los microgametocitos, representan elementos fecundantes o células machos (microgametos); y a su vez, los macrogametocitos se transforman en macrogametos por expulsión de un cuerpo residual, especie de corpúsculo polar. El proceso de la fecundación con-

siste en la penetración de un microgameto en la célula sexual femenina o macrogameto, y en la fusión de las masas cromatínicas de

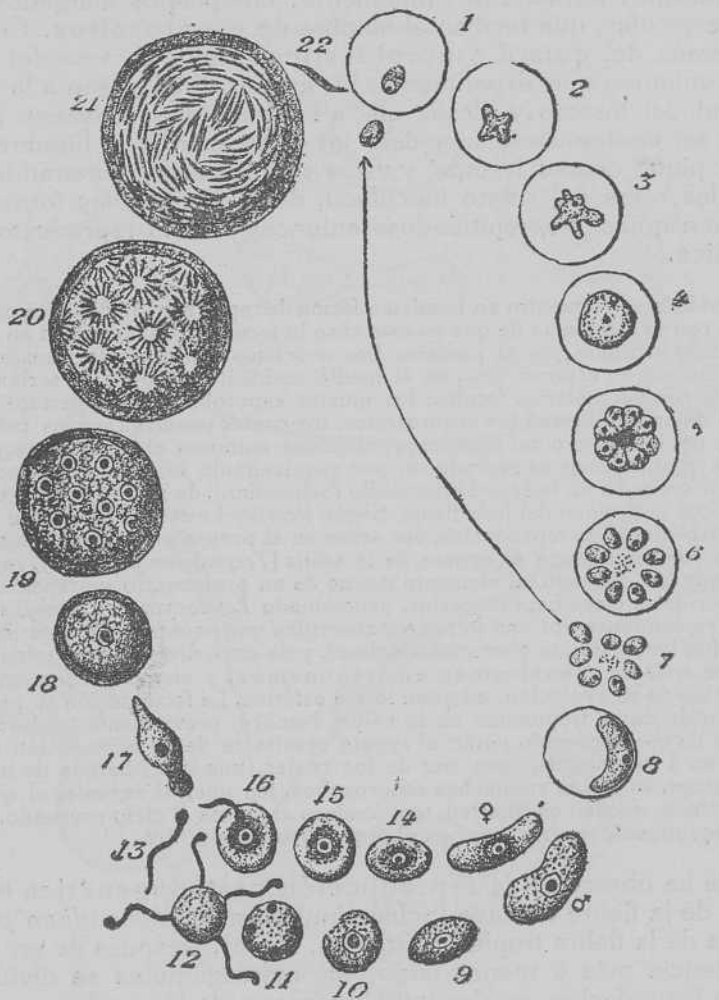



Fig. 13

Representación esquemática del ciclo evolutivo de *Laverania malariæ*.

**1 a 7. Reproducción esquizogónica.** 1. Merozoito joven. 2 y 3. Cuerpos amiboides. 4. Cuerpos esféricos. 5. Disposición en «margarita». 7. Merozoitos libres en el plasma, que van a invadir nuevos glóbulos rojos. **8 a 16. Reproducción sexual.** 8. Cuerpo semilunar (corps en croissant). Próximos a él están representados el macrogametocito (arriba) y el microgametocito (abajo). 9, 10, 11 y 12. Diversas fases de diferenciación del elemento sexual macho. 13. Microgameto flageliforme. 14 y 15. Diferenciación del elemento femenino. 16. Fecundación del macrogameto por el cuerpo flagelado. 17. Zygoto. 18, 19 y 20. Evolución del zygoto y transformación en quiste esporoblástico (21). 22. Esporozoito.

ambas células. Los macrogametos fecundados se transforman en elementos amiboideos (zygoto, ooquineto), los cuales, gracias a su movilidad, atraviesan la mucosa digestiva del *Anopheles* y se fijan

en la capa muscular. A este nivel, el núcleo del zygoto se divide en pequeños núcleos secundarios, cada uno de los cuales se rodea de protoplasma, formándose, finalmente, cuerpecitos alargados, como finas espículas, que reciben el nombre de esporozoitos. Cuando la membrana del quiste esporoblástico estalla, a causa del aumento de volumen que experimenta, los esporozoitos pasan a la cavidad general del insecto y, desde allí, a las glándulas salivares. El mosquito así contaminado inoculará los esporozoitos al hombre sano a quien pique con su trompa, y estos esporozoitos, penetrando en los glóbulos rojos del sujeto inoculado, darán lugar a las formas jóvenes de esquizontes, repitiéndose entonces el ciclo reproductor esquizogónico.

También se encuentra en la misma forma de reproducción dicíclica en las coccidias, con la diferencia de que en este caso la fecundación se realiza en el mismo organismo invadido por el parásito. Los ovocistos formados se transforman por segmentación en esporocistos, en el medio ambiente, después de ser expulsados aquéllos con las materias fecales; los quistes esporoblásticos ingeridos por otro animal dejan en libertad los esporozoitos, los cuales penetran en las células epiteliales del intestino o del hígado, repitiéndose entonces el proceso esquizogónico. Los tripanosomas se reproducen por esquizogonia binaria o múltiple, y también por sexos en un huésped intermedio (Schaudinn), de manera análoga a lo que ocurre con el germen del paludismo. Según Rowley-Lawson, el parásito de la fiebre estivo-otoñal se reproduciría por sexos en el propio organismo humano.

Por lo que respecta al agente de la sífilis *(Treponema pallidum)*, representaría, según Mc. Donagh, el elemento macho de un protozoario perteneciente a las Telesporídeas, clase Esporozoarios, denominado *Leucocytozoon siphylis*. El ciclo evolutivo comienza por una forma esporozoítica que penetra en el interior de una célula (un leucocito, un gran mononuclear), y de cuya división se originan formas machos, que se transforman en treponemas, y elementos femeninos, que, al término de su evolución, adoptan forma esférica. La fecundación se realiza por penetración de un treponema en la célula hembra, previamente madura por expulsión de un corpúsculo polar; el zygoto resultante de la fecundación se divide en 2 o en 4 fragmentos, cada uno de los cuales, una vez liberado de las células continentes, se divide en muchos esporozoitos, los que, al reventar el quiste que les contiene, quedan en libertad, repitiéndose entonces el ciclo asexuado. El doble ciclo reproductor tendría lugar en el organismo del sifilítico.

Se ha observado la reproducción partenogenética en el parásito de la fiebre terciana (Schaudinn) y en el *Plasmodium proecox*, agente de la fiebre tropical (Pittaluga, Neeb). Después de un período de latencia más o menos largo, los macrogametos se dividen, sin previa fecundación, en dos individuos, uno de los cuales conserva el tipo primitivo de macrogameto, al paso que el otro sufre el proceso esquizogónico anteriormente descrito.

En la reproducción autogámica observada en las amibas el animal se enquista por formación de una membrana resistente y el núcleo se divide en dos núcleos secundarios; después de la expulsión de dos corpúsculos cromáticos (cada núcleo secundario expulsa uno) se realiza la conjugación de los dos núcleos secundarios, y el nuevo núcleo formado o synkaryon se divide en dos, luego en cuatro, ocho o más, cada uno de los cuales se rodea de una masa protoplasmática, constituyéndose en esta forma los esporos. Los esporos que quedan libres por ruptura del quiste, se transforman en amibas adultas.

El enquistamiento de los protozoarios constituye un medio de protección del animal contra las influencias perniciosas del am-

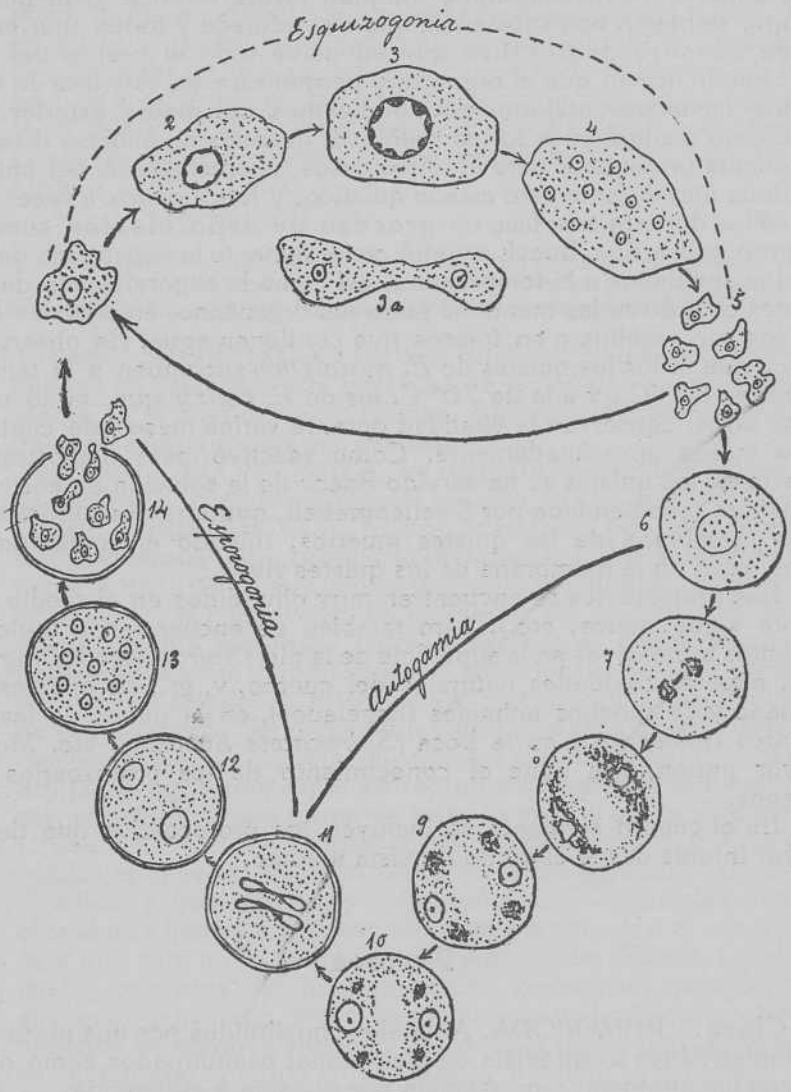



Fig. 14

Representación esquemática del ciclo evolutivo de *Entamœba coli*.

1 a 5. **Esquizogonia** de las formas vegetativas. 3 y 4. Aumento de núcleos por división nuclear múltiple. 5. Segmentación. 3 a. Bipartición en las formas vegetativas. 6 a 12. **Autogamia.** 7. Primera división nuclear. 8. Subsiguiente división celular incompleta y formación de cromidias. 9. Formación de los núcleos de los gametos. 10. Formación de los núcleos de reducción 11. Partición de los núcleos reducidos de los gametos en un núcleo migratorio (macho) y un núcleo estacionario (hembra). 12. Los dos synkarios después de la fusión de ambos núcleos. 13 y 14. **Esporogonia.** 13. Quiste conteniendo ocho núcleos resultantes de la partición sucesiva de los dos synkarios. 14. Liberación de ocho amibas jóvenes por ruptura de la membrana quística.

biente (alteraciones en la concentración del medio, desecación, etc.) En estas condiciones, muchas amibas *(Entamoeba),* flagelados *(Lamblia)* e infusorios *(Balantidium)* adoptan forma esférica y, al mismo tiempo, segregan una substancia que se endurece y forma una especie de cáscara protectora que envuelve todo el cuerpo del animal. Puede ocurrir que el organismo permanezca en esta fase de vida latente hasta que mejoren las condiciones del medio exterior, en cuyo caso readquiere la forma primitiva, después de haberse disuelto la cutícula protectora; pero en otros casos, el crecimiento del animal continúa aún durante este estado quístico, y hasta ocurre a veces que se realiza durante esta fase un proceso de esporulación como el descrito más arriba. Boeck estudió recientemente la resistencia de los quistes amibianos a la temperatura, así como la supervivencia de los quistes cuando se les mantiene fuera del organismo, en cristales bordeados con vaselina o en frascos que contienen agua. Ha observado Boeck que todos los quistes de *E. hystolytica* sucumben a la temperatura de 68° C., y a la de 76° C. los de *E. coli;* y que, tanto unos como otros, conservan la vitalidad durante varios meses, de cuatro a ocho meses aproximadamente. Como reactivo para demostrar la muerte de los quistes se ha servido Boeck de la solución de eosina al milésimo, recomendada por Swellengrebell, que atraviesa únicamente la membrana de los quistes muertos, tiñendo el contenido de éstos, pero no la membrana de los quistes vivos.

Los protozoarios se encuentran muy difundidos en el medio ambiente (agua, tierra, etc.), pero también se encuentran a título de parásitos inofensivos en la superficie de la piel *(Spirochœta refringens)* y en algunas cavidades naturales del cuerpo, v. gr., en el intestino humano y de muchos animales (flagelados), en la panza de los rumiantes (infusorios), en la boca *(Spirochœta buccalis),* etc. Mucha mayor importancia tiene el conocimiento de los protozoarios patógenos.

En el cuadro siguiente se incluyen los protozoarios que tienen mayor interés desde el punto de vista médico.

## Protozoa

1.ª Clase. RHIZOPODA. Animales constituídos por una masa protoplasmática desprovista de membrana; pseudópodos como órganos locomotores; reproducción por división y autogamia.

I Orden: AMÆBINA. Protozoarios constituídos por una masa protoplasmática diferenciada en un endoplasma granuloso y un ectoplasma hialino. Una o varias vesículas pulsátiles; pseudópodos como órganos de locomoción; un núcleo; reproducción por esquizogonia binaria y por esporos.

De este orden, sólo el género *Amaeba* tiene importancia médica. *A. coli* (Loesch): parásito inofensivo del intestino grueso.— *A. dysenteriae* (Councilmann y Lafleur): disentería tropical, disentería amibiana. Ocasionalmente pueden emigrar del intestino a

diferentes órganos (hígado, cerebro), produciendo abcesos amibianos en estos órganos. Por oposición a la especie anterior, *A. dysenteriae* es patógena para el gato.—*A. tetragena* (Viereck): forma de disentería amibiana.—*A. gingivalis* (Gros), hallada en el sarro dentario.—*A. pulmonalis* (Artault), encontrada en el contenido de una caverna pulmonar.—*A. urogenitalis* (Baelz): ha sido encontrada en los órganos génito-urinarios; probablemente es idéntica a la *A. coli.*—*A. Kartulisi* (Doflein): encontrada en el pus de algunos abcesos del maxilar inferior.

II Orden: TESTACEA.

III » FORAMINIFERA.

En otras clasificaciones, los rizópodos forman la primera subclase de la clase Sarcodina, comprendiendo los tres órdenes citados anteriormente. Heliozoa, Radiolaria y Mycetozoa forman las tres subclases restantes de Sarcodina.

2.ª Clase. SPOROZOA. La casi totalidad de los protozoarios incluídos en esta clase son parásitos de los tejidos y viven generalmente en el interior de las células. Ausencia de pseudópodos en general; reproducción por esporos.

1.ª Subclase. TELOSPORIDIA. La reproducción sexual, esporogónica, se realiza cuando termina el período de crecimiento.

I Orden: GREGARINIDA. Cuerpo unicelular, pero compuesto de tres segmentos (epi-, proto-y deuteromerito). Por debajo de la cutícula o epicito se encuentra una capa gelatinosa; endoplasma y ectoplasma, el cual avanza en el interior del endoplasma formando un tabique separador entre el proto-y el deuteromerito; por debajo de la zona ectoplásmica se encuentra el sarcocito, formado por fibrillas miodes o mionemas; reproducción sexual; ausencia de esquizogonia. Se encuentran como parásitos en el intestino de muchos exápodos (cucaracha, gusano de la harina, tijereta). Las Schizogregarinas, que se reproducen también por esquizogonia, constituyen una forma de tránsito para el orden siguiente.

II Orden: COCCIDIA. Protozoarios parásitos generalmente de las células epiteliales del tubo digestivo y del hígado. Reproducción dicíclica, esquizogónica y esporogónica.—*C. cuniculi* (Rivolta): coccidiosis hepática e intestinal, muy frecuente en el conejo manso y más rara en el hombre.—*C. bigeminum* (Stiles). Células esféricas provistas de un gran núcleo vesiculoso, incluídas en el elemento parasitado, entre la membrana y el núcleo: parásito del intestino de algunos animales domésticos (gato, perro), habiéndose encontrado también en el intestino humano (Virchow).

III Orden: HEMOSPORIDIA. Parásitos de los glóbulos rojos de los vertebrados y del hombre. Reproducción esquizogónica, que se realiza en el interior de los glóbulos rojos, y ciclo esporogónico, que tiene lugar en el organismo de un artrópodo.

En el género *Plasmodium* figuran los agentes del paludismo: *P. praecox* (Grassi y Feletti). Esquizontes jóvenes de contorno neto, dotados de enérgicos movimientos amiboideos; en estado de madurez, el parásito tiene forma redondeada. Durante el proceso esquizogónico, que se realiza, sobre todo, en los capi-

lares de los órganos internos, del bazo, hígado, cerebro y médula ósea, se forman 6-12 merozoitos; gametos semilunares («corps en croissant»). La evolución del parásito se realiza en 24 a 48 horas. Es el agente causal de la fiebre cotidiana y de la terciana maligna.

*P. vivax* (Grassi y Feletti). Esquizontes jóvenes de contorno poco distinto, dotados de activos movimientos amiboideos; el cuerpo esférico de los esquizontes maduros tiene un tamaño mayor que un hematíe normal. Esquizogonia en forma de mora, con formación de 15 a 20 merozoitos; el proceso se realiza en la sangre periférica; gametos esféricos. El ciclo evolutivo dura 48 horas. Es el agente de la fiebre terciana benigna.

*P. malariae* (Laveran). Agente de la fiebre cuartana. Formas jóvenes de contornos poco precisos, dotadas de movimientos amiboideos muy lentos; los esquizontes adultos son menores que un glóbulo rojo; segmentación en forma de margarita (6 a 12 merozoitos); gametos esféricos. El ciclo evolutivo dura 72 horas.

La reproducción sexual de todas estas especies se realiza en un mosquito del género *Anopheles*. Además de las especies citadas, se conocen otros plasmodios parásitos de la sangre de los monos (chimpancé, orangután, macaco), de las aves y de la tortuga.

2.ª Subclase. NEOSPORIDIA. Reproducción monocíclica, que se efectúa durante el período de crecimiento.

I Orden: MIXOSPORIDIA. Organismos constituídos por una masa protoplasmática diferenciada en dos zonas (endo- y ectoplasma), provista de muchos núcleos. En el seno del endoplasma yacen los pansporoblastos, en cuyo interior se encuentran los esporos en distintas fases de desarrollo; cada esporo o esporozoito contiene un germen amiboideo y una o más cápsulas polares. Los mixosporidios son parásitos de los peces, y más raramente, de los anfibios y reptiles. Según Jaboulay, el cáncer humano sería producido por una mixosporidia.

II Orden: MICROSPORIDIA. Parásitos de los peces, anfibios, artrópodos, etc. No tienen importancia en Patología humana. Las mixosporidias y las microsporidias serían dos subórdenes del orden de las Cnidosporidias (Doflein).

III Orden: SARCOSPORIDIA. Parásitos de las fibras musculares, encontrados en gran número de animales (carnero, cerdo, ratón, perro). El parásito joven, incluído en la fibra muscular, tiene la forma de huso. Cuando ha llegado a la madurez, el núcleo se fragmenta en varios núcleos secundarios, cada uno de los cuales se rodea de una capa protoplasmática (esporoblastos), y, más tarde, en el interior de estos esporoblastos, se forman multitud de cuerpecitos en forma de hoz —esporozoitos, corpúsculos falciformes—, los cuales, al romperse la membrana del parásito, se esparcen por los tejidos, extendiendo la infección. En el hombre se han encontrado las siguientes especies:—*Sarcocystis tenella* (Railliet), parásito del carnero, hallado en los músculos de un tuberculoso.—*S. muris* (R. Blanchard), encontrada por Kartulis

en el pus y en los músculos de un sudanés muerto de abcesos múltiples del hígado y de los músculos.

IV Orden: HAPLOSPORIDIA. Animales generalmente parásitos de los invertebrados. En el protoplasma de *Rhinosporidium Kinealyi* (Minchim y Fantham) —única haplosporidia encontrada en el hombre, en un caso de pólipo nasal operado—, se forman numerosos pansporoblastos uninucleados, en cuyo interior aparecen más tarde multitud de esporozoitos. Los esporozoitos puestos en libertad por la ruptura del quiste maduro se extienden por los tejidos, en donde se desarrollan.

3.ª Clase. FLAGELLATA. Protozoarios exentos de pseudópodos y de pestañas vibrátiles, pero provistos de uno o más flagelos y a veces de una membranela ondulante. Además del núcleo principal poseen un corpúsculo nuclear llamado blefaroplasto o kinetonúcleo, de donde arranca el flagelo. Reproducción por división longitudinal, según el eje mayor del animal, binaria o múltiple, y por sexos.

I Orden: SPIROCHÆTA. Protozoarios de cuerpo filamentoso aplanado dispuesto en espiral; núcleo alargado, filiforme; flagelos o membranela ondulante que rodea en espiral todo el cuerpo; reproducción por división longitudinal.

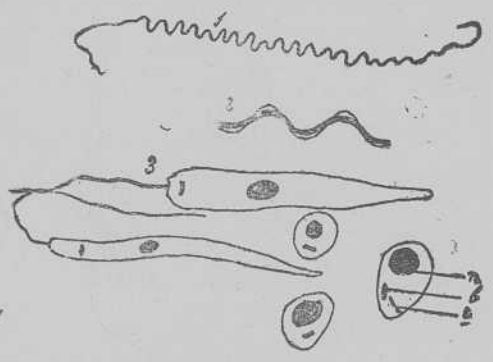


Fig. 15

Diferentes tipos de flagelados.

1. *Trep. pallidum* provisto de látigos. 2. *Spir. refringens* con una membrana ondulatoria. 3. Diferentes formas de *Leishmania Donovani*. Dos formas flageladas procedentes de un cultivo, y tres formas desprovistas de flagelos. n, núcleo. b, centrosoma. r, segmento interno del flagelo o rizoplasto.

*G. Spirochaeta.*— Ausencia de flagelos; existe una membrana ondulatoria.—*S. buccalis* (Cohn): parásito inofensivo que se halla en la saliva y en el sarro dentario.—*S. dentium* (Koch): se encuentra en análogas condiciones que el anterior.—*S. refringens* (Schaudinn): hallado en la piel y en lesiones ulcerosas de la misma.—*S. Obermeieri* (Cohn): fiebre recurrente.—*S. Duttoni* (Novy y Knapp): fiebre de los tiques, inoculado por la picadura de ciertos acarianos o tiques. Además de los espiroquetes señalados, se han descrito multitud de espiroquetes sanguícolas en los mamíferos y en las aves, y últimamente, tres nuevas especies patógenas para el hombre, a saber: *S. bronchialis* (Castellani), que es el agente de la espiroquetosis broncopulmonar, cuyas formas crónicas pueden confundirse clínicamente con la tuberculosis.—*S. icterohaemorrhagiae* (Inada e Ido), que es el agente de la fiebre infecciosa de Weil.—*S. morsus muris,* parásito productor del sodoku, de cuya infección he recogido yo, en unión del Dr. L. Mosquera, los primeros casos observados en España.

*G. Treponema.* Protozoarios de cuerpo cilíndrico-filamentoso dispuesto en espiral, desprovistos de membrana ondulante; poseen un flagelo en cada polo; multiplicación por división longitudinal.—*T. pallidum* (Schaudinn y Hoffmann), agente causal de la sífilis. *T. pallidum,* que se ha encontrado en todas las lesiones sifilíticas del hombre (chancro, pápulas, placas mucosas, gomas), es inoculable a los monos, al cobayo y al conejo. Está constituído por un filamento arrollado en espiral, de doce vueltas de espira, término medio, de 0,5 μ de espesor por 6 a 14 μ de longitud.—*T. pallidulum* (Castellani), muy parecido al anterior: framboesia trópica o pian. La cuestión de sí la sífilis y la framboesia trópica son idénticas, ha sido resuelta en sentido negativo (Neisser, Castellani).

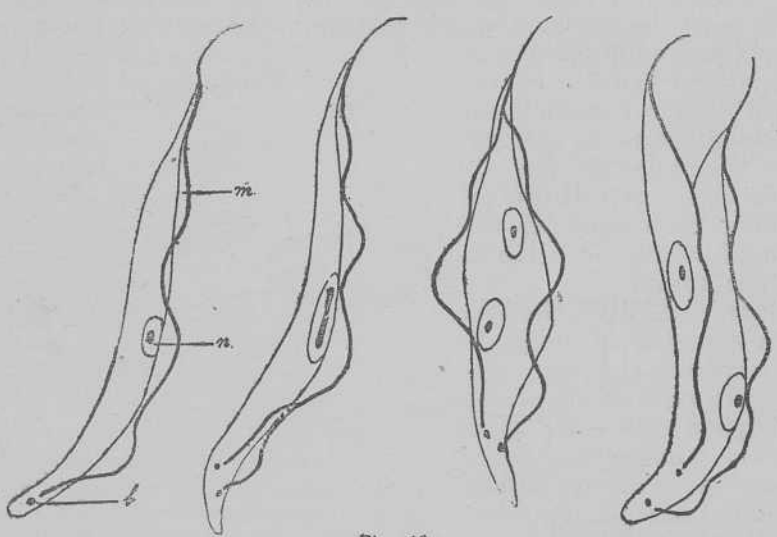



Fig. 16

División longitudinal binaria de un tripanosoma.

De izquierda a derecha: Tripanosoma en estado de reposo, con su núcleo, (n), su centrosoma (b) y su membrana ondulante (m) limitada por el flagelo, parte del cual queda libre. Alargamiento del núcleo y división del centrosoma y de la raíz del flagelo. Separación de los núcleos y división casi completa del flagelo. Comienzo de la segmentación del protoplasma.

II Orden: TRYPANOSOMIA.

*G. Trypanosoma.* Cuerpo protoplasmático fusiforme, recubierto de una fina membrana o periblasto. En el seno del protoplasma, y situado generalmente en su porción central, se encuentra el trofonúcleo, compuesto de un cuerpo interno o cariosoma, constituído por cromatina y plastina, y por una zona periférica acromática de estructura alveolar, cuyo armazón de linina se condensa en una especie de membrana nuclear. Además de este núcleo grande, existe un segundo núcleo más pequeño, llamado blefaroplasto, kinetonúcleo o centrosoma, de forma esférica o bacilar, y de cuya porción periférica arranca el flagelo. El

segmento intraprotoplasmático del flagelo constituye la raíz del mismo; en su porción extraprotoplasmática constituye el filamento de la membrana ondulatoria, formada por un doble repliegue periplástico, y en parte, el flagelo libre. La extremidad del animal, que corresponde al punto de arranque del flagelo, representa el polo posterior del mismo.

Los tripanosomas se reproducen por esquizogonia binaria o múltiple en el torrente circulatorio. Primeramente se dividen el blefaroplasto y el núcleo, y luego el flagelo, a nivel de su raíz; más tarde se segmenta el protoplasma, separándose los dos organismos. Sin embargo, es seguro, al menos por lo que respecta a ciertas especies, que existe, además, una forma sexuada de reproducción, que se lleva a cabo en un huésped intermedio. En el *T. noctuae,* parásito de la sangre del buho, Schaudinn ha visto realizarse la reproducción por sexos en el organismo de un mosquito, del *Culex pipiens.*

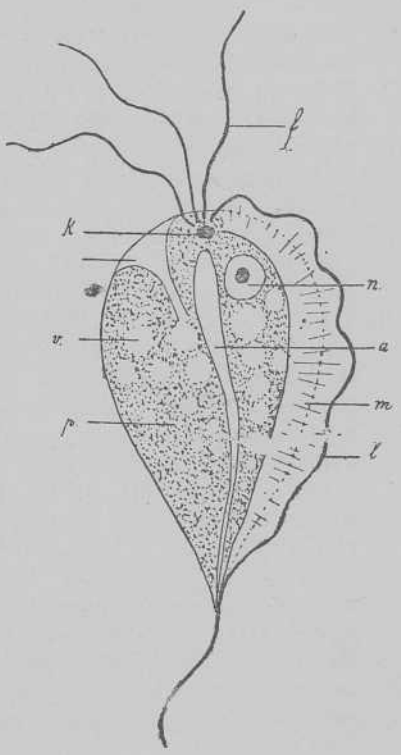



Fig. 17

Estructura de *Trichomona vaginalis.*

a. Axostilo. p. Protoplasma vacuolado. n. Núcleo. k. Kinetonúcleo. f. Flagelo. m. membrana ondulante limitada por un flagelo. En la parte superior se ve el citostoma infundibuliforme.

Los tripanosomas parásitos viven en el plasma de la sangre y pueden encontrarse también en otros líquidos del organismo, en el líquido céfalo-raquídeo y en la linfa; no obstante, Nissle y Carini han hallado formas endoglobulares de *T. Brucei* y de *T. Lewisi,* respectivamente. Se han descrito numerosos tripanosomas no patógenos en diferentes mamíferos (roedores, monos, carniceros), y también varias especies patógenas; pero, por lo que respecta al hombre, sólo dos tienen importancia: *T. gambiense* (Dutton), productor de la enfermedad del sueño; y *T. Cruzi* (Chagas), agente causal de la tripanosomiasis americana (opilaçao del Brasil). El agente trasmisor del tripanosoma gambiense es una mosca *(Glosina palpalis,* mosca tse-tsé), en cuyo interior deben sufrir los parásitos ciertas transformaciones, de manera análoga a lo que ocurre con el germen del paludismo.

*G. Leishmania.* Parásitos intracelulares. Cuerpos redondeados o piriformes provistos de un núcleo voluminoso y de un

blefaroplasto de forma bacilar, en el que se inserta perpendicularmente el rizoplasto o porción intraprotoplasmática del flagelo. Los parásitos intracelulares están desprovistos de flagelo, o sólo conservan un resto del mismo, el rizoplasto; pero en los medios de cultivo se transforman en cuerpos flagelados. Carencia de membrana ondulante. Reproducción por división binaria o múltiple.—*L. Donovani* (Laveran y Mesnil): leishmaniosis tropical, kala-azar. Los parásitos se encuentran principalmente en las células macrofágicas fijas (endotelios del hígado, bazo, médula ósea) y en los leucocitos.—*L. infantum* (Ch. Nicolle): forma infantil del kala-azar. La identidad de estas dos formas es admitida por muchos investigadores.—*L. furunculosa* (Firth): botón de Oriente, leishmaniosis cutánea, descrita también en España, así como la forma últimamente citada. Los parásitos están incluídos en grandes células mononucleares acumuladas en la periferia del dermis.

III Orden: CERCOMONADINA.

*G. Trichomonas*. Núcleo y blefaroplasto, en el que se insertan los flagelos; cuerpo piriforme poliflagelado con una membrana ondulante; reproducción por escisiparidad y conjugación.—*T. vaginalis* (Donné). Tres flagelos en el polo anterior; el cuarto flagelo se incurva hacia la extremidad posterior y forma el filamento limitante de la membrana. En el centro del cuerpo existe un grueso filamento hialino o axostilo, que arranca del polo posterior del núcleo y que llega a la extremidad posterior y afilada del cuerpo, constituyendo una especie de órgano de sostén. Los tricomonas se hallan en condiciones normales en el intestino; en condiciones patológicas se han encontrado en la secreción ácida vaginal, en casos de vaginitis.—*T. intestinalis*, probablemente idéntico al anterior, se ha encontrado en casos de diarrea de distinto origen.

Fig. 18

Esquema de *Lamblia intestinalis*.

1. Flagelos. d. Núcleo en forma de «regulador».

*G. Monas.—M. pyophila* (Blanchard), constituído por una cabeza y una cola en cuya extremidad se inserta un flagelo, de tal manera que recuerda, por su aspecto, un espermatozoide. Se ha hallado en un caso de abcesos del pulmón e hígado (Grimm).

IV Orden: LAMBLIA.

*G. lamblia.—L. intestinalis* (Lambl). Cuerpo piriforme, cuya gruesa extremidad posee una depresión ventral en forma de escudilla; ocho flagelos, distribuídos en la siguiente forma: dos en la extremidad posterior, afilada, del cuerpo; otro par en la extremidad anterior; y los cuatro restantes, insertos en la parte central del borde posterior de la depresión. *L. intestinalis* se ha encontrado en las materias fecales de individuos afectos de diarrea de di-

ferente origen. Los parásitos viven adheridos a las células epiteliales de la mucosa intestinal.

4.ª Clase: INFUSORIA (Cilliata). Protozoarios unicelulares con funciones muy diferenciadas. El cuerpo protoplasmático está recubierto de una fina membrana; macro-y micronúcleo; vesículas pulsátiles; citostoma, citofarige, citopiga; pestañas vibrátiles como órganos de locomoción; reproducción por división y por conjugación isogámica.

I Orden: HOLOTRICHA. Pestañas vibrátiles uniformemente distribuídas en toda la superficie del cuerpo.

*G. Chilodon (Colpoda). Ch. cucullus* (Ehrenberg): encontrado en un caso de disentería.—*Ch. uncinatus* (Blochmann): encontrado en el moco fecal de un individuo que había viajado por las Indias.—*Ch. dentatus* (Dujardin): hallado en el moco sanguinolento en un caso de diarrea disenteriforme.

*G. Uronema. U. caudatum* (Martini): casos de disentería.

II Orden: HETEROTRICHA. Pestañas vibrátiles en toda la superficie del cuerpo, pero se distinguen de los anteriores en que el peristoma está provisto de pestañas más desarrolladas, que se sueldan con frecuencia para constituir membranelas.

*G. Balantidium. B. coli* (Malmsten): disentería balantidiana.—*B. minutum* (Schaudinn): hallado en un caso de enteritis.

*G. Nictotherus. N. faba* (Schaudinn): hallado, juntamente con *B. minutum,* en el caso anteriormente citado.

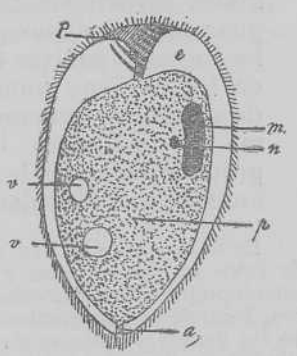



Fig. 19

Estructura de *Balantidium coli.*

P. Peristoma provisto de gruesas pestañas adorales. Las pestañas repartidas en todo el resto de la superficie del animal son mucho más delicadas. a. Citopyga. e. Ectoplasma hialino. p. Endoplasma granuloso. v. v. Vacuolas pulsátiles. m. Macronúcleos. n. Micronúcleo.

III Orden. HYPOTRICHA. Infusorios provistos de fuertes pestañas o cirros, pero solamente en la región ventral. Algunos autores describen el género *Chilodon* en este orden (Fiebiger), pero según Poche, debe figurar entre los holotricos.

IV Orden: PERITRICHA. Poseen solamente pestañas en el peristoma. No se ha descrito ninguna especie patógena.

## Apéndice

CHLAMIDOZOA. Los agentes, desconocidos todavía, de gran número de enfermedades infecciosas, se incluyen provisionalmente en el grupo de los Chlamidozoarios, propuesto por Prowazek. Figura aquí la mayoría de los virus filtrables estudiados en pá-

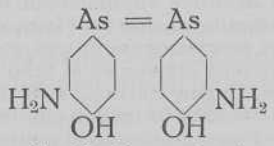
ginas anteriores, cuyo lugar en la clasificación de los seres vivos está todavía por señalar. Hideyo Noguchi ha logrado cultivar, en un medio anaerobio análogo al empleado para el germen de la sífilis, el virus de la rabia, que se presenta en forma de pequeños corpúsculos esféricos u ovales, sueltos o agrupados, que adoptan a veces disposición en rosácea, que recuerda ciertas formas de reproducción observadas en algunos protozoarios bien conocidos. Sin embargo, Volpino ha hallado formaciones corpusculares análogas a las descritas por Noguchi en medios de cultivo no sembrados con substancia rábica, y Krauss y Barbará, después de comprobar este hecho, no han conseguido inocular la rabia a animales inyectados con medios de cultivo que contenían los corpúsculos señalados por Noguchi. Este autor, en unión de Flexner, ha logrado cultivar el germen de la poliomielitis, que aparece en los cultivos como cuerpecitos redondeados, de 0,15-0,30 μ de diámetro, formando agrupaciones de dos o más, a veces en forma de cadeneta. La inoculación del germen cultivado al mono, produce idénticas lesiones que las que había logrado obtener con anterioridad inoculando el virus.

En lo tocante a la Sistemática de los protozoarios, Doflein divide el tronco de éstos en dos grandes grupos: 1. Plasmodroma, caracterizado por poseer pseudópodos o flagelos como órganos locomotores, uno o más núcleos vesiculosos, fecundación isogámica, y, muchos de ellos, reproducción dicíclica, alternando las generaciones sexuales y asexuales. 2. Ciliophora, provisto de pestañas vibrátiles y de uno o más núcleos principales y uno o más núcleos accesorios vesiculosos. Fecundación anisogámica por fusión del protoplasma, o por cambio de la substancia nuclear; gemmación o división; ausencia de generación dicíclica.

El comportamiento de los protozoarios ante las influencias exteriores se ha estudiado, sobre todo, por lo que respecta a los tripanosomas. Las temperaturas elevadas (40-50°) perjudican la vitalidad de estos organismos, los cuales terminan por sucumbir más o menos rápidamente; en cambio, soportan mucho mejor el enfriamiento, hasta temperaturas de —191° durante algunos minutos a una hora (Laveran y Mesnil). Las radiaciones ultravioletas les son muy nocivas, y en cambio, son mucho menos sensibles a las radiaciones luminosas y a las radiaciones de la ampolla de Crookes y de los cuerpos radiactivos.

Tiene interés extraordinario el conocimiento de la acción de ciertas substancias químicas sobre los protozoarios parásitos, estudio que constituye el fundamento de la moderna **quimioterapia.** Los portentosos trabajos de la escuela de Ehrlich han demostrado que los medios químicos curativos de muchas protozoosis actúan directamente sobre los parásitos, los cuales están provistos de receptores especiales o quimioceptores, dotados de particular afinidad para determinadas substancias químicas. Todas estas substancias que se fijan preferentemente sobre las células extrañas al cuerpo, es decir, sobre los parásitos, se designan con el nombre de «parasitotropas», por oposición a las que tienen mayor afinidad para los elementos de nuestro organismo y que merecen, por tanto, el calificativo de «organotropas». Entre los cuerpos de acción terapéutica

específica parasitotropa figuran: la quinina, contra el parásito de la malaria; la emetina, contra las amibas productoras de la disentería; la optoquina, contra el pneumococo; y el salvarsán, contra la treponemosis sifilítica y la framboesia. En el salvarsán, el grupo amidofenol funciona como haptóforo, entrando en combinación con los quimioceptores del treponema; y el grupo As, como grupo toxóforo, desempeñando el anillo benzólico el papel de conector de las dos agrupaciones citadas. La fijación de la molécula sobre el parásito por el grupo amidofenol posibilita secundariamente la combinación del grupo As con el arseno-receptor de la célula, permitiéndole desplegar su acción tóxica. Como los parásitos sólo pueden ser muertos por substancias que se fijen sobre los correspondientes receptores de que aquéllos están provistos, de ahí que se haya erigido como axioma en Quimioterapia la siguiente ley: «Corpora non agunt nisi fixata».



Dioxidiamidoarsenobenzol

Demostró Castelli que la movilidad de los espiroquetes de la fiebre recurrente no disminuye cuando se les trata in vitro por el salvarsán o el neosalvarsán, pero se observa, en cambio, que los espiroquetes así tratados no son ya capaces de infectar a los ratones, al contrario de lo que ocurre con espiroquetes no salvarsanizados. Acerca del mecanismo de acción de los medios quimioterápicos, cabe una de estas posibilidades: o que el agente verdaderamente activo esté representado por productos de transformación del medicamento en el interior del organismo inficionado; o bien, que desempeñen el papel de activadores para la formación de substancias parasiticidas por las células.

Cuando se emplean simultáneamente dos o más substancias homoparasitotropas no se suman obligatoriamente sus efectos sobre el organismo; así, la inyección de una mezcla de parafuschina y salvarsán, va seguida de la fijación de ambos cuerpos sobre el parásito, sin que se sumen sus efectos tóxicos, por la razón de que cada uno de los cuerpos citados se fija sobre órganos diferentes. La «avidez» o afinidad del arseno-receptor puede acrecentarse poniendo en juego factores auxiliares, p. ej., introduciendo en la molécula varios grupos tóxicos. La acción parasiticida del salvarsán aumenta cuando se introducen en la molécula diferentes metales (Ehrlich y Karrer).

Es interesante saber que ciertos parásitos se hacen resistentes a determinados agentes quimioterápicos (plasmodios quinino-resistentes, tripanosomas atoxil-resistentes), y que esta resistencia para un cuerpo puede hacerse también extensiva a otras substancias pertenecientes al mismo grupo, pero no a las incluídas en grupo distinto. Es sumamente curioso el hecho, observado por Ehrlich y sus colaboradores, de que esta resistencia de los parásitos a la acción perni-

ciosa de los agentes químicos se trasmite hereditariamente a varias generaciones.

Las substancias empleadas para el estudio terapéutico experimental de las tripanosomiasis se agrupan en las tres clases siguientes:

1. Compuesto de arsénico: ácido arsenioso, atoxil, arsacetina, salvarsán, neosalvarsán, salvarsán sódico y salvarsán argéntico. También entran en este grupo los antimoniales y los compuestos de bismuto, tan recomendados actualmente contra la infección sifilítica.

2. Grupo de los colorantes diazoicos: tripán rojo, tripán azul.

3. Grupo de las substancias colorantes básicas derivadas del trifenilmetano: fuschina, violeta de metilo, pironina, etcétera.

Desde el punto de vista de la acción de los agentes químicos sobre los gérmenes infectantes, puede darse uno de estos tres casos:

1. Que una substancia destruya rápidamente los parásitos in vitro, y en cambio, que no despliegue ninguna acción in vivo, cuando se introduce en el organismo inficionado. Esto es precisamente lo que ocurre con multitud de productos químicos que se muestran muy activos en el tubo de ensayo, e ineficaces para la curación de las infecciones. Según Ehrlich, esto depende de que la organotropia de los productos en cuestión es mayor que la parasitotropia.

2. Otros productos son inactivos desde el punto de vista parasiticida, tanto in vitro como in vivo. La inactividad de estas substancias depende de que no son parasitotropas; sin embargo, pueden estar dotadas de enérgicas propiedades organotrópicas.

3. Puede darse el caso de que una substancia completamente inactiva en el tubo de ensayo, aun empleada a fuertes concentraciones, se muestre sumamente activa en el organismo, a pesar de que se emplee muy diluída. Esto es precisamente lo que ocurre con el atoxil, que, a pesar de no ser tripanomicida in vitro, aún en soluciones al 10 $^{0}/_{00}$, se muestra muy eficaz cuando se inyecta al organismo inficionado. La explicación de estos hechos, aparentemente paradójicos, consiste en que el atoxil, en cuya molécula funciona el As como pentavalente, se transforma por reducción en el organismo, dando lugar a un cuerpo enérgicamente parasitotropo, en que el As es trivalente. Aparte la acción parasiticida de las substancias quimioterápicas, hay que tener en cuenta los efectos indirectos de las mismas sobre el parásito (disminuyendo su facultad reproductora) y sobre el propio organismo, incitándole de manera indirecta a la formación de anticuerpos.

Los trabajos de Morgenroth acerca de la quimioterapia de la infección pneumocócica experimental con derivados de la quinina, le han conducido a recomendar la etilhidrocupreina (optoquina) en el tratamiento de las infecciones humanas de origen pneumocócico. Otros derivados de la quinina, por ejemplo, la isoamilhidrocupreina (eucupina) y la isoctilhidrocupreina (vuzina), resultan menos activos contra el pneumococo, pero, en cambio, se muestran muy activos contra el estreptococo, aún en concentraciones al 1 por 20 o 40 mil, la eucupina; y al 1 por 80 mil, la vuzina. Observó Morgenroth que una raza de pneumococo muy resistente a la optoquina se comporta como una raza normal frente a la etilapohidroquinidina, que es un isómero óptico de la optoquina; como se observa la misma diferencia para la optoquina y la vuzina, que es el homólogo superior de aquélla, concluye Morgenroth que la resistencia a la optoquina, lo mismo que la sensibilidad de los pneumococos a esta substancia, debe de relacionarse, de un lado, con la configuración estereoquímica de la molécula, y de otra parte, con la presencia de una cadena lateral determinada.

## Vermes parásitos

Entre los gusanos planos o **platelmintos** parásitos, figuran, en primer término, los cestodos, en cuyo grupo se incluyen las familias zoológicas Taenia y Bothriocephalida. Los **cestodos**, que representan agrupaciones coloniales de vermes, están constituídos por un órgano de fijación —scolex, cabeza, provisto de ventosas (tenia) o de botridias (botriocéfalo)—, que se continúa, mediante una parte estrechada o cuello, con el cuerpo aplanado o acintado del animal, formado por un número mayor o menor de segmentos, anillos o proglótidos, cada uno de los cuales representa un animal completo. Los cestodos son hermafroditas. Están desprovistos de tubo digestivo.

Al paso que las formas larvarias de los cestodos son parásitos de las vísceras de diferentes animales y del hombre, los gusanos adultos viven en la cavidad intestinal, en el intestino delgado, permaneciendo fijos a su pared gracias a los «órganos de fijación» de que están provistos. El hecho de que los cestodos, y en general todos los vermes parásitos del intestino, no sean destruídos por el jugo entérico, se debe a la secreción de una antikinasa que neutraliza la actividad de la kinasa contenida en el jugo intestinal normal (Dastre y Stassano).

La evolución de los cestodos se realiza en la forma siguiente: los huevos formados en el interior de los anillos maduros se transforman en un embrión exacanto, masa globular provista de seis ganchos quitinosos, recubierta de una cáscara procedente de la transformación de las células periféricas resultantes de la segmentación del huevo (en las tenias), o de una envoltura ectodérmica provista de pestañas vibrátiles, como en el embrióforo ciliado del botriocéfalo; pero al paso que en las tenias los huevos se acumulan en el útero, en donde se transforman en embrióforos, de tal manera que el embrión exacanto está ya formado a partir del momento en que los huevos son puestos en libertad, en el botriocéfalo la puesta de los huevos se realiza a medida que éstos se van formando, y la evolución embrionaria se realiza en el medio exterior, en el agua. En tanto los anillos de tenia expulsados con las materias fecales de los individuos portadores del parásito no tardan en desecarse, dejando en libertad los embriones, que pueden permanecer durante mucho tiempo en estado de vida latente, los huevos de botriocéfalo expulsados con las heces se transforman en un embrión exacanto al cabo de unos meses (en el agua corriente) o de un par de semanas, si la temperatura exterior es de 30° C (Schauinsland). Accidentalmente estos embriones son ingeridos por otro animal (huésped intermedio), y el embrión, libre ya, a causa de la disolución de la envoltura protectora por los jugos digestivos, perfora con sus espículas quitinosas la pared del intestino, penetra en las venas y es transportado por la corriente sanguínea a diferentes partes del cuerpo (hígado, tejido conjuntivo, músculos), en donde se transforma en

larva, la que representa substancialmente la cabeza del futuro verme. La ingestión de carne que contenga larvas vivas, va seguida del reblandecimiento de la cubierta de la vesícula larvaria, a causa de la acción del jugo entérico, y entonces, la cabeza evaginada se fija por sus ventosas a la pared del intestino y da nacimiento al animal completo, por formación de brotes sucesivos. Generalmente los cestodos constituyen parásitos solitarios, existiendo una sola colonia en la cavidad del intestino; pero en algunos casos se ha observado la existencia de más de un parásito.

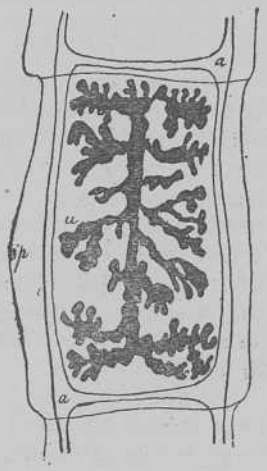



Fig. 20
Anillo de *Tænia solium*.
a. Sistema acuífero. u. Utero continuo. p. Poro genital.

Los cestodos adultos, parásitos del intestino humano, son los siguientes:

1. *Taenia solium*. Cabeza provista de cuatro ventosas y de una doble corona de ganchos; el parásito alcanza una longitud de 2 a 4 mtrs., término medio, entrando 700-1.000 anillos en la constitución de la colonia. Los anillos maduros, repletos, por consiguiente, de embrióforos, se expulsan con las materias fecales formando cadenas de cinco a seis anillos. El huésped intermedio habitual es el cerdo. Los embriones ingeridos por este animal penetran en las radículas de la vena porta o en los linfáticos intestinales y pasan a la corriente general, localizándose sobre todo en el tejido conjuntivo de los músculos y de las vísceras, en donde se transforman en larvas císticas *(Cysticercus cellulosae)*. El hombre adquiere el parásito al ingerir carne de puerco con cisticercos vivos.

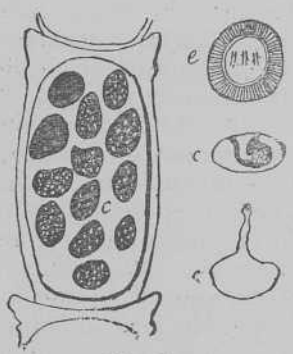



Fig. 21

A la izquierda: Anillo de *Davainea asiatica*, provisto de un útero discontínuo. c. Cápsulas oníferas.

A la derecha: e. Embrióforo de *Tænia solium*. c. Cisticerco invaginado. c (abajo), Cisticerco con la cabeza evaginada.

2. *Taenia saginata, s. inerme*. Cabeza provista de cuatro ventosas, pero exenta de ganchos. Colonia formada por 1.200 a 2.000 anillos, alcanzando una longitud media de 3 a 9 metros; los anillos maduros, muy movibles, abandonan aisladamente el intestino (no en grupos), fuera de los momentos de la defecación. Los embriones se transforman en larvas en el organismo de los bóvidos *(Cysticercus bovis)*, preferentemente en el tejido conjuntivo grasiento que rodea los músculos estriados, y el hombre se infesta consumiendo carne de animales con cisticercos.

También pertenecen a este grupo los géneros *Hymenolepis, Davainea y Dipy-*

*lidium.* Todos los vermes incluídos en este grupo están desprovistos de orificio para la puesta. Por lo que respecta a la disposición de los poros genitales, se caracterizan en la siguiente forma: en los géneros *Hymenolepis* y *Davainea,* un poro por anillo, pero dispuestos en uno de los lados del cuerpo; en cambio, en el *Dipylidium* existen dos poros genitales por anillo, dispuestos uno a cada lado. Al paso que en la tenia y en el hymenolepis existe un útero contínuo, en los otros dos géneros existe un útero fragmentado en cápsulas redondeadas (cápsulas ovíferas), en cuyo interior existen ocho o diez embrióforos.

3. *Hymenolepis nana, s. murina.* Cabeza con cuatro ventosas y una sola corona de ganchos; colonia de una longitud de 10 a 40 milímetros, formada por un par de cientos de anillos. Se encuentra frecuentemente en el intestino de los ratones y ratas, y más raramente en el hombre, sobre todo en niños. El embrión exacanto, que queda libre en el intestino, penetra en las vellosidades intestinales del propio animal, en donde se transforma en una larva pequeña que contiene muy poca cantidad de líquido en la vesícula caudal (larva cisticercoide): la larva rompe, al cabo de poco tiempo, la vellosidad en donde asienta; cae en la cavidad del intestino, se fija en su pared y se transforma en gusano adulto (Grassi)—*H. diminuta.* Cabeza con ventosas, pero exenta de ganchos; cuerpo de 26 a 60 cmtr. de longitud, formado por 800-1.000 anillos. Se trata de un parásito habitual de los ratones y ratas, que se encontró en algunos casos en el hombre, especialmente en niños. El embrión exacanto se transforma en larva en la cavidad general de diferentes insectos, sobre todo, en las orugas y mariposas de *Asopia farinalis* o polilla de las harinas. Las larvas cisticercoides ingeridas accidentalmente por el hombre se transforman al poco tiempo, próximamente al cabo de medio mes, en vermes adultos.

Fig. 22

Anillo de *Bothriocephalus latus.*

u. Utero. p. Poro genital. El orificio de la puesta se encuentra debajo del poro genital, destacando en el esquema como un círculo claro sobre una de las circunvoluciones uterinas.

4. La mayoría de las especies del género *Davainea* son parásitos de las aves.—*Davainea madagascariensis* se ha encontrado en el hombre. Cabeza provista de ventosas y de una doble corona de ganchos caducos; cuerpo de 25 cmtr., formado por 500-700 anillos. Se desconoce el huésped intermedio (cucaracha?, R. Blanchard).

5. *Dipylidium caninum (Taenia cucumerina).* Cabeza provista de tres o cuatra coronas de ganchos muy caducos. Se trata de un parásito habitual del perro y del gata. La larva criptocística, desprovista de vesícula caudal, se desarrolla en la cavidad general de los insectos que viven habitualmente sobre la piel del animal, en particular en la pulga, *Pulex canis,* los cuales ingeridos por el perro le infestan contínuamente. *D. caninum* se encuentra también como parásito del hombre, que se infesta ingiriendo pulgas contaminadas *(Pulex irritans)* contenidas fortuítamente en los alimentos.

6. En los botriocefálidos la cabeza presenta dos depresiones profundas o botridias situadas en las zonas dorsal y ventral. Por debajo del poro genital, situado en la línea media ventral de cada anillo, se encuentra un segundo orificio destinado a la puesta de los huevos o tocostoma. *B. latus,* el más importante de esta familia, tiene una longitud de 8 a 16 metros y está formado por 3.000-4.000 anillos. Los huevos expulsados con las materias fecales del portador del parásito se transforman en embriones ciliados en el medio exterior; los embriones nadan en el agua hasta que son ingeridos por un pez (trucha, perca, salmón), en cuyo interior se trans-

forman en una larva vermiforme, plerocercoide, que se enquista en diferentes vísceras, y más raramente, en los músculos del huésped intermedio. El hombre adquiere el parásito al ingerir pescados con larvas plerocercoides vivas.

Figuran entre las formas larvarias de cestodos halladas en el hombre:

1. Las larvas de *Taenia solium* (cisticercos), que pueden localizarse en cualquier región del cuerpo (cerebro, corazón, ojo, etc.); su número es variable, y hasta pueden dar lugar a una cisticercosis generalizada.

En armonía con lo dicho al hablar de la evolución de las tenias, se comprende que el hombre será víctima de cisticercosis sólo en el caso de que lleguen al estómago los embriones del parásito, lo que ocurre en las dos circunstancias siguientes: cuando ingiere alimentos que contienen el embrión exacanto; o cuando los embriones de la tenia que vive en el intestino ascienden al estómago, probablemente

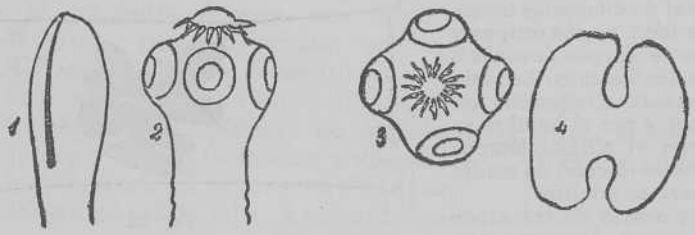



Fig. 23

1. Cabeza de botriocéfalo, en la que se ve una de las botridias. 2. Scolex de *Tænia solium*, con sus ventosas y corona de ganchos, insertos en la base del «rostro». 3. El mismo, visto de frente. 4. Sección transversal de la cabeza de botriocéfalo, en la que se ve el contorno de las botridias.

en virtud de movimientos antiperistálticos enérgicos (autoinfestación). El cisticerco se presenta bajo forma de una vesícula transparente, de 6-15 por 8-5 milímetros, en cuyo interior se encuentra invaginada la cabeza o scolex. Generalmente los cisticercos están contenidos en un quiste formado por la proliferación del tejido conjuntivo del órgano en donde asientan; sin embargo, falta esta membrana quística cuando el cisticerco se desarrolla en los ventrículos cerebrales o en las meninges.

2. Mucho más frecuentemente se observa la forma larvaria de la tenia equinococo, parásito habitual del perro. El verme adulto o *Taenia echinococcus,* parásito del intestino del perro, es un cestodo de pequeña longitud, de 3 a 5 mmtr. solamente, formado por tres o cuatro anillos, cuya cabeza está provista de una doble corona de ganchos. Los embrióforos de esta tenia son ingeridos acçidentalmente por el hombre y otros animales (buey, carnero, caballo), y los embriones exacantos puestos en libertad por la digestión de su cubierta protectora, atraviesan las paredes del estómago o del intestino delgado; ganan el hígado siguiendo la vía porta o la vía linfática, y se transforman a este nivel en larvas equinococos. No obstante, si

es a nivel del hígado en donde se localiza preferentemente el parásito, hay casos en los que el embrión llega a diferentes regiones del cuerpo después de atravesar los vasos suprahepáticos y la red capilar del pulmón (pulmón, músculos, cerebro, cavidad abdominal, riñones); sin embargo, se admite que en algunos casos los embriones penetran en la circulación general siguiendo la vía linfática. Los perros se infestan fácilmente cuando comen carnes procedentes de animales que contienen la forma larvaria —hidátides, quiste hidatídico— del gusano.

La primera metamorfosis que experimentan los embriones consiste en una especie de transformación vesiculosa, que aboca a la formación de un quiste constituído por una membrana exterior quitinoide compuesta de varios estratos concéntricos, llamada membrana cuticular, y de una membrana interna o membrana germinal, formada por una masa protoplasmática sembrada de núcleos, en cuya cavidad existe un líquido claro, como «agua de roca». De la membrana germinal de esta formación quística o quiste acefalocístico, brotan a manera de yemas unos espesamientos protoplasmáticos que se van pediculizando poco a poco y en cuyo interior se fragua una cavidad. En el interior de la vesícula prolígera así formada nacen las cabezas o scolex (5,10 o más) provistas de cuatro ventosas y de una doble corona de ganchos, que terminan por invaginarse. En la composición del líquido quístico

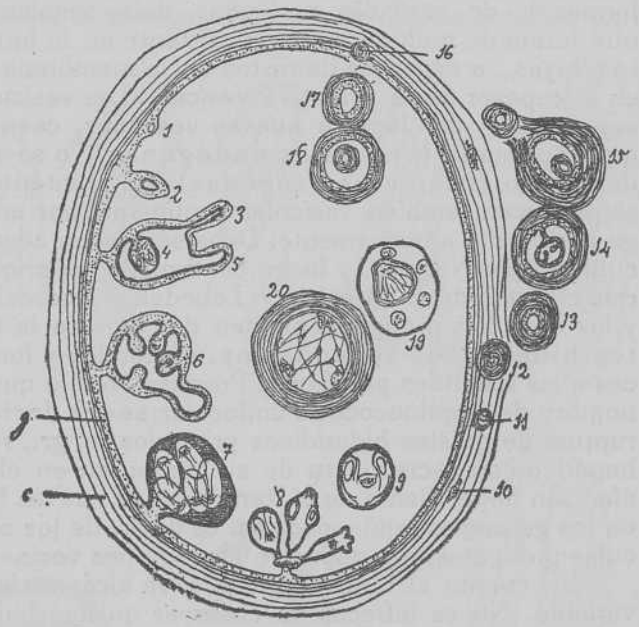



Fig. 24

Esquema de un quiste hidatídico.

c. Cutícula formada por varios estratos. g. Membrana germinal o membrana prolígera.

1 y 2. Brotes en cuyo seno se fragua una cavidad (vesículas prolígeras). 3, 4, 5 y 6. Vesícula prolígera en un estado más avanzado de desarrollo. 7. Vesícula prolígera completamente desarrollada, en cuyo interior se encuentran cinco scolex invaginados. 8. Vesícula prolígera cuya membrana se ha roto. 9. Cabeza libre en la cavidad del quiste. 10, 11, 12, 13, 14 y 15. Diferentes fases de la formación de vesículas hijas exógenas a expensas de islotes de protoplasma germinal (10) incluídos en la cutícula. 16, 17 y 18. Formación de vesículas hijas endógenas. 19 y 20. Formación de vesículas endógenas a expensas de vesículas prolígeras y de scolex libres.

se encuentran cloruros, sulfatos y carbonatos, y además, pequeñas cantidades de ácido sucínico (Heintz). Flössner, que estudió la composición del líquido hidático, encontró lactato de zinc, cuerpos aloxúricos y glicocolbetaina, pero no pudo demostrar la existencia de abúmina ni de hidratos de carbono, salvo en los quistes de localización hepática, en los que encontró pequeñas cantidades de glucógeno, que, según el autor, procedería del hígado del sujeto enfermo.

Pero además de este modo de multiplicación de la hidátide por formación de vesículas prolígeras, debe señalarse la existencia de otra forma de multiplicación consistente en la formación de vesículas hijas, a expensas de restos de la membrana germinal incluídos en el espesor de la primitiva vesícula. Las vesículas hijas, que, a su vez, pueden dar lugar a nuevas vesículas, caen en la cavidad del quiste primario (vesículas endógenas), o se aislan en la periferia del mismo (vesículas exógenas). En el interior de estas vesículas se producen también vesículas prolígeras, por un mecanismo análogo al descrito anteriormente. Debe señalarse, además, el hecho, descubierto por Naunyn, y luego confirmado experimentalmente por varios investigadores (Alexinsky, Lebedeff y Andreef), de que los scolex y las vesículas prolígeras pueden dar lugar a la formación de quistes hidatídicos secundarios, anatómica-y funcionalmente idénticos a las hidátides primitivas. Precisamente lo que se designa con el nombre de «equinococosis unilocular secundaria», resultante de la ruptura de quistes hidatídicos primarios (v. gr., ruptura de un quiste hepático con vaciamiento de su contenido en el peritoneo), es una afección dependiente de la formación de nuevas hidátides a expensas de los gérmenes equinocócicos, es decir, de los scolex y de las vesículas prolígeras, injertados en las regiones vecinas.

En cuanto al tamaño que pueden alcanzar las hidátides, es muy variable. No es infrecuente observar quistes hidatídicos de tamaño considerable, p. ej., como una cabeza de feto o mucho mayor.

3. El quiste hidatídico alveolar, localizado preferentemente en el hígado, constituye la forma larvaria de una tenia afín de la tenia equinococo, y, como ésta, parásito del perro, que se designa *T. echinococcus alveolaris*.

El cuerpo no segmentado de los **trematodos**, pertenecientes también a los platelmintos, tiene aspecto foliáceo y está provisto de un tubo digestivo incompleto (ausencia de ano) y de dos ventosas, una oral, destinada a la succión de los materiales alimenticios, y otra ventral, que sirve para la fijación del parásito. A excepción del género *Schistosomum*, que posee sexos separados, todos los demás son hermafroditas. En principio, los trematodos adultos pueden considerarse como un anillo de tenia, del que difieren, sin embargo, por la presencia de un tubo digestivo incompleto y de ventosas.

Figuran entre los distómidos parásitos:

1. *Fasciola hepatica (Distomum hepaticum)* —de 2 a 3 centímetros de longitud por 1 a 1,5 de ancho— vive como parásito en

los conductos biliares. Los huevos son arrastrados por la bilis al intestino, de donde son expulsados con los excrementos; en el interior del huevo se desarrolla un embrión ciliado o miracidium, el cual, una vez libre, penetra en el cuerpo de un pequeño molusco gasterópodo *(Limnœa truncatula),* en cuya cámara pulmonar se fija de ordinario. A este nivel el miracidio pierde sus pestañas vibrátiles y se transforma en un cuerpo irregular o esporocisto, en cuyo interior se forman unas masas celulares, especie de mórulas, resultantes de la segmentación de las células germinativas del esporocisto. A partir

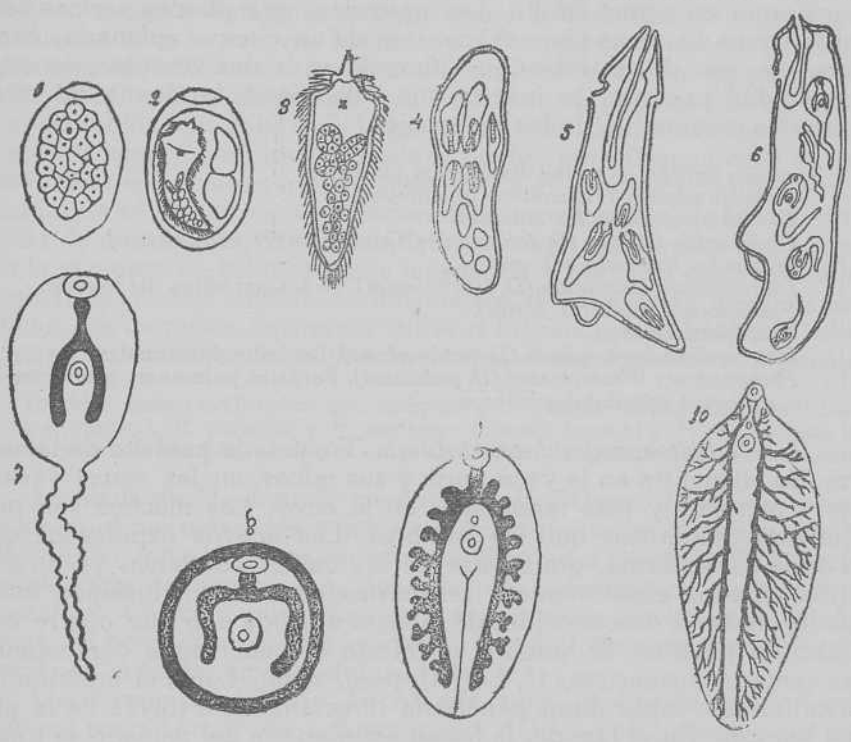



Fig. 25

Ciclo evolutivo de *Fasciola hepatica.*

1. Huevo. 2. Huevo con un embrión. 3. Miracidium. 4. Esporocisto. 5. Redia. 6. Redia hija. 7. Cercaria. 8. Cercaria enquistada. 9. Distoma joven. 10. Distoma adulto.

de estas agrupaciones muriformes se desarrollan unas formaciones gastruloides de las cuales derivan las «redias», provistas de un esbozo de tubo digestivo. Cuando las redias contenidas en un esporocisto adquieren cierto desarrollo, se rompe éste, y las redias libres, en número de cinco o seis, emigran a diferentes órganos del cuerpo del molusco, fijándose de preferencia en el hígado. Durante la estación calurosa, las redias que se han fijado en el hígado producen nuevas redias (redias hijas) a expensas del epitelio germinal de la zona posterior del cuerpo, las que dan nacimiento a un número mayor o menor de cercarias (quince, término medio, por redia); pero en la

estación invernal ya se forman directamente en el interior de las rédias madres. Las cercarias abandonan el cuerpo del molusco; llegan al agua, en donde nadan libremente, y por fin, se enquistan en la superficie de las plantas acuáticas. La ingestión de cercarias libres o enquistadas (al beber agua contaminada el hombre o los animales, o al comer éstos las plantas en cuya superficie se encuentran los quistes), va seguida de la disolución de la cubierta quística —si se trata de cercarias enquistadas—, y entonces, el joven parásito asciende por el colédoco y se extiende por los conductos biliares, en donde se transforma en verme adulto. Las cercarias, que pueden ser consideradas como distomas jóvenes, constan de un cuerpo aplanado, ovoideo, provisto de un intestino bifurcado y de dos ventosas, en cuya extremidad posterior se inserta una cola móvil. La forma de estas cercarias recuerda la de los renacuajos.

También figuran entre los distómidos parásitos:
*Fasciola gigantea (Distomum giganteum).*
*Clororchis sinensis (D. sinense).*
*Opistorchis felineus (D. felineum)* y *O. noverca (D. conjunctum).*
*Metorchis truncatus (D. conus).*
*Dicrocœlium lanceatum (D. lanceolatum).* Todos parásitos del hígado.
*Fasciolopsis Buski (D. Buski).*
*Fascioletta ilocana.*
*Heterophyes heterophyes (D. heterophyes).* Parásitos intestinales.
*Paragonimus Westermanni (D. pulmonis).* Parásito pulmonar, productor de procesos pseudotuberculosos.

2. *Schistosomum hæmatobium.* Trematodo parásito de la sangre. Se encuentra en la vena porta y sus raíces, en las venas vesicales y rectales, y más raramente, en la cava. Los machos son mucho más numerosos que las hembras. Los huevos expulsados con la orina del enfermo, gran parte de los cuales contienen ya un embrión ciliado, experimentan transformaciones en un huésped intermedio, todavía desconocido, de manera análoga a lo que ocurre con *Fasciola hepática.* El hombre se infesta al beber agua conteniendo las cercarias respectivas (?, Lortet), pero, según Loos, el embrión infusoriforme o miracidium penetraría directamente a través de la piel del hombre. En el hígado, la forma embrionaria del parásito se transforma en gusano adulto, penetrando en las ramas de la vena porta. El macho de *S. hœmatobium* mide 10 a 15 milímetros de longitud por un mmtr. de ancho; el cuerpo aplanado del animal está arrollado en forma de barquillo, circunscribiendo un canal (ginecóforo), en donde se alberga la hembra en el momento de la cópula. La hembra, filiforme y de mayor longitud que el macho (15 a 20 mmtr.), una vez fecundada emigra a los pequeños vasos, en donde depone los huevos. El cuadro clínico producido por el parásito se conoce con el nombre de hematuria de Egipto o bilharziosis vesical.

Afín del *S. hœmatobium* es el *S. Mansoni,* productor de la disentería bilharziana, y el *S. japonicum.* Entre los Amphistómidos parásitos figuran también: *Cladorchis Watsoni* y *Gastrodiscus hominis,* ambos parásitos intestinales. Al paso que en los distómidos las dos ventosas se encuentran próximas (una anterior, y otra ventral), en los amphistómidos existe una ventosa en cada extremidad del cuerpo. Los amphistómidos son hermafroditas.

Los vermes **nematodos**, pertenecientes a los nematelmintos, son gusanos de cuerpo cilíndrico, provistos de un tubo digestivo completo. Los sexos están separados. Por lo que atañe a la evolución de estos vermes, hay que señalar que algunos de ellos tienen un ciclo evolutivo parecido al de los platodos estudiados anteriormente, es decir, que en tanto las formas adultas viven como parásitos de ciertos animales, las formas larvarias se desarrollan en otros organismos, en un huésped intermedio. Figuran en este grupo:

*A)* La forma adulta de *Filaria Bancrofti (F. sanguinis hominis)* vive en los vasos linfáticos, al paso que los embriones emigran periódicamente a la sangre. Macho de 40 mmtrs. de largo por 0,1 milímetro de diámetro; hembra de longitud doble o mayor, y de 0,24-0,30 mmtr. de grosor. Los embriones puestos por las hembras (microfilarias, 300 μ de largo por 8 μ de diámetro) sólo aparecen en la sangre periférica durante la noche, para desaparecer en las horas del día (acciones quimiotácticas?) Es en el organismo de ciertos mosquitos en donde estos embriones se transforman en larvas, provistas de un tubo digestivo completo, que son inoculadas al hombre por la picadura de los mosquitos infestados; a partir de estas larvas se originan las filarias adultas. La inflamación de los vasos y ganglios linfáticos, los derrames cavitarios quilosos (ascitis, quilotórax) y la elefantiasis, constituyen las principales manifestaciones de la filariosis.

También ponen embriones que emigran a la sangre, la especies siguientes: *F. loa* (f. diurna), *F. volvulus* y *F. pertens.*—*F. oculi humani* y *F. conjunctivæ* se han encontrado en el cristalino y en la conjuntiva del hombre, respectivamente.

La filaria de Medina, *F. medinensis,* de 30 ctr. hasta un metro de longitud por uno o dos mmtr. de diámetro, vive en el tejido celular subcutáneo; los embriones, puestos en libertad a través de la superficie ulcerada del tegumento, penetran en el cuerpo de un pequeño crustáceo, *Cyclops coronatus,* en cuyo interior se transforman en larvas. El hombre se infesta ingiriendo accidentalmente cíclopes que contienen la forma larvaria del parásito.

Las formas adultas de *Trichinella spiralis* —hembra de 3-4 milímetros por 60 μ; ♂ de 1,5 mmtr. por 40 μ— son parásitos del intestino delgado, y las formas larvarias viven en los músculos del propio individuo portador del verme adulto. Cuando el hombre ingiere carnes con larvas de triquina (carnes de cerdo, lo más frecuentemente), éstas se transforman en vermes adultos en la cavidad gastrointestinal. A los pocos días, próximamente una semana después de la infestación, las triquinas hembras ya fecundadas emigran a la pared del intestino, en cuya submucosa se realiza la puesta de los embriones; estos embriones, de 6 μ de diámetro por 90-100 μ de largo, emigran por vía linfática, llegan al torrente circulatorio y son diseminadas por todo el organismo, fijándose de preferencia en los músculos estriados. Es precisamente a este nivel, en el tejido conjuntivo interfascicular, en donde los embriones se transforman en larvas, constituídas por un cuerpo arrollado en espiral. El tejido conjuntivo que prolifera alrededor de la larva forma un quiste elíptico de 400 μ de longitud por 250 μ de ancho en su eje menor.

*B)* En otros nematodos parásitos, el ciclo evolutivo no se completa en un huésped intermedio. Los huevos expulsados con las deyecciones contienen ya formado el embrión (ascaris, oxiuros), o bien se forma éste en el medio ambiente (tricocéfalo). Los embriones ingeridos accidentalmente por el hombre se transforman en vermes adultos. Figuran en esta categoría:

*Ascaris lumbricoides* (lombrices), parásito del intestino delgado. Hembra de 20-25 cmtr.; ♂ de 15-17 cmtr.—*Oxyurus vermicularis,* parásito del intestino grueso: ♀ de 9-12 mmtr. de longitud; ♂ de 2 a 5 mmtr.—*Trichocephalus trichiurus (T. dispar).* Mitad anterior del cuerpo filiforme, por oposición a la posterior, más gruesa; ♀ de 35 a 50 mmtr.; ♂ de 30-45 mmtr. Parásito de la región cecal del intestino.

*C)* Al paso que los vermes incluídos sub B son parásitos durante toda su existencia, los gusanos comprendidos en este grupo viven como parásitos en estado adulto, y en cambio, viven libres durante el estado larvario. Los huevos depuestos en el intestino, huevos que contienen dos a ocho blastómeros, se segmentan rápidamente en el medio exterior y dan lugar a una primera forma larvaria, que experimenta una serie de transformaciones para llegar al estado adulto. El hombre se infesta mediante la penetración de las larvas en el tubo digestivo (Perroncito). Looss ha demostrado, sin embargo, que la infestación puede tener lugar por penetración de las larvas a través de la piel.

El ciclo evolutivo de estos vermes puede reasumirse en la siguiente forma: Huevo → Larva rabditiforme, provista de un doble abultamiento faríngeo → Larva estrongiloide, con faringe rectilínea → Larva estrongiloide enquistada. Llegada esta larva al tubo digestivo se transforma, al cabo de algún tiempo, en verme adulto, pasando antes por los siguientes estados evolutivos: Larva con cápsula bucal → Larva con cápsula bucal provisional → Larva con cápsula bucal definitiva → Verme adulto. Las larvas estrongiloides que penetran a través de la piel siguen por las venas al corazón derecho, de donde son transportadas a los capilares pulmonares; a este nivel, las larvas perforan las paredes vasculares y alveolares, penetran en los alveolos, ascienden por el árbol bronquial hasta la faringe, y luego descienden por el esófago y estómago hasta el intestino, en cuya cavidad se transforman en gusanos adultos (Looss, Schaudinn).

*Ankylostomum duodenale,* parásito del intestino delgado; vive especialmente en el segmento duodenal.—*Necator americanus (A. americanum),* parásito, como el anterior, del intestino delgado.

*D)* Debemos citar, finalmente, las formas estrongiloides, asexuadas, de ciertos vermes que viven libres al estado sexuado, y cuyo ciclo evolutivo puede representarse en estos términos:

Hembra partenogenética, parásito del intestino →
Huevos → Larvas rabditiformes → Larvas estrongiloides →
Hembras partenogenéticas.

O bien, si la temperatura del medio ambiente es elevada (20-25°), se realiza el ciclo sexuado libre de que se habló anteriormente:

Hembra partenogenética (parásito) →
Huevos → Larvas rabditiformes → Formas sexuales, libres →
Huevos → Segunda larva rabditoide → Larvas estrongiloides, filariformes.

Son precisamente las formas larvarias estrongiloides las que, penetrando en el organismo a través de la piel (Marzocchi) o por la boca, se transforman en la forma parasitaria intestinal. Figura aquí la anguillula intestinal *(Anguillula intestinalis, Strongyloides intestinalis),* cuya forma parasitaria vive en el intestino delgado, especialmente a nivel del duodeno, pero no en la cavidad intestinal, sino en el espesor de la mucosa, generalmente por encima de la muscularis mucosae.

Entre los **anélidos** parásitos figuran diferentes especies de sanguijuelas, que pueden penetrar accidentalmente en algunas cavidades naturales (boca, estómago, laringe).—*Hirudo officinalis.*—*Limnatis nilotica.*—*Hoementeria officinalis.*

Figuran entre los **artrópodos parásitos** más importantes:

**Arachnoidea.**

Linguatula.
*L. rhinaria.*
*Porocephalus armillatus.*

Acariana.
*Demodex folliculorum.*
*Sarcoptes scabiei.*
*Ixodes reduvius.*
*Argas reflexus.*
» *persicus.*
*Ornithodorus moubata.*

**Miryapoda.**

*Iulus terrestris.*
*Polydesmus complanatus.*
*Scutigera coleoptrata.*
*Geophilus carpophagus.*

**Insecta.**

Hemipthera.
*Pediculus capitis.*
*P. vestimenti.*
*Phthirius inguinalis.*
*Cimex lectularius.*
» *rotundatus.*

Dipthera.
*Pulex irritans.*
*Sarcopsylla penetrans.*
Mosquitos de los géneros *Culex, Anopheles y Stegomya.*
*Musca domestica.*
*Sarcophaga carnaria.*
*S. magnifica.*
*Lucillia macellaria.*
*Hypoderma bovis.*

*Anthomya canicularis.*
*Ochromya anthropophaga.*
*Dermatobia cyaniventris.*

Coleopthera.

A titulo de parásitos accidentales del tubo digestivo, se han señalado algunas larvas de coleópteros.

De los insectos mencionados, la mayor parte de los dípteros, a excepción de los afanípteros *(Pulex* y *Sarcopsylla),* son parásitos al estado larvario, viviendo en la piel (miasis cutánea) o en las cavidades naturales del cuerpo (fosas nasales, intestino, vejiga). Joseph cataloga las miasis cutáneas en dos grupos: miasis muscosa, en la cual las larvas, muy voraces, se encuentran formando acúmulos o pelotones; y la miasis oestrosa, en la que las larvas son frecuentemente únicas. En Europa, la miasis cutánea es debida al parasitismo de los géneros *Sarcophaga, Hypoderma* y *Gastrophilina.*

En lo tocante a la intervención de los insectos en la trasmisión de las enfermedades infecciosas y parasitarias, véase más adelante.

Los animales parásitos se alimentan a expensas de materiales contenidos en el organismo infestado. Los entozoos que viven en el intestino utilizan las substancias del quimo, las cuales penetran a través de toda la superficie del cuerpo (en los cestodos, desprovistos de tubo digestivo) o en el tubo digestivo, para los otros vermes; pero debe hacerse notar expresamente el hecho de que algunos nematodos son chupadores de sangre (anquilostoma, tricocéfalo). Las formas larvarias de los vermes se alimentan a expensas de los materiales que, procedentes de la sangre, atraviesan la membrana cuticular. A excepción de algunos artrópodos que se alimentan de los materiales que tienen a su alcance en las cavidades en donde viven, la mayoría de los epizoos son hematófagos, es decir, chupadores de sangre.

Está averiguado que muchos de los productos nocivos segregados por multitud de animales, pertenecen a la categoría de las toxinas animales o **zootoxinas.** Aparte las protozootoxinas estudiadas anteriormente, también se han encontrado productos de esta categoría en el cuerpo de los actinios y celenterados, y también en el de los helmintos parásitos. Bien conocidos son, además, los fenómenos de índole local que sobrevienen en el punto de inoculación, mediante picadura, de los venenos segregados por algunos artrópodos (arañas, escorpiones, bombix, mosquitos, avispas), asi como los efectos nocivos de los productos segregados por las glándulas tegumentarias de algunos batráceos, v. gr., del sapo y de la salamandra.

El veneno de *Epeira diadema,* estudiado por Sachs, despliega acción hemolítica (aracnolisina), y es también probable que los arácnidos productores de la sarna *(Sarcoptes)* obren no sólo mecánicamente, sino, además, mediante secreción de productos tóxicos irritantes. Entre los venenos segregados por los insectos figura el veneno de las abejas y el veneno, muy parecido, de las avispas (vespahemolisina), que producen efectos locales sobre el punto de su aplicación. Hirschfelder y Mora han descrito los fenómenos generales producidos por la picadura de los piojos, que los autores atribuyen a una substancia tóxica de naturaleza proteica. En individuos que habían sido picados solamente en el antebra-

zo, apareció un exantema morbilloide extendido al pecho, espalda y abdomen, y se presentaron, además, cansancio general, cefalalgia y dolores musculares acompañados de fiebre ligera.

Los efectos locales de las picaduras de pulga se traducen en algunos individuos especialmente sensibles, por la aparición de habones de urticaria (urticaria pulicosa). Según E. Hoffman, el veneno de las pulgas tiene una doble acción: excita la secreción de los endotelios, y actúa sobre las fibras musculares de los vasos, incitándolas a contraerse. Al contrario de lo que ocurre con el veneno de las abejas, para el que se puede adquirir cierta inmunidad, como se observa en los encargados de extraer los panales de las colmenas, el veneno de las pulgas continúa produciendo su efecto en los sujetos propensos sometidos repetidamente a sus picaduras.

Los efectos producidos por los vermes parásitos son debidos, en parte, a productos tóxicos derivados del cuerpo parasitario. Schaumann y Tallquist han hecho la observación de que el botriocéfalo contiene un veneno hemolítico, probablemente de naturaleza lipoide, que juega papel importantísimo en la génesis de la anemia botriocefálica. También se ha encontrado una noxa hemolítica en el cuerpo de los anquilostomas (Alessandrini), veneno al que hay que atribuir, en parte al menos, la anemia anquilostomiásica o anemia de los mineros. Los extractos acuosos y glicerinados de ascárides (Weinland) y de distomas, se muestran también tóxicos, y lo mismo ocurre con el líquido de las hidátides. Del cuerpo de los ascárides se ha obtenido una mezcla muy tóxica de proteosas y peptonas («askaron» de Schimanura); y del segmento anterior del cuerpo de los anquilostomas, una substancia que inhibe la coagulación de la sangre (L. Loeb).

Por lo que respecta a las ponzoñas de las serpientes, debe de insistirse especialmente en que se trata de verdaderas toxinas, que, al igual de las noxas bacterianas, se debilitan o destruyen por la acción de numerosos agentes químicos, por la acción de temperaturas altas y de las radiaciones de los cuerpos radiactivos y por la exposición a la luz, sobre todo en presencia de substancias fotodinámicas (Noguchi). En la ponzoña de las serpientes se distingue un veneno de acción local, cuyos efectos se traducen por fenómenos inflamatorios en el sitio de la mordedura o de la inoculación experimental (hemorragina de Flexner y Noguchi, que provoca la coagulación de la sangre cuando se inyecta directamente en el torrente circulatorio); y además, un veneno de acción nerviosa (neurotoxina), más resistente al calor que la hemotoxina, y que obra preferentemente sobre el sistema nervioso central. Según Calmette, el veneno de cobra se comporta como un veneno bulbar que actúa de manera electiva sobre los núcleos de origen del pneumogástrico; pero según trabajos de Arthus, todos los fenómenos del envenenamiento se explican perfectamente si se considera que la ponzoña limita su acción nociva a las placas motrices terminales, lo que se expresa diciendo que el veneno de cobra representa, desde el punto de vista fisiológico, un veneno curarizante. Esta acción electiva sobre las terminaciones nerviosas motoras había sido ya demostrada con anterioridad por Brunton y Fayrer para el veneno de cobra, y por Rogers para la ponzoña de una serpiente marina; y ha sido confirmada últimamente por Houssay y Gugliemetti para la ponzoña de las serpientes, que ejerce

su acción sobre el mismo músculo. La dosis mortal de ponzoña para un adulto, es de 0,01-0,03 gr. para el veneno de cobra, y de 0,15-0,30 gr. para la ponzoña del crótalo (Noguchi).

La ponzoña de los colúbridos *(Naja, Hoplocephalus)* difiere de la de los vipéridos *(Viper, Crotalus)* en que en la primera predomina la neurotoxina, y el veneno hemolítico en la segunda. Esto explica el hecho de que preponderen en este caso los fenómenos de inflamación local, y los fenómenos de intoxicación general en los casos de mordedura por colúbridos. Desde el punto de vista de su acción fisiológica, Arthus ha agrupado los venenos de las serpientes en los tres grupos siguientes:

1. Venenos de acción hipotensora; al mismo tiempo aumentan la frecuencia respiratoria y disminuyen la coagulabilidad de la sangre *(Crotalus adamantens)*.

2. Ponzoñas de acción curarizante (veneno de cobra, *Naja tripudians)*.

3. Venenos coagulantes, que provocan trombosis intravasculares e intracardíacas *(Vipera Russelli)*. Existen formas de tránsito entre los grupos 1 y 2 *(Naja hungarus)*, 2 y 3 *(Hoplocephalus curtus)* y 1 y 3 *(Bothrops)*.

Según Madsen y Noguchi, el tiempo que transcurre entre la inoculación de la ponzoña y la muerte del animal inoculado, puede abreviarse aumentando la dosis, pero sólo dentro de ciertos límites. Bajo este aspecto, los venenos de las serpientes se conportan de manera análoga a las otras toxinas, y, como éstas, poseen también propiedades antigénicas (Bertarelli y otros).

Son muy marcadas las propiedades citolíticas (espermolíticas, etc.) de algunas ponzoñas (Flexner y Noguchi), pero es particularmente interesante la acción hemolítica del veneno de cobra sobre los eritrocitos de muchas especies animales. También contienen substancias de acción hemolítica otras zootoxinas: el veneno de las abejas y de las arañas. La acción hemolítica del veneno de cobra sería debida a una combinación que contrae la cobrahemolisina con la lecitina, esto es, a un lecítido (Kyes). Es evidente, en efecto, que el veneno de cobra puede ser activado por la adición de lecitina, pero también se logra el mismo resultado empleando otras substancias diferentes de la lecitina, p. ej., los jabones, el aceite de olivas o la trioleína (Kyes y Sachs, Noguchi). Sin embargo, de los resultados experimentales alcanzados por otros investigadores se desprende que la hemolisis no es atribuíble a la combinación ponzoña + lecitina = lecítido, sino a la acción hemolítica del ácido oleíco que se forma al descomponerse la lecitina bajo la influencia de un fermento lipolítico contenido en la ponzoña (Dungern y Coca). Según Capparelli, el veneno de *Triton cristatus* es fuertemente hemolítico, pero la hemolisis se realiza sin adición de lecitina. Debe hacerse notar que al paso que los glóbulos rojos de ciertas especies (hombre, perro) se disuelven sin adición de suero sanguíneo, otros, en cambio, p. ej., los eritrocitos de buey y de cabra, precisan para ser hemolizados por el veneno de cobra el concurso de cierta cantidad de suero.

El suero de los individuos tuberculosos posee la propiedad de activar a pequeñas dosis la hemolisis provocada por el veneno de cobra (reacción de activación del veneno de cobra, de Calmette); la causa de esta activación estriba en que el suero de aquellos enfermos es muy rico en lecitina. Much y Holzmann han descubierto, en cambio, que el suero sanguíneo de sujetos afectos de determinadas enfermedades mentales (demencia precoz, entre otras) es capaz de impedir la hemolisis de los glóbulos rojos humanos. Esta acción inhibidora parece estar en relación con el incremento de colesterina en el suero de tales enfermos.

Debemos citar, finalmente, la acción tóxica desplegada por la inyección de extractos acuosos de diferentes órganos (hígado, músculos, etc.) y de líquidos orgánicos normales (suero sanguíneo, bilis, saliva, orina). Por lo que respecta a la toxicidad de los extractos acuosos frescos de órganos, admite Cesa-Bianchi que la acción coagulante de éstos es debida a una substancia termolábil (citozima); y que la acción neurotóxica está relacionada con la presencia de un producto termo-estable, representado probablemente por proteínas. La supuesta antropotoxina (una leucomania?) contenida en el aire espirado, y que podría ponerse de relieve inyectando a animales el líquido de condensación de aquél, no ha sido demostrada por todos los investigadores que se ocuparon de este asunto. No obstante, Farmachidis ha visto que el aire espirado resulta algo tóxico para los animales.

---

## Enfermedades parasitarias y enfermedades infecciosas

Se acostumbra a distinguir las enfermedades infecciosas de las **enfermedades parasitarias.** Bajo esta última designación se comprenden aquellos estados patológicos dependientes de las acciones mecánica y expoliadora de determinados agentes vivos, y cuyo ejemplo típico lo constituyen las diferentes formas de verminosis intestinal y de hidatidosis visceral, debida al desarrollo de la larva de la tenia equinococo. En las infecciones, cuya paradigma la constituyen las llamadas enfermedades bacterianas o bacteriosis, se trata, en cambio, de cuadros morbosos íntimamente relacionados con la existencia, en el cuerpo del animal inficionado, de productos tóxicos procedentes de la actividad nutritiva de los gérmenes infecciosos que han penetrado en el organismo. No obstante, si se considera que ciertos parásitos superiores, la triquina, p. ej., provocan enfermedades muy parecidas a las infecciones bacterianas típicas; y si se tiene en cuenta, además, que parte de los disturbios generales causados por los parásitos superiores tanto vegetales como animales son debidos a substancias tóxicas, no resulta posible, como se comprende, establecer un límite preciso entre ambas categorías de enfermedades.

Es evidente que, por lo menos en ciertas enfermedades parasitarias, juega papel importantísimo la acción puramente mecánica de los parásitos. En algunos raros casos de ascaridiosis se ha tenido ocasión de observar fenómenos de oclusión intestinal producidos por el apelotonamiento de lombrices. El desarrollo de las formas larvarias de los cestodos en diferentes órganos del cuerpo, v. gr., en el cerebro, da lugar a fenómenos de compresión, que se traducen por síntomas especiales, según la localización de la larva. Otro tanto ocurre con

los disturbios de orden mecánico (compresión, distensión) causados por el desarrollo de quistes hidatídicos viscerales; pero, al lado de esto, debe tenerse también en cuenta que determinados parásitos ocasionan verdaderas lesiones destructivas traumáticas de mayor o menor cuantía. Se trata en la mayoría de las ocasiones de pequeños traumatismos provocados por los órganos de fijación o de ataque de que están provistos los parásitos (ventosas, espículas, dientes o aguijones, según las especies), aún cuando en otros casos se trata de lesiones destructivas de consideración, capaces de acarrear graves complicaciones y hasta la muerte. Pueden servir como ejemplos, la perforación de la pared intestinal por ascaris, y las graves destrucciones de tejidos en la miasis muscosa. Los huevos de distoma que se expulsan por la vejiga o por la mucosa rectal, provocan la ruptura o arrosión de los vasitos correspondientes, y en consecuencia, fenómenos hemorrágicos a nivel de las mucosas respectivas.

Los fenómenos de orden nervioso observados en la verminosis intestinal, entre ellos las «crisis convulsivas de origen verminoso», se han considerado como fenómenos reflejos despertados por la irritación que sobre las terminaciones nerviosas de la mucosa del intestino ejercen los parásitos. Resulta muy cuestionable que las manifestaciones nerviosas de la helmintiasis reconozcan esta génesis. En la actualidad se tiende a considerar tales disturbios como expresión de la influencia nociva que sobre los elementos nerviosos ejercen los venenos parasitarios que pasan al torrente circulatorio, pues está averiguado que el cuerpo de ciertos vermes contiene venenos de acción neurotóxica.

El estado de pobreza sanguínea que se demuestra en algunos individuos portadores de parásitos intestinales, especialmente en la botriocefalosis y en la anquilostomiasis, y de modo menos marcado en la ascaridiosis y en la teniasis, se explica por el paso al torrente circulatorio de venenos hemolíticos procedentes del cuerpo de los parásitos. Las modificaciones que experimenta la curva leucocitaria en las enfermedades parasitarias, cambios que se traducen substancialmente por incremento del número de leucocitos eosinófilos, así como la eosinofilia experimental lograda mediante inyección de extractos de diferentes vermes, de tenia, de botriocéfalo y de lombrices (Melnikoff, Calamida y otros), son hechos que deponen, desde luego, en pro de la acción químico-tóxica de los agentes parasitarios. También habla en el mismo sentido la aparición de los brotes de urticaria que se observan frecuentemente en la helmintiasis intestinal (tricocefalosis, ascaridiosis, teniasis) y en los casos de ruptura espontánea o quirúrgica de quistes hidatídicos.

Pero lo que demuestra en forma segura que en la génesis de las enfermedades parasitarias intervienen productos de secreción o de destrucción de los cuerpos parasitarios, es la existencia de productos específicos de reacción, de los llamados anticuerpos, en el suero sanguíneo de los individuos portadores de estos parásitos. Mediante la prueba de desviación del complemento se ha demostrado, en efecto, que la sangre de los enfermos de equinococosis contiene una substancia específica, un anticuerpo, cuya existencia presupone la de

productos derivados de la larva equinococo; también se ha podido poner de relieve la presencia de cuerpos reactivos específicos, de fermentos protectores, en casos de helmintiasis intestinal, por ejemplo, en los portadores de tenia (Sivori, Caffarena y Corradi).

En la actualidad ya apenas se concede importancia a la acción expoliadora de los parásitos, por la razón de que la cantidad de materiales alimenticios que sustraen al cuerpo no puede influir de manera ostensible sobre el estado de nutrición del enfermo, aún en los casos de parásitos de rápido desarrollo. En lo tocante a la duración de la vida de los parásitos estudiados, es curioso señalar el hecho de la gran supervivencia de algunos de ellos. Las formas larvarias de las tenias, del botriocéfalo y de la triquina, así como la forma adulta del botriocéfalo, pueden conservar su vitalidad aún después de veinte años (!) de su penetración en el organismo.

Los fenómenos reaccionales inflamatorios causados por los parásitos animales tienen diferente localización, en armonía con el asiento de los mismos. Los vermes intestinales (ascaris) pueden llegar a provocar, cuando son muy numerosos, fenómenos de catarro intestinal crónico. En la autopsia de ankilostomiásicos se han encontrado lesiones del intestino, localizadas preferentemente en el duodeno; y en casos de tricocefalosis, se han hallado zonas inflamatorias circunscritas alrededor de los parásitos incluídos parcialmente en la pared intestinal. La presencia de *Fasciola hepatica* en los conductos biliares determina esclerosis de estos conductos, fenómenos irritativos crónicos por parte del epitelio de los mismos (producción de formaciones adenomatosas) y atrofia de las células parenquimatosas del hígado; también se observan fenómenos irritativos, pero de localización diferente, en la bilharziosis vesical *(Schistosomum hematobium)* y en la bilharziosis intestinal *(S. Mansoni)*. Se trata en el primer caso de ulceraciones de la mucosa de la vejiga, de producciones adenomatosas de la misma y de esclerosis del tejido conjuntivo subepitelial (el proceso puede comprometer otros segmentos del aparato urinario (uréteres, riñón) y del aparato genital (vagina y matriz, próstata); y de lesiones parecidas, limitadas al intestino grueso, en el segundo caso. Las lesiones inflamatorias esclerósicas de los vasos se encuentran particularmente en la bilharziosis intestinal (endoflebitis) y en la filariosis linfático-sanguínea (linfangitis). Alrededor de las larvas parasitarias (cisticercos, triquinas, hidátides) se forma una cápsula de tejido conjuntivo inflamatorio.

Acerca de la causa de estas lesiones, es indudable que se trata en gran parte de fenómenos inflamatorios de origen traumático despertados por la irritación mecánica de los parásitos; pero esto no excluye que intervengan, al mismo tiempo, venenos irritantes producidos en el cuerpo parasitario. Aboga en este sentido el hecho de encontrarse en la periferia de los focos parasitarios acúmulos de leucocitos eosinófilos (eosinofilia local).

En lo tocante a las vías de ingreso de los parásitos, y acerca de la evolución de éstos, consúltese lo dicho en páginas anteriores.

Merece un estudio más detenido lo concerniente a las **enfermedades infecciosas** en sentido estricto, a las protozoosis y bacteriosis. Desde un punto de vista general, cabe decir que las infecciones del mesodermo, las mesodermosis, son provocadas generalmente por bacterias, espirilos o protozoarios, es decir, por gérmenes visibles y casi todos cultivables, al paso que las infecciones del ectodermo o ectodermosis son debidas a gérmenes pertenecientes al grupo de los virus filtrables e invisibles (Levaditi).

Por lo que respecta a las **vías de ingreso** o **puertas de entrada** de los gérmenes infecciosos, hay que señalar los siguientes puntos:

1. A través de la piel intacta pueden penetrar algugos gérmenes, v. gr., el bacilo tuberculoso, los cocos de la supuración (estafilococo dorado, productor de la forunculosis) y los agentes, todavía desconocidos, de determinadas infecciones, de la vacuna, por ejemplo. El espiroquete de la ictericia infecciosa también podría franquear la piel intacta del conejito de Indias (Inada e Ido). En algunos de estos casos, la penetración de los gérmenes se realiza siguiendo el espacio vaginal de los folículos del pelo.

Sin embargo, es mucho más frecuente que los agentes infectantes penetren a través de soluciones de continuidad del tegumento externo, ya se trate de heridas extensas, o bien de traumatismos insignificantes, que pasan desapercibidos muchas veces. Las bacterias piógenas, los bacilos de la peste, del tétanos y de la tuberculosis, así como buen número de protistas patógenos *(Treponema pallidum,* tripanosomas, plasmodio de la malaria), ingresan en el organismo siguiendo esta vía. La intervención de los insectos picadores en la trasmisión de multitud de enfermedades, no sólo se reduce a la diseminación de los gérmenes infecciosos, sino a la inoculación de éstos a nivel de pequeños traumatismos provocados por los órganos de ataque de que están provistos los parásitos en cuestión. Es interesante señalar el hecho de que ciertos virus depuestos en la superficie cruenta de una herida, muchas veces insignificante, ascienden hasta el sistema nervioso central siguiendo la vía de los nervios periféricos. Esto es precisamente lo que ocurre con el virus de la rabia, inoculado por mordedura de animales rabiosos, y con el germen de la poliomielitis aguda.

En la parálisis aguda de Landry la progresión de la noxa infecciosa se realiza también con cierta regularidad siguiendo las vías nerviosas. Los fenómenos paralíticos se inician por los miembros inferiores, se extienden luego a los músculos del vientre y a los del pecho y dorso, para comprometer, finalmente, los de la cabeza. El agente de la enfermedad, que se presenta bajo forma de cuerpecitos de 0,1—0,2 μ. incluídos en las células nerviosas de la médula, es inoculable al macaco (Leschke); en efecto, los animales inoculados en el peritoneo o en el conducto raquídeo con fragmentos de médula procedente de individuos muertos de parálisis aguda, enferman y presentan un cuadro parecido al que ofrece el hombre. Verosímilmente, el germen infeccioso que ha penetrado en el cuerpo se fija en la médula (mielotropia), a través de la cual va progresando en dirección bulbar.

2. Las soluciones de continuidad de las mucosas representan una importante vía de penetración para los gérmenes infecciosos, pero, verosímilmente, también pueden penetrar algunos de ellos a través de las mucosas intactas.

A nivel de la mucosa naso-faríngea y de la que recubre las amígdalas ingresan los gérmenes productores de gran número de infecciones. Los gérmenes de la difteria y de las supuraciones, el virus de la escarlatina y, con toda verosimilitud, el agente del reumatismo articular agudo, penetran a nivel de las tonsilas; en cambio, el coco de la meningitis cerebro-espinal epidémica, el bacilo de la influenza y, probablemente, el germen de la fiebre tifoidea, penetran a través del revestimiento mucoso de la naso-faringe. Según la opinión defendida por diferentes autores (Boulay, Hœckel), la infección del pulmón por el bacilo de Koch, y el consiguiente desarro-

llo de la tuberculosis pulmonar, sería debida a la penetración de gérmenes tuberculosos a nivel de la rinofaringe o de la boca, los cuales ganarían el pulmón siguiendo la vía linfática descendente del cuello y los ganglios del mediastino. La linfa puede transportar, en efecto, bacilos tuberculígenos desde los espacios linfáticos de la naso-faringe al ápice pulmonar (Beckmann), y también puede lograrse la infección de los pulmones por vía linfática inyectando gérmenes tuberculosos en la encía del conejo (Weleminsky).

Las mucosas conjuntival y uretral, así como el revestimiento mucoso de la vagina, constituyen también puertas de entrada para determinados gérmenes infecciosos (para el gonococo, por ejemplo). También la superficie cruenta que queda en la matriz después del alumbramiento, constituye una excelente vía de ingreso para las bacterias que llegan accidentalmente a la cavidad uterina.

Es indudable que algunas bacterias pueden atravesar en determinadas condiciones el revestimiento epitelial del árbol respiratorio, aun cuando, según se ha dicho en páginas anteriores, el aire llega libre de microorganismos a los alvéolos del pulmón. A pesar de que algunos autores todavía sostienen la posibilidad de la tuberculización por inhalación, no está aún demostrado que en las condiciones habituales puedan llegar bacilos tuberculosos directamente al parénquima pulmonar. Cierto que se ha logrado tuberculizar animales haciéndoles respirar en atmósferas cargadas de finas partículas procedentes de la pulverización de esputos frescos o desecados de tísico (Koch, Tappeiner), pero otros autores niegan la posibilidad de esta vía de ingreso en las condiciones ordinarias de la vida (Butersak). Como se ha demostrado la existencia de bacilos tuberculosos en la boca y fosas nasales y en la faringe de individuos que viven en medios contaminados (Strauss), cabe la sospecha de que la infección pulmonar se realice por vía linfática, a partir de la cavidad buco-naso-faríngea; pero lo que sí es evidente, es que después de la inhalación de partículas húmedas cargadas de *B. prodigiosus* o de otras bacterias, se encuentran éstas en las finas ramificaciones bronquiales (Nenninger). Por oposición a lo que se cree generalmente, de que el germen de la pulmonía llega al pulmón siguiendo las vías respiratorias, tiende a admitirse en la actualidad que el pneumococo llega secundariamente al parénquima pulmonar transportado por la sangre.

En las infecciones tífica y colérica, y lo mismo en las fiebres paratíficas y en la infección melitense, los gérmenes patógenos llegan al intestino con los alimentos contaminados. También se sostiene por autores de prestigio que la infección tuberculosa del pulmón se realiza, sino exclusivamente, por lo menos en gran número de casos, a partir de la vía digestiva. Este sería el modo habitual de tuberculización de los bóvidos (Vallée) y del hombre (Behring). Sobre todo en animales jóvenes y en el niño, cuyo intestino es más permeable que el del adulto, los bacilos tuberculosos que ingresan con los alimentos (leche, carnes procedentes de animales tuberculosos) pueden atravesar la mucosa intestinal, y hasta la mucosa intacta (Dobroklonsky), e ir a fijarse en el pulmón. De todas suertes, a las pocas

horas de introducir bacilos tuberculosos en el estómago ya se encuentran en los ganglios mesentéricos (Kovacs), y, a los pocos días, en el pulmón y en el hígado (Orth). Además, según Ficker, en los animales fatigados o sometidos al ayuno los microbios intestinales franquean la mucosa y penetran en el torrente circulatorio. Otro tanto ocurre en el período preagónico, y, según Porcher y Desoubry, se observaría el mismo fenómeno en condiciones de absoluta normalidad durante el período digestivo. La perforación de las paredes del estómago o del intestino, va seguida de la penetración de gérmenes en la cavidad peritoneal; desenvolviéndose en estos casos el cuadro de una peritonitis por perforación.

Debe señalarse en este lugar que algunas toxinas se muestran totalmente inócuas cuando se introducen en el estómago, lo que se explica en atención a que tales toxinas son destruídas por los jugos digestivos. Esto es lo que ocurre con los venenos de la difteria y del tétanos; en cambio, otras toxinas, la toxina botulínica y muchas proteinas vegetales tóxicas (abrina, crotina), se comportan como venenos violentos cuando se introducen por vía digestiva. Sin embargo, W. Dietrich demostró hace poco que la toxina tetánica introducida per os mata a los ratones blancos cuando, un par de horas antes de introducir la toxina, se administra al animal por medio de la sonda una cierta cantidad de bilis de buey (0,4 c. c.); como los animales no experimentan trastorno alguno cuando se les introducen por vía gástrica dosis mortales de toxina tetánica, o sólo bilis de buey, de estos hechos deduce Dietrich que el intestino preparado por la bilis es capaz de reabsorber grandes cantidades de veneno tetánico, cosa que no ocurre si no se administra previamente bilis bovina.

3. A través de la placenta pueden pasar gérmenes infectantes de la madre al feto. Los casos de sífilis fetal, relacionados con la contaminación del feto por la madre, así como los casos, mucho más raros, de presencia de plasmodios de la malaria y de virus varioloso en el niño recién nacido, demuestran la posibilidad del transporte de los correspondientes gérmenes a través de la placenta. Otro tanto cabe decir de la permeabilidad de ésta para las bacterias (pneumococo, b. tífico, b. tuberculoso). Los recientes experimentos de Masay con el *Streptobacterium foetidum,* han demostrado que a las dos horas de inoculados a la madre, se encuentran ya gérmenes en el torrente circulatorio del feto. Por lo demás, el hallazgo de bacilos tuberculosos en la sangre de la vena umbilical (Londe, Schmorl), y el paso del virus rábico al feto (Conradi), constituyen una prueba segura de la permeabilidad de la placenta (lesionada?) a las bacterias y a los virus invisibles. En lo tocante a la tuberculosis, se admite que el bacilo de Koch no atraviesa la placenta en las condiciones habituales; pero, en cambio, existiría un ultra-virus tuberculoso (Calmette) que pasa a través de las bujías más finas y que es capaz de franquear la barrera placentaria, transformándose en la forma bacilar en el organismo del feto.

El paso de gérmenes infecciosos, de la bacteria carbuncosa (Ausset) y del estreptococo (Sabrazés y Chambrelent), de la madre al feto, puede realizarse a través de la placenta histológicamente

sana (en el conejo); pero está fuera de toda duda que la placenta puede ser alterada, haciéndose permeable a las bacterias, por causas insignificantes, v. gr., mediante la inyección de tuberculina a la madre. Esto ha sido demostrado por Charrin y Duclert experimentando con el bacilo piociánico.

Acerca del **modo de trasmisión** de las enfermedades infecciosas, debemos señalar, en primer lugar, el contagio directo, debido al pase del germen patógeno del sujeto enfermo (contagiante) al individuo sano (contagiado) mediante contacto. En esta forma, es decir, por contacto inmediato, se trasmiten de hombre a hombre las enfermedades venéreas (sífilis, blenorragia). Sin embargo, la propagación de los procesos infecciosos se realiza mucho más frecuentemente gracias al contagio indirecto, por intermedio de los excreta cargados de gérmenes eliminados por el individuo enfermo. En este sentido, está bien averiguado que la trasmisión de algunas enfermedades infecciosas se realiza por mediación del aire en el que flotan los gérmenes, aun cuando haya que hacer aquí una distinción entre virus difusibles, como los de la viruela y escarlatina, y virus poco difusibles, como el de la roseola, según la extensión del campo de difusión de los virus a partir del sujeto enfermo.

También debe estudiarse en este lugar la infección por gotitas, a la que tanta importancia atribuyó Flügge. Los individuos afectos de determinadas enfermedades de localización respiratoria proyectan, durante los esfuerzos de la tos y al hablar, partículas de saliva o de moco portadoras de los correspondientes gérmenes infecciosos, las cuales se sostienen más o menos tiempo en suspensión en el aire, penetrando con éste en las vías respiratorias de sujetos sanos. Este modo de infección por gotitas se realiza en la difteria, en la influenza, en la roseola, etc.; pero sería particularmente frecuente en la trasmisión de la tuberculosis pulmonar (Chaussé y otros). Por vía experimental se ha demostrado, en efecto, que mediante los golpes de tos, y también mediante los esfuerzos que requiere la charla, son proyectadas particulitas bacilíferas a una distancia tanto mayor cuanto más grande es la fuerza de la tos (hasta 12 mtrs.!), y que estas partículas pueden permanecer en suspensión en la atmósfera durante un tiempo relativamente largo.

El llamado «contagio volátil», existe en realidad. En el espacio existen diseminadas gotitas microbíferas constituídas por gérmenes micro- o ultramicroscópicos, envueltas en una capa húmeda. Cierto que la vitalidad de los microbios contenidos en el interior de estas gotitas de agua es muy restringida, pues perecen al cabo de poco tiempo; pero en ciertas condiciones, especialmente en atmósferas habitadas, y gracias a la presencia en éstas de «alimentos gaseosos» (sales amoniacales, aminas de la serie grasa, gases pútridos en general), pueden mantener duraderamente su estado de vitalidad y conservar su poder virulento. Las más ténues de estas gotitas micróbicas no siguen las leyes de la gravedad, sino las de la termodinámica, y así se explica que se pongan en movimiento hacia las superficies enfriadas, fijándose sobre ellas.

La propagación de las enfermedades infecciosas mediante el consumo de alimentos y bebidas contaminados directa- o indirectamente por los excreta de los enfermos, juega papel muy importante en el desarrollo de determinadas infecciones, particularmente del có-

lera y de la fiebre tifoidea. Los gérmenes que se encuentran en los objetos de uso personal de los enfermos (vestidos, instrumentos para la toilette) desempeñan también una función de importancia en la trasmisión de algunas protozoosis y bacteriosis.

Tiene mucho interés el conocimiento del papel que juegan los portadores de gérmenes en la diseminación de ciertas enfermedades infecciosas. Se trata, por lo general, de sujetos que han padecido un proceso infeccioso y cuyos excreta contienen todavía gérmenes virulentos semanas y hasta años después de su curación; pero también está demostrado en forma segura, que pueden actuar como portadores de gérmenes sujetos completamente sanos, especialmente los médicos y los allegados del enfermo, que son los que están en más íntimo contacto con los pacientes. Los portadores de gérmenes juegan un papel de primer orden en la diseminación de la fiebre tifoidea. Bajo este aspecto, y en armonía con lo dicho líneas arriba, se distinguen las tres categorías siguientes de portadores de bacilos tíficos:

1. Los convalecientes de fiebre tifoidea, portadores temporales. Durante dos o tres semanas las deyecciones de estos individuos contienen todavía bacilos virulentos capaces de diseminar la infección. Después de la inyección intravenosa de bacilos tíficos al conejo, todavía se encuentran bacilos hasta siete semanas después de practicada la inyección (Weinfurter).

2. El antiguo tífico, portador crónico de gérmenes, bacilífero durante meses y años. También en el conejo se pueden encontrar bacilos al cabo de nueve meses de haber sido inyectado con bacilos vivos (Weinfurter).

3. El portador sano, capaz de diseminar los gérmenes infecciosos sin haber padecido él mismo la infección.

En la propagación del cólera y de la difteria juegan también importante papel los portadores de gérmenes, y otro tanto ocurre en la difusión de la meningitis cerebro-espinal epidémica y de la parálisis infantil. En estos últimos casos, y lo mismo en la difteria, la secreción de la naso-faringe de sujetos completamente sanos que hayan convivido con enfermos, puede contener los gérmenes respectivos durante largo tiempo.

Kling y Pettersson han demostrado recientemente que el segregado naso-faríngeo de personas sanas que han estado en contacto con enfermitos, contiene el virus de la poliomielitis infantil. En efecto, la inyección de segregado naso-faríngeo a los animales (monos) produce solamente alteraciones degenerativas de la médula espinal; pero, en cambio, en los monos inoculados con emulsión de médula procedente de los animales anteriores, se desarrolla el cuadro típico de la poliomielitis. A propósito de los portadores crónicos, debe señalarse la enorme duración de la eliminación de los gérmenes. Ebeling ha publicado el caso de una mujer portadora de b. tíficos durante 14 años a partir de la enfermedad. Algunos portadores eliminan con regularidad los gérmenes, pero en otros casos se observa una eliminación intermitente; en un caso de Hirschbruch, los bacilos tíficos desaparecieron por espacio de muchos meses, para reaparecer de nuevo.

Es de importancia capital la intervención de los animales en la propagación de ciertas infecciones, pues hay, en efecto, un grupo de enfermedades cuyos gérmenes son inoculados al hombre por de-

terminados insectos picadores. Tal ocurre con la enfermedad del sueño, cuyo parásito es inoculado por la picadura de una mosca, *Glossina palpalis;* con el paludismo, inoculado por mosquitos del género *Anopheles;* con la fiebre amarilla, propagada por la picadura de mosquitos del género *Stegomya;* y con la fiebre recurrente, en cuya propagación intervienen ciertos arácnidos *(Argos),* y también, probablemente, otros artrópodos (chinches, piojos). El papel de las pulgas de la rata en la propagación de la peste; y el de los piojos en la propagación del tifus exantemático, hecho este último entrevisto por C. M. Cortezo y demostrado más tarde experimentalmente por Nicolle, constituyen otros ejemplos de la intervención de los artrópodos en la propagación de las enfermedades infecciosas. Las chinches (Howard) y las moscas (Rosenau) intervienen verosímilmente en la propagación de la poliomielitis.

En los casos anteriormente citados, los parásitos inoculadores se contaminan chupando la sangre de individuos enfermos, la cual contiene los respectivos gérmenes infecciosos. Los gérmenes absorbidos por el artrópodo picador, o sufren en el interior del cuerpo de éste una evolución determinada (parásito del paludismo, en el organismo del mosquito), o no experimentan transformación alguna, y luego son inoculados al individuo mediante picadura. No obstante, debe de tenerse en cuenta que, aparte este papel inoculador de virus, muchos insectos, especialmente las moscas, intervienen en la diseminación de microorganismos patógenos contaminando los alimentos al posarse sobre ellos, después de haberse posado sobre los excreta procedentes de individuos enfermos (deyecciones de colérico y de tífico, esputos de tísico).

Entre las enfermedades trasmisibles directa- o indirectamente de los animales al hombre, figuran, entre otras, la tuberculosis de los bóvidos y de los animales carniceros, el muermo (solípedos), la vacuna, el carbunco y la fiebre de Malta (cabra). La rabia es inoculada al hombre por la mordedura de animales rabiosos, cuya saliva es virulenta.

La **virulencia,** esto es, el poder nocivo de los microorganismos, es susceptible de experimentar grandes variaciones. Existen, por lo pronto, numerosos gérmenes desprovistos de todo poder nocivo (saprofitos en sentido estricto), aún cuando está fuera de toda duda la posibilidad de transformar experimentalmente algunos de estos gérmenes naturalmente inócuos en virus verdaderos (Himmel, Lesieur, Charrin y Nittis). Por oposición a esta categoría de microorganismos exclusivamente saprofíticos, se acostumbra a hablar de parásitos obligados, es decir, gérmenes que no pueden vivir fuera del organismo, por lo menos en alguna de las fases de su ciclo evolutivo (b. tuberculoso, agente de la sífilis). No obstante, aún cuando no contamos en el momento actual con argumentos sólidos para establecer definitivamente el origen saprofítico de las enfermedades infecciosas, desde el punto de vista puramente especulativo debe de considerarse bien fundada la teoría según la cual todos los parásitos patógenos derivan de gérmenes primitivamente saprofíti-

cos, adaptados transitoria- o duraderamente a las nuevas condiciones creadas por el parasitismo.

Entre los parásitos obligados, que, según lo dicho, no pueden vivir fuera del organismo, figuran gran número de vermes (tenias, triquina, etc.), protozoarios (agentes de la malaria y de la sífilis) y bacterias. Los artrópodos en general y algunos vermes (sanguijuelas) y protozoarios *(Chilodon)*, así como multitud de hongos y de bacterias (cocos de la supuración, b. coli, vibrión séptico), entran en la categoría de parásitos circunstanciales. Sin embargo, en el orden especulativo, los parásitos obligatorios debieron de ser en un principio parásitos circunstanciales, que han concluído por adaptarse estrechamente a la vida parasitaria. Además de los parásitos permanentes, que viven al estado parasitario durante toda su vida (tenia), se distinguen los parásitos temporales, que viven como parásitos durante una de las fases de su desarrollo, en estado adulto o en la fase embrionaria. La hembra fecundada de *Sarcopsilla penetrans* —pulga de los arenales, nigua o pica— abandona la cavidad que ha fraguado en la piel al cabo de unos días, para efectuar la puesta. Los parásitos erráticos (mosquitos, pulgas) viven sobre el huésped sólo en los momentos en que se alimentan a expensas de su sangre.

La adaptación permanente a la vida parasitaria acarrea modificaciones, a veces profundas, en la organización de los parásitos. A propósito de los trematodos y de los cestodos, se sostiene por los zoólogos que se trata de formas degradadas de los turbelarios, vermes libres provistos de un tubo digestivo incompleto y cuyo cuerpo está provisto de pestañas; los nemertes —provistos de un tubo digestivo completo y cuyo cuerpo está recubierto, como el de los turbelarios, de pestañas— y los anélidos, entre los que figuran las sanguijuelas a título de parásitos accidentales, representan filogenéticamente turbelarios que han sufrido una evolución progresiva. Las pulgas y las chinches representan, respectivamente, dípteros y hemípteros que han perdido las alas, a consecuencia de su estrecha adaptación parasitaria. Recuérdese lo dicho a propósito de las formas aflageladas de leishmanias, que viven al estado parasitario en el interior de las células, y de las formas flageladas observadas en los cultivos. Según algunos autores, los gérmenes del paludismo serían verdaderos flagelados degradados, que han perdido los órganos locomotores a causa de su adaptación a la vida parasitaria intraglobular.

La virulencia de un germen depende, en último análisis, de su capacidad de multiplicación en el interior del cuerpo animal, y además, de su capacidad para producir toxinas. Se comprende, desde luego, que una especie bacteriana determinada pueda ser muy virulenta cuando, aún siendo escaso su poder generativo, posea una actividad secretora intensa; o la inversa, cuando, a pesar de su restringida capacidad individual para producir venenos, supla este déficit con la multiplicación de las dosis, es decir, cuando esté provista de una fuerte capacidad regenerativa. Los clásicos experimentos de Watson-Cheyne acerca de la influencia del número de microbios inoculados en el desarrollo de las infecciones, demuestran la íntima relación existente entre la intensidad del proceso infeccioso y el número de gérmenes introducidos en el cuerpo animal.

La inyección de pequeño número de bacilos de la septicemia de las ratas al cobayo, resulta, al parecer, completamente inócua; pero si se fuerza la dosis, entonces se produce un absceso local; la muerte del animal sobreviene cuando se inyectan grandes cantidades de bacilos (Watson-Cheyne). En ocasiones es tan grande la virulencia de los gérmenes infecciosos, que basta teóricamente la introducción de una sola bacteria para determinar una infección mortal. La inyección de una milmillonésima de c. c. de un cultivo muy virulento de estreptococo, mata al conejo en muy pocas horas.

La infección tetánica producida por los gérmenes localizados en las heridas contaminadas, guarda, sobre todo, relación con la producción de toxinas a

nivel de la herida, toxinas que se absorben y provocan fenómenos de intoxicación del sistema nervioso; en cambio, en la infección carbuncosa el cuadro morboso parece estar más bien en relación con la enorme multiplicación de las bacterias en el torrente circulatorio. A pesar de estas diferencias, cabe admitir que la capacidad reproductora y el poder toxógeno de las bacterias son las dos condiciones fundamentales de la virulencia.

El poder nocivo de los gérmenes infecciosos disminuye bajo la influencia de todas aquellas causas que coercen su vitalidad (desecación, acción de la luz y de los agentes químicos); también se logra el mismo resultado, esto es, la atenuación de un microbio para una especie animal determinada, cuando se le inocula previamente a otros animales. Así se ha logrado la atenuación del muermo del caballo después de su inoculación al gato (Zakharoff), y la atenuación del virus rábico a su paso por el mono (Pasteur). El fenómeno inverso, o sea, la exaltación de la virulencia, se logra cultivándolos en medios artificiales adecuados, o inoculando en serie un cultivo microbiano a individuos de una especie animal receptible (refuerzo del virus rábico haciéndole pasar por el organismo del conejo), o bien mediante el método de los cultivos en sacos de colodion, cuyo fundamento consiste en introducir en la cavidad peritoneal del animal elegido los gérmenes encerrados en saquitos de aquella substancia. En principio, la intensidad de un proceso infeccioso está en razón directa de la virulencia del germen.

Si se considera que un mismo germen puede ser nocivo para una especie animal determinada, e inofensivo para otra especie distinta; es decir, si se considera que la nocividad está en relación no sólo con las propiedades intrínsecas de los agentes patógenos (capacidades reproductora y tóxica), sino, además, con las diferentes condiciones biológicas de los animales, resulta que el concepto de virulencia está integrado por los dos factores siguientes: 1, por la capacidad de los gérmenes para multiplicarse en el interior del cuerpo animal y para producir venenos; y 2, por la capacidad del organismo para coercer su multiplicación y para neutralizar las toxinas. Utilizando una expresión matemática, puede decirse que la virulencia es directamente proporcional a la capacidad reproductora (M) y toxógena (T) de los agentes infecciosos, e inversamente proporcional a la resistencia que opone el organismo a la multiplicación de los gérmenes y a la acción nociva de las toxinas (R):

$$V = \frac{M \cdot T}{R}$$

Ya se ha dicho en páginas anteriores que en las cavidades que permanecen en libre comunicación con el exterior (c. bucal y nasal, estómago, intestino) existe normalmente una flora más o menos abundante, constituída, en parte, por microorganismos capaces de tornarse virulentos en ciertas condiciones. El pneumococo, los cocos de la supuración, el tetrágeno y el bacilo coli, pertenecen a esta última categoría. Los procesos infecciosos determinados por estos parásitos existentes de antemano en el organismo, se designan con el nombre genérico de **autoinfecciones.**

Algunos procesos inflamatorios agudos del pulmón, de las vías respiratorias altas y de las amígdalas, se desarrollan en las condiciones dichas, bajo la influencia de causas especiales que exaltan las propiedades nocivas de los respectivos agentes infecciosos (pneumococo, cocos piógenos), o que disminuyen la resistencia del organismo, o que producen simultáneamente ambos efectos. El bacilo del colon, tan abundante normalmente en el intestino humano, puede dar lugar a infecciones de localización y gravedad variables (peritonitis, infección de las vías urinarias, etc.); y lo mismo ocurre con el tetrágeno, saprofito de las cavidades bucal y nasal (anginas, pleuresías y bronconeumonías, peritonitis, meningitis). Trémolières y Loew han visto sobrevenir una verdadera epidemia de infección tetragénica, infección descrita hasta ahora como enfermedad esporádica.

Fuera de todo contagio, se observa a veces la aparición de un cuadro infeccioso en portadores sanos de bacterias, en quienes —por causas variadas (fatiga, enfriamiento, etc.)— acrece la virulencia de los microorganismos de que son vectores. En esta forma se explica que los portadores de bacilos tíficos puedan ser víctima de la infección mucho tiempo después de albergar el germen infeccioso, en circunstancias en que no es posible incriminar el desarrollo de la fiebre tifoidea a un contagio reciente. A este fenómeno se le designa como autoinfección de los portadores de gérmenes.

Debemos señalar, finalmente, que la autoinfección se reduce en ocasiones al avivamiento de una infección localizada y latente, cuyos gérmenes han ingresado mucho tiempo antes, años, a veces, en el organismo. La infección fímica que estalla en algunos individuos fuera de todo contagio actual, se explica por la existencia de bacilos tuberculosos incluídos con anterioridad en ganglios linfáticos o en focos infecciosos latentes de diversa localización (pulmones, huesos); y la pleuresía tuberculosa que aparece frecuentemente con ocasión de un enfriamiento, en sujetos en apariencia sanos con anterioridad, es la expresión de una autoinfección por los gérmenes tuberculígenos de Koch. En todos los casos citados de autoinfección, el contagio se retrotrae a una época más o menos alejada del momento en que estalla el proceso infeccioso.

La infección pura, esto es, la enfermedad infecciosa provocada por la penetración en el organismo de una sola especie bacteriana, debe de considerarse como un hecho relativamente poco frecuente, pues en gran número de casos se trata de **infecciones mixtas**, determinadas por el ingreso simultáneo o casi simultáneo de dos o más especies de gérmenes patógenos (asociación del b. diftérico o del virus de la escarlatina con estreptococos; del bacilo de Ebert con estafilococos, etc.) La observación clínica y la experimentación en animales han demostrado que no se trata sólo en estos casos de una simple superposición de dos infecciones, sino que hay que admitir que los gérmenes se influencian recíprocamente, modificándose las condiciones de virulencia. La asociación del bacilo diftérico y del estreptococo se traduce clínicamente por una infección más grave que la infección pura por el primero de los gérmenes citados, pues en aquellas condiciones se exalta la virulencia del mismo. Hilbert ha demostrado, in vivo, que el bacilo de Klebs-Löffler segrega más toxina cuando está acompañado de ciertos estreptococos, que no cuando está en cultivo puro. También se ha demostrado experimentalmente que en algunas asociaciones bacterianas, uno de los gérme-

nes ejerce una influencia coercitiva sobre el parásito asociado.

Debe señalarse el hecho de que en algunas ocasiones se desarrollan simultáneamente dos infecciones (viruela y escarlatina, escarlatina y roseola), y que, en otros casos, se asiste al desarrollo de una infección en un individuo que ya padecía otra con anterioridad (desarrollo de la tifoidea en tuberculosos, de la tuberculosis en palúdicos, etc.: infecciones secundarias). Es curioso el hecho de que al desarrollarse una infección aguda se atenúan a veces los síntomas de otra infección anterior; así, se han visto desaparecer en ocasiones los accidentes sifilíticos secundarios en el curso de una fiebre tifoidea.

Por lo que respecta al modo de invasión del organismo por gérmenes asociados, distingue Wassermann los cuatro casos siguientes:

1. Las bacterias asociadas permanecen localizadas. Tal es el caso de la localización del b. diftérico y de estreptococos a nivel de las amígdalas.
2. Los gérmenes asociados invaden el organismo (asociación del bacilo pestoso y de estreptococos).
3. Las bacterias de la infección principal permanecen localizadas, en tanto las b. asociadas penetran en el organismo.
4. .Caso inverso al anterior.

Entre el momento de la penetración de los agentes infecciosos en el organismo y la aparición de los primeros fenómenos morbosos ostensibles, transcurre un lapso de tiempo de duración variable. La duración de este **período de incubación** puede alcanzar excepcionalmente meses y hasta años (en la rabia y en la enfermedad del sueño?), y puede también estar reducido a unas cuantas horas, como ocurre en ciertas septicemias agudísimas, aunque es lo común que oscile entre pocos días y algunas semanas. Aparte las condiciones del organismo inficionado, la duración de esta fase incubatoria depende, para una misma infección, de la virulencia del germen, de sus asociaciones y de la vía de ingreso en la economía. El período de incubación puede abreviarse mucho en ciertas condiciones, pero sin que por ello sea posible anularlo. Los clásicos experimentos de Pasteur acerca del virus de la rabia, han demostrado que el período de incubación, que es de un par de semanas para el virus de la calle, puede reducirse a siete días después de una serie de pases por el conejo en inoculación subdural (virus fijo), límite que no puede retropasarse.

Oscila entre 12 y 14 días el período de incubación de la fiebre tifoidea y el de la viruela; entre 8 y 12 días, el del sarampión; entre 2 a 6 días, el de la blenorragia, cólera, erisipela, peste y fiebre recurrente; alrededor de 2 días, el de la difteria, carbunco y chancro blando; el período de incubación de la sífilis es de 20 a 30 días; y el de la rabia, de uno a dos meses. Se han señalado anteriormente algunas de las condiciones de las que depende la duración del período incubatorio en las enfermedades infecciosas. De todas suertes, si es verdad que puede abreviarse la duración de la incubación en las infecciones experimentales, inoculando muchos gérmenes muy virulentos en los tejidos más sensibles del animal, es lo cierto que jamás puede reducirse a cero, de manera análoga a lo que ocurre con la introducción de toxinas. La incubación se explica porque los gérmenes precisan cierto tiempo para desarrollarse, máxime si se tiene en cuenta que el organismo se opone o dificulta su desarrollo; pero si se considera, de otra parte, que también se encuentra ese período de incubación cuando se introducen toxinas, entonces debemos pensar que la fase latente inicial de todas las infecciones debe de

explicarse en forma análoga a lo que se dijo al hablar de la acción de las toxinas, o admitiendo que durante este período se hace el organismo más receptivo o más sensible a los agentes infecciosos o a sus venenos. Desde los trabajos de Neisser acerca de la sífilis experimental, sabemos que ya se encuentra el virus sifilítico en la médula ósea y en el bazo durante la fase de incubación, es decir, antes de la aparición del chancro. Además, el mismo Neisser ha demostrado que siete meses después de la inoculación de la sífilis al mono, son todavía virulentos los órganos internos, cuando ya no se encuentra ninguna lesión clínica apreciable.

Entre los **fenómenos reaccionales** provocados por la penetración de gérmenes infecciosos en el organismo, figuran las **reacciones locales** despertadas a nivel del punto de ingreso de los agentes en cuestión. Es de toda certidumbre que algunos microorganismos pueden penetrar a nivel de la piel y de las mucosas sin determinar lesiones apreciables; pero en otros muchos casos se observan reacciones locales, consistentes substancialmente en manifestaciones inflamatorias de naturaleza específica (v. gr., chancro sifilítico, en el punto de entrada del virus de este nombre), o desprovistas de este carácter, como acontece con las reacciones inflamatorias provocadas por los microbios piógenos. La reacción local que se desenvuelve en el punto de ingreso de los gérmenes infecciosos y que se traduce en muchas ocasiones por la formación de **pus** a este nivel, y menos veces por inflamaciones serosas o fibrinosas, o por la aparición de procesos gangrenosos, está íntimamente ligada a la acción de las toxinas liberadas por los cuerpos bacterianos (Buchner, Christmas).

En algunos casos los gérmenes infecciosos permanecen localizados a nivel de su punto de ingreso, pudiendo entonces ocurrir una de estas dos eventualidades: o bien que se trate de verdaderas infecciones locales, sin repercusión apreciable sobre el estado general de la economía; o bien que, a pesar de estar localizados los agentes infectantes, se produzca una intoxicación de todo el organismo mediante las toxinas segregadas in loco, como ocurre en la infección tetánica. Pero en casos numerosos las bacterias penetran en el interior de los linfáticos y pueden llegar, finalmente, a la sangre, difundiéndose entonces por la economía. Sin embargo, antes de que el virus gane el torrente circulatorio tiene que atravesar forzosamente los ganglios intercalados en el trayecto de las correspondientes vías linfáticas; pero también puede ocurrir que el virus infeccioso sea detenido en las glándulas linfáticas, a cuyo nivel se produce reacción inflamatoria por un mecanismo idéntico al señalado anteriormente. En el curso de los trayectos linfáticos que siguen los agentes infecciosos para penetrar en la sangre, se desarrollan con mucha frecuencia infartos ganglionares.

Por lo que respecta al proceso necrótico primario causado por la acción directa de los venenos bacterianos, debe mencionarse, en primer lugar, la gangrena gaseosa del hombre, que aparece a veces a título de complicación de las heridas y que es debida al vibrión séptico de Pasteur. Mucho más frecuentes son las gangrenas secundarias debidas a la putrefacción de una zona anteriormente mortificada, a causa, v. gr., de la obliteración de la arteria correspondiente, en cuyo caso las bacterias de la putrefacción atacan los teji-

dos necrosados. Si a un carnero se le retuerce el testículo, éste se mortifica (necrobiosis); pero si poco antes de practicar el retorcimiento se inyecta al animal por vía intravenosa el vibrión séptico, entonces se produce una gangrena de terminación letal (Chauveau y Arloing). Es muy curioso el hecho, demostrado por vía experimental, de que en tanto la inoculación subcutánea del vibrión séptico produce la gangrena gaseosa, la inoculación intravenosa no va seguida de este efecto. Los exudados fibrinosos que se producen en la superficie de las mucosas y serosas bajo la influencia de ciertas toxinas, y más particularmente por la acción de la toxina diftérica (también pueden producir exudados de esta naturaleza los venenos de los cocos de la supuración, el micrococo tetrágeno y otros), están constituídos por láminas o pseudomembranas formadas por filamentos entrecruzados de fibrina que recubren la superficie de la mucosa sobre que asientan y a la que están fijas mediante filamentos fibrinosos que penetran en los estratos superficiales del revestimiento epitelial.

Las manifestaciones generales que se observan en las infecciones son atribuíbles a los productos tóxicos procedentes del virus infeccioso; en cambio, no tiene importancia alguna, o sólo la tiene muy secundaria, la acción mecánica de los agentes virulentos en la génesis de los disturbios anatómicos y funcionales de la economía animal.

Entre los fenómenos reaccionales que sobrevienen en el curso de las enfermedades infecciosas, citaremos, en primer lugar, las **modificaciones del cuadro hemático.** Aparte los procesos degenerativos de que son asiento en algunos casos los glóbulos blancos (degeneración hialina y vacuolar del protoplasma y estados degenerativos del núcleo), merece especial mención el incremento de leucocitos, la leucocitosis, que se observa en gran número de procesos (pulmonía fibrinosa, erisipela, poliartritis reumática), y el fenómeno inverso, esto es, el descenso de la cifra leucocitaria o leucopenia, que se demuestra en otros estados infecciosos, sobre todo, en el período de estado de la tifoidea y en ciertas septicemias gravísimas. Según Schindler, en multitud de infecciones (erisipela, difteria, pneumonía) se encuentran en la sangre mielocitos neutrófilos. Hay que advertir, no obstante, que en el curso de numerosos estados infecciosos también se modifican frecuentemente las relaciones cuantitativas de las diferentes variedades de leucocitos. En gran número de casos se descubre aumento de la cifra de polinucleares neutrófilos (difteria, erisipela, pulmonía), al paso que en otros se demuestra reacción mononuclear más o menos viva, esto es, el cuadro de la mononucleosis, tal como se observa en la malaria, en la sífilis y en la tripanosomiasis.

Sin embargo, se ha tratado modernamente de establecer el principio de la unidad de la reacción leucocitaria en las infecciones. Cuando se provocan infecciones experimentales mediante inyección de muy diferentes bacterias (tífica, tuberculosa, estreptocócica), se observa generalmente una primera fase de leucopenia (Bruce, Werigo), seguida de leucocitosis y polinucleosis, y finalmente,

aumento de leucocitos eosinófilos. Mediante la inyección de toxinas se ha podido reproducir en parte el cuadro hemático de las infecciones; así, p. ej., puede producirse reacción polinucluear neutrófila inyectando el veneno estreptocócico, y leucopenia, mediante la inyección de toxina tífica (Studer). Según la opinión de Loewit, contradicha por otros, la leucopenia inicial observada en las infecciones experimentales sería debida a la destrucción de los glóbulos blancos.

La llamada infiltración glucógena de los leucocitos, que se observa particularmente en los polinucleares neutrófilos, es cuestionable que sea debida a depósitos intraprotoplasmáticos de glucógeno (se trataría, según otros, de materia amiloidea, teñible en castaño por el yodo). Este estado de infiltración se observa, sobre todo, en procesos supurativos debidos a estrepto- y estafilococos y a otros gérmenes, y coincide con el incremento de leucocitos, es decir, con leucocitosis. Por el contrario, la infiltración glucógena de los corpúsculos blancos de la sangre falta en otras infecciones (tifus, pertusis, malaria).

Las inclusiones de Döhle, consideradas al principio por el autor como patognomónicas de la escarlatina, no tienen, en realidad, el valor diagnóstico que se les ha atribuído, pues se encuentran también en otras infecciones distintas de la escarlatina (pneumonía, tuberculosis). Acerca de la naturaleza de estas inclusiones leucocitarias —que se presentan como cuerpecitos esféricos, semilunares o de forma bacilar en el protoplasma de los polinucleares—, se las ha considerado como fragmentos de substancia nuclear (Iskender), y también como productos de reacción del protoplasma contra las toxinas (Kolmer y Schippers). Kretshmer ha logrado producir experimentalmente pequeñas inclusiones leucocitarias mediante la inyección de toxina diftérica al perro.

Arneth ha llamado la atención acerca de lo que él llama desviación del cuadro hemático en las infecciones. Ha visto que con una cifra normal, alta o baja de leucocitos, pueden estar desviadas las relaciones cuantitativas de las diferentes formas de polinucleares neutrófilos. Arneth parte del supuesto de que los leucocitos neutrófilos que poseen un sólo núcleo escotado, o bien dos o tres fragmentos nucleares, son elementos más jóvenes que los que están provistos de cuatro, cinco o más núcleos. Ahora bien; el autor ha demostrado mediante cuidadosas investigaciones que en multitud de estados infecciosos aumenta el número de leucocitos neutrófilos de uno o de pocos núcleos, esto es, las formas jóvenes, a expensas de las que contienen un número mayor de fragmentos nucleares. A este fenómeno es al que designa Arneth con la expresión de cuadro hemático desviado hacia la izquierda. De otra parte, F. J. Velez, ha descrito con el nombre de inversión nuclear el hecho de que en la infección tuberculosa del hombre y en caso de neoplasias malignas dominan los polimorfonucleares neutrófilos con núcleo bilobado sobre los glóbulos con núcleo trilobado, al contrario de lo que ocurre en el sujeto normal y en otras enfermedades no tuberculosas.

Según Ebbel, los leucocitos polinucleares neutrófilos ejercerían una función defensiva contra las bacterias, y en general, contra toda substancia de procedencia vegetal; por el contrario, los glóbulos eosinófilos desempeñarían una función protectora contra los materiales extraños de procedencia animal. Esta concepción está de acuerdo, en principio, con lo que se sabe acerca de las reacciones leucocitarias en las enfermedades parasitarias, pues es evidente que en tanto las afecciones determinadas por vermes cursan con reacción eosinófila más o menos intensa, las infecciones bacterianas provocan generalmente reacción polinuclear neutrófila.

El englobamiento de los agentes infecciosos por los leucocitos, la **fagocitosis**, se lleva a cabo no sólo en la sangre circulante, sino también en los diferentes tejidos del cuerpo, gracias a la actividad fagocitaria de los corpúsculos blancos emigrados por diape-

desis fuera de los vasos, y gracias también a la capacidad de englobamiento que poseen ciertos elementos fijos de los tejidos, especialmente las células del sistema retículo-endotelial. A estas células englobadoras de gérmenes se las designa con el nombre de fagocitos fijos, por oposición a los fagocitos erráticos, representados por los glóbulos blancos de la sangre.

En el mecanismo de la fagocitosis desempeña papel muy importante la sensibilidad quimiotáctica de los leucocitos. Es un hecho al abrigo de toda crítica, que las toxinas microbianas obran como estímulos químicos para los glóbulos blancos (Massart y Bordet), en tal forma que éstos orientan sus movimientos amiboideos, o hacia el punto de donde proceden los estímulos (quimiotactismo positivo), o bien en dirección contraria al manantial de donde parten las excitaciones (quimiotactismo negativo). La incitación motora conduce, en el primer caso, a una afluencia de leucocitos hacia la zona a partir de la cual se difunde el estímulo, es decir, hacia el propio foco bacteriano; al paso que aquéllos son repulsados a mayor o menor distancia en el caso de que los productos bacterianos tengan una influencia quimiotáctica negativa. No obstante, de acuerdo con lo sostenido por Hertwig, debe admitirse que el sentido de la acción quimiotáctica está en relación con la concentración de los productos estimulantes, o en otros términos, que un mismo veneno bacteriano puede determinar acciones quimiotácticas de sentido inverso. Los experimentos de Kowalewska demuestran, en efecto, que el poder quimiotáctico de determinadas substancias es proporcional, hasta cierto punto, a la concentración de la solución; y por otra parte, según Edelstein, la quinina, que es quimiotáctica negativa a dosis débil, se muestra quimiotáctica positiva cuando se emplean concentraciones fuertes. El calcio y el magnesio activan la fagocitosis (Hamburger), y lo mismo ocurre con numerosos lipoides; en cambio, la colesterina deprime el poder fagocitario de los leucocitos (Dewey y Nuzum). La hiperleucocitosis infecciosa se explica por la influencia quimiotáctica positiva que los venenos bacterianos ejercen sobre los leucocitos de la médula ósea; y la leucopenia, por acciones quimiotácticas negativas, en virtud de las cuales parte de los glóbulos blancos contenidos en los vasos se acumula en la médula del hueso. La presencia de mielocitos en la sangre circulante, debe explicarse admitiendo que las toxinas irritan el tejido mieloide, incitándole a una mayor formación de leucocitos, o bien suponiendo que ejercen acciones quimiotácticas positivas sobre las formas jóvenes, embrionarias, de éstos.

En la génesis de los focos supurativos que se forman en el punto de ingreso de los microbios piógenos (estrepto- y estafilococos, y ocasionalmente, pneumococo, gonococo, tetrágeno, bacilo tífico, colibacilo) y en los órganos internos, cuando llegan a éstos gérmenes transportados por la corriente sanguínea, intervienen asimismo influencias quimiotácticas despertadas por las toxinas. Los leucocitos emigrados fuera de los vasos constituyen los glóbulos del pus, elementos que se encuentran suspendidos en una masa líquida derivada del plasma sanguíneo, pero que no se coagula espontáneamente; sin embargo, si es cierto que los glóbulos del pus

están representados en su inmensa mayoría por leucocitos polinucleares, en parte muertos y degenerados, y en menor escala todavía vivos y móviles, es muy probable, según la antigua opinión de Virchow, que parte de los elementos celulares del pus provenga de las células conjuntivas del tejido inflamado (Grawitz, Ranvier). El pus de los abscesos antiguos puede encontrarse totalmente libre de gérmenes, a causa de la muerte y disolución de éstos.

El pus reciente posee propiedades autolíticas muy marcadas, debidas a los fermentos contenidos en el cuerpo de los glóbulos blancos, y ésta es precisamente la causa de que la masa líquida, el suero del pus, sea muy rico en productos procedentes del desdoblamiento hidrolítico de las materias albuminoideas y de los proteidos (albumosas, peptonas, ácidos aminados, bases de purina). También se ha demostrado que el pus es capaz de digerir la fibrina y fragmentos de tejidos muertos (pulmonar, renal, muscular), pero no los tejidos vivos, los cuales resisten a la influencia de los fermentos proteolíticos del pus, de manera análoga a cómo la mucosa viva del estómago y del intestino resiste a la acción de los jugos digestivos.

Pero el fenómeno que define la fagocitosis es el englobamiento de los gérmenes infecciosos por los leucocitos, cuyo protoplasma goza, según es sabido, de movimientos amiboideos. Jolly descubrió que también los linfocitos poseen movimientos de este carácter. Por lo que respecta a la clasificación de los fagocitos móviles, se acostumbra a distinguir los macrófagos, representados por los grandes leucocitos mononucleares englobadores de corpúsculos de tamaño relativamente grande (elementos de procedencia animal: glóbulos rojos, espermatozoos, algunos protozoarios); y los microfagos, representados especialmente por los polinucleares neutrófilos, que engloban los más ténues organismos, la generalidad de las bacterias. Las células endoteliales de las serosas y de los vasos, en particular las células de Kuppfer de los capilares hepáticos (Werigo), así como las células de los ganglios linfáticos y de la pulpa esplénica, poseen también la capacidad de captar corpúsculos de diferente procedencia. El englobamiento de bacterias vivas o muertas va seguido de un proceso de digestión de los gérmenes apresados, debido a la acción de los fermentos digestivos contenidos en el protoplasma de las células fagocíticas.

Según demostraron los fundamentales estudios de Metchnikoff, la fagocitosis es un fenómeno general en la escala zoológica (protozoarios, espongiarios, equinodermos, artrópodos, etc.) Los leucocitos no sólo poseen capacidad para englobar elementos organizados, sino también corpúsculos inertes, tales como granos de carmín y de carbón y elementos corpusculares de naturaleza orgánica, v. gr., gotitas lipoides procedentes de la envoltura mielínica de nervios degenerados y terrones de pigmento sanguíneo provenientes de focos hemorrágicos. En los cuatro fagocitos gigantes de *Ascaris megalocephala,* fagocitos que tienen un diámetro de uno y medio a dos y medio milímetros (!), y que están constituídos por un cuerpo central con su núcleo y por varias expansiones provistas de numerosos glóbulos terminales, los microbios englobados no pasan nunca a los apéndices ni al cuerpo central de la célula, sino que quedan incluídos en los glóbulos terminales (Metalnikow).

Ya en el organismo normal se realiza un proceso de fagocitosis fisiológica. En la reabsorción de la cola de los renacuajos y en las metamórfosis de las

hormigas (Pérez), de los múscidos (Kowalewsky y Van Rees) y de los crustáceos (Caullery y Mesnil), intervienen los fagocitos. El englobamiento de los hematíes y leucocitos envejecidos por fagocitos existentes en el bazo y en la médula ósea, así como la absorción intestinal de gotitas grasientas por los leucocitos (Thanofer y Landois), constituyen ejemplos aislados de este proceso fisiológico.

La formación de las llamadas células gigantes se considera como resultado de la fusión de varios fagocitos alrededor o en la vecindad de los parásitos o de cuerpos extraños no parasitarios que han penetrado accidentalmente en el organismo. Se han observado fenómenos inflamatorios locales con formación de células gigantes no sólo en la tuberculosis y en otras infecciones crónicas de origen bacteriano, sino también en los focos inflamatorios debidos a la presencia de parásitos animales (sarcosporidias, distomas), de hongos (levaduras, entre otros), y hasta de cuerpos inertes, tales como polvillo de licopodio. La formación de la célula gigante a expensas de los grandes mononucleares o de los fagocitos endoteliales-linfáticos, se considera generalmente como resultado de fenómenos quemotácticos.

Tiene mucho interés el conocimiento de los enzimas digestivos que intervienen en el proceso de la digestión intracelular de los gérmenes englobados por los leucocitos.

Los leucocitos polinucleares neutrófilos contienen un fermento proteolítico perteneciente al grupo de la tripsina (Leber, Müller y Jochmann), y en cambio, los linfocitos y los mononucleares grandes contienen un fermento capaz de atacar las substancias grasas (Bergel). Los ganglios linfáticos poseen también actividad lipolítica (Poulain), y lo mismo el bazo (Fiessinger y P. L. Marie). Recuriendo al suero de caballo coagulado, es fácil demostrar que el pus procedente de abscesos calientes, de forúnculos y de supuraciones vesicales y uretrales, posee propiedades proteolíticas (Müller y Jochmann, Stern y Eppenstein); también está dotada de enérgica acción proteolítica la sangre de individuos afectos de leucemia mieloide, rica en leucocitos de origen medular (Erben, Schumm), y lo mismo ocurre con los polinucleares normales de la sangre humana. Esta proteasa leucocitaria, contenida en el protoplasma de los polinucleares neutrófilos y eosinófilos, es activa en medio alcalino a la temperatura del cuerpo, y no sólo transforma las albúminas en peptonas, sino que desdobla éstas, degradándolas en ácidos aminados (Jochmann y Lockemann). El fermento lipolítico capaz de desdoblar las grasas neutras en ácidos grasos y glicerina, se encuentra en los linfocitos y en los grandes mononucleares, y, naturalmente, en los exudados inflamatorios ricos en estos elementos (exudados pleurales y peritoneales de naturaleza tuberculosa, pus tuberculoso). Según la opinión de Opie y Barker, contradicha por otros, el tejido tuberculoso contendría también un fermento proteolítico proviniente de las células linfocitarias, una linfoproteasa.

En armonía con lo dicho, se comprende que los estados infecciosos debidos a bacterias muy ricas en substancias grasas, sobre todo al bacilo tuberculoso, cursarán, en principio, con reacción linfocitaria y mononuclear local y general, al paso que las infecciones despertadas por gérmenes ricos en proteinas provocarán incremento de leucocitos polinucleares. Trátase, sin duda, de reacciones adaptativas estrechamente relacionadas con la composición de los agentes infecciosos, de tal manera que el organismo reacciona multiplicando pre-

cisamente aquella variedad celular que posee mayor capacidad digestiva para las bacterias que han penetrado en el cuerpo animal. F. Ramond ha demostrado, en efecto, que el aceite de olivas inyectado bajo la piel es reabsorbido precisamente por los leucocitos más ricos en lipasa, es decir, por los leucocitos mononucleares; y Metalnikoff ha hecho la interesante observación de que los bacilos tuberculosos, provistos, según se sabe, de una envoltura cérea, son englobados y rápidamente destruídos por los glóbulos blancos de la oruga de *Galeria mellonella,* que contienen un fermento lipolítico sumamente activo. La potente actividad digestiva que poseen estas células debe de considerarse, sin género de duda, como una adquisición de naturaleza adaptativa, pues las orugas de *Galeria* se alimentan habitualmente de la cera del panal de abejas. Los bacilos tuberculosos englobados por los leucocitos de *Galeria* se alteran rápidamente y pierden, al fin, sus propiedades ácido-resistentes, a causa de la desaparición de la cubierta cérea del cuerpo bacilar.

Los leucocitos polinucleares del hombre y de algunos animales (perro) contienen fermento proteolítico, al paso que carecen de él los glóbulos de otras especies animales (cobayo, conejo). Si se tiene en cuenta que la relativa fluidez del pus de los abscesos calientes se debe, en gran parte, a la acción licuante, digestiva, de la proteasa de los leucocitos polinucleares, se comprende que las colecciones purulentas provocadas en los animales últimamente citados tendrán un aspecto compacto, caseoso, es decir, un aspecto parecido al del caseum tuberculoso del hombre.

Experimentalmente se ha demostrado que la lipasa de *Galeria mellonella* no sólo desdobla la cera de abeja, sino también la substancia cérea del bacilo tuberculoso (Fiessinger). El pus tuberculoso, así como la maceración de órganos tuberculosos, poseen propiedades saponificantes. La lipasa contenida en materiales de esta naturaleza, es capaz de disolver la cubierta cérea de los bacilos de Koch.

Petterson designa los principios activos contenidos en los extractos de leucocitos, con el nombre genérico de endolisinas. Estas endolisinas, que pueden identificarse con los fermentos, o que son muy parecidas a ellos, resisten la temperatura de 65° C. y están íntimamente adheridas al protoplasma de los leucocitos, del que sólo se desprenden después de su destrucción. No tienen carácter específico.

Los gérmenes infecciosos que han penetrado en el cuerpo son destruídos generalmente en el interior de los fagocitos; sin embargo, hay que contar con que a veces los gérmenes infectantes pueden permanecer en estado de latencia durante muchos días y meses, y hasta durante años, incluídos en el protoplasma de las células fagocíticas (y fuera de ellas?), y que, en estas condiciones, conservan todavía la capacidad de germinar. Experimentalmente se ha demostrado esto para los esporos tetánicos y para los estreptococos, que pueden permanecer latentes durante mucho tiempo en el interior de fagocitos; también se ha probado que en los ganglios bronquiales y en el tejido pulmonar de los animales y del hombre, se encuentran con relativa frecuencia bacilos tuberculosos y estreptococos en estado de latencia (Dürck y otros), pero que, en ciertas condiciones, son capaces de desarrollarse y de provocar la infección, de manera análoga a lo que ocurre en circunstancias experimentales. Si tenemos presente estos

hechos, y si se recuerda, además, que en algunas infecciones, tales como la sífilis y el paludismo, hay períodos de latencia de mucha duración, conforme demuestra la observación clínica y conforme ha demostrado Neisser para la sífilis experimental del mono, debemos concluir que las bacterias y los protozoos patógenos se substraen algunas veces, y, en algunos casos, durante largos períodos de tiempo, a la acción digestiva de los fagocitos.

La disminución del número de eritrocitos y de la hemoglobina, es un hecho de observación frecuente en las infecciones. El estado anémico que con tanta frecuencia se descubre en el curso de múltiples estados infecciosos bacterianos (tifoidea, influenza, septicemias crónicas, tuberculosis) y en las protozoosis (paludismo, sífilis, kala-azar), debe mirarse como resultado de una exagerada destrucción de corpúsculos rojos, debida, en parte, a la acción de substancias hemolíticas derivadas del propio agente infeccioso, y en parte, a influencias hemolíticas indirectas, y a veces, a la directa utilización de la hemoglobina como material alimenticio por los parásitos. Germani ha visto desarrollarse un estado anémico en conejos inyectados con tifotoxina, y por otra parte, también se ha demostrado la aparición de hematíes nucleados en la infección experimental del conejo con bacilos tíficos. Un hecho parecido se observa ocasionalmente en el curso de ciertas infecciones del hombre, como consecuencia de la irritación de la médula ósea por venenos procedentes de las bacterias. Es tan intensa en ocasiones la destrucción de hematíes, que sobreviene ictericia y hemoglobinuria. Experimentalmente se ha logrado provocar hemoglobinuria en los animales mediante inyección de hemotoxinas bacterianas.

En el curso de muchas infecciones se descubre la existencia de los respectivos excitantes patógenos en el torrente circulatorio. Por lo que respecta a las protozoosis, ya queda dicho que los gérmenes del paludismo, los de la tripanosomiasis y los de la espiroquetosis, se encuentran en la sangre circulante. En el kala-azar, Donovan ha encontrado *Leishmanias* en el 93,22 % de sujetos enfermos, y por otra parte, también es un hecho fuera de duda el hallazgo del *Treponema* en la sangre durante el segundo período de la infección sifilítica. Los gérmenes, todavía desconocidos, del sarampión y de la escarlatina, así como los agentes de la vacuna y de la viruela, se encuentran también en la sangre circulante, o por lo menos, pueden pasar temporalmente al torrente circulatorio.

Aparte la cuestión relativa a la presencia de microbios en la sangre y en el quilo de animales sanos (Nocard, Porcher y Desoubry), cuestión de la que ya se trató en páginas anteriores, aquí nos interesa más especialmente el estudio relativo a la penetración de bacterias patógenas en el campo circulatorio. En este terreno, está al abrigo de toda crítica que la presencia de bacterias en la sangre, esto es, la bacteriemia, es un hecho muy frecuente en el curso de numerosas infecciones. Fuera de la forma granúlica de la tuberculosis, en la que ya Weichselbaum había observado bacilos tuberculosos en la sangre, las investigaciones modernas han puesto de relieve la gran frecuencia con que se descubre el germen de Koch en la sangre de sujetos afec-

tos de tuberculosis pulmonar y de diferentes formas quirúrgicas de tuberculosis (L. Rabinowitsch, Dreesen, Fränkel, Rosemberg, Sturm, Brandes y Man), sobre todo, después de la inyección de tuberculina (Bacmeister), la cual parece movilizar los bacilos contenidos en los focos tuberculosos. Análoga acción movilizadora se produce en los animales (L. Rabinowitsch). Por lo demás, el hecho de que se encuentren bacilos de Koch en el sudor de individuos tuberculosos (Poncet) y en la orina de tísicos que no tienen lesiones renales (Romanelli y Schiaffier), es una prueba perentoria de la existencia de la bacteriemia tuberculosa.

A propósito de la bacteriemia en los tuberculosos, se han publicado numerosos trabajos en el transcurso de estos últimos años, especialmente por autores alemanes. Rosemberger encuentra bacilos en el 100 % de casos examinados (312), y Kuraschige obtiene una cifra análoga. Este último autor ha obtenido, además, 20 resultados positivos en 34 sujetos aparentemente indemnes, algunos de los cuales presentaron poco tiempo después del examen síntomas tuberculosos evidentes. Dreesen ha obtenido 74 % de resultados positivos en individuos fímicos, y 46,6 % en sujetos clínicamente libres de la infección. Liebermeister obtiene 30 % de resultados positivos en el segundo período de la enfermedad, y 60 % en el tercero. Por lo que respecta a la tuberculosis quirúrgica (t. ósea, renal, etc.), el hallazgo sería positivo en el 45 % de casos; según Bernard, Debré y Baron, la cifra media sería de 11 %. El virus tuberculoso se encuentra en la sangre, ya bajo forma de bastoncitos, ya como granulaciones de Much.

Está en litigio si muchos de los bastoncitos y gránulos encontrados en la sangre son, en realidad, formas del virus tuberculoso, o si son producciones artificiales imputables a las técnicas empleadas (Gobel, Frænkel, Bacmeister). Por lo pronto, es un hecho indiscutible que no siempre están de acuerdo los resultados alcanzados mediante el examen microscópico de la sangre con los logrados mediante la inoculación de ésta a animales sensibles (cobayo). En realidad, si las formaciones bacilares halladas en algunos casos pueden interpretarse como productos artificiales de la preparación, los resultados negativos de la inoculación no pueden considerarse como demostrativos de la ausencia del virus tuberculoso, pues éste puede encontrarse en tan escasa cantidad o ser tan poco virulento, que no logre provocar, a la dosis inyectada, la infección del animal inoculado.

Fuera de la tuberculosis, también se han encontrado los respectivos gérmenes infecciosos en la pneumonía, en la fiebre mediterránea, en la difteria (1,6 % según Roedelius), y sobre todo, en la fiebre tifoidea. Según Coleman y Buxton, el bacilo tífico se encuentra en la sangre en el 93 % de casos, durante el primer septenario de la enfermedad, y disminuye progresivamente a medida que evoluciona el proceso, en tal forma que sólo se encuentran bacterias en el 76 % de enfermos durante la segunda semana, y en el 56 % y 32 % durante los septenarios tercero y cuarto, respectivamente.

Aparte las infecciones citadas anteriormente, también se descubre la existencia de gérmenes en otros estados (gonococia, meningococia, etc.) Excepcionalmente se han encontrado hongos en la sangre, en la esporotricosis gomosa diseminada. Recuérdese lo dicho en páginas anteriores a propósito de la presencia de parásitos superiores en la sangre (filaria, bilharzia).

Al paso que se reserva el nombre de bacteriemia para designar la presencia momentánea de bacterias en la sangre circulante, se acostumbra a catalogar bajo el nombre de **septicemias** aquellos estados infecciosos en los cuales los gérmenes patógenos invaden rápi-

damente la sangre, en cuyo medio viven y se multiplican como en un caldo de cultivo. Los estreptococos, y más raramente el estafilococo, el pneumococo, el bacilo de colon, etc., son los gérmenes que con mayor frecuencia determinan estos estados sépticémicos, en los que no se descubren reacciones locales, predominando en el cuadro clínico los fenómenos de una intoxicación general, traducida por reacción térmica, escalofríos, postración extrema, ansiedad respiratoria, pulso rápido y filiforme, etc. Cuando, aparte los fenómenos generales, la invasión de la sangre se traduce por la aparición de focos diseminados de reacción local, es decir, por abscesos o focos supurativos metastáticos que pueden asentar en todos los órganos posibles, entonces se habla de septicopiemia. El término sepsis criptogenética se reserva para designar aquellos estados sepsticémicos en los que no es posible descubrir la vía de ingreso del virus infeccioso.

Por lo que respecta a los fenómenos reaccionales por parte de los órganos hematopoiéticos, debemos citar la reacción de la médula ósea, que se revela por las modificaciones ya estudiadas del cuadro hemático, y además, la reacción por parte de los ganglios linfáticos y del bazo. En algunas bacteriosis (tifoidea) y protozoosis (kala-azar, paludismo) se demuestra de manera casi constante la existencia de aumento de volumen del bazo, al paso que en otras infecciones, tales como el tifus exantemático, la escarlatina y la sífilis, la intumescencia esplénica se presenta con menor frecuencia y no alcanza, por lo común, el grado que en los casos anteriormente señalados. El incremento de volumen del bazo, demostrable clínicamente en las infecciones humanas, y que es posible reproducir experimentalmente mediante la inoculación de diferentes gérmenes a los animales, está en relación con un aumento hipertrófico de la víscera, aun cuando parece desempeñar cierto papel, por lo menos en algunos casos, la parálisis tóxica de los nervios que animan la musculatura lisa de la cápsula esplénica. En el curso de numerosas infecciones se logra demostrar la presencia de gérmenes patógenos en el bazo (bacilo tífico, leishmanias); y también sabemos que en algunas protozoosis, en el paludismo y en la fiebre recurrente, los virus correspondientes emigran al bazo fuera de los períodos accesionales, para aparecer nuevamente en la sangre en el momento en que sobreviene un nuevo acceso febril.

Los ganglios linfáticos y los restantes órganos linfoides de la economía (amígdalas, anillo linfático de Waldeyer) son muy frecuentemente asiento de fenómenos reaccionales, especialmente en el niño. A partir del punto de entrada de los gérmenes infecciosos, éstos siguen la vía linfática y son detenidos en la primera barrera ganglionar intercalada en el trayecto que recorre el virus. Las formaciones linfoides invadidas son asiento de fenómenos inflamatorios, que se traducen clínicamente por la aparición de infartos ganglionares. Si la infección sigue progresando se comprometen nuevos territorios ganglionares, hasta que, finalmente, los gérmenes terminan por ingresar en el torrente circulatorio general. Estos infartos de los ganglios linfáticos pueden observarse en los simples forúnculos y en

las heridas sépticas del tegumento, como resultado de la penetración del virus en los territorios linfáticos. Ya se habló anteriormente de la progresión de la infección tuberculosa por vía linfática, y ahora debemos recordar las reacciones ganglionares que sobrevienen en la infección sifilítica.

Es sumamente frecuente observar alteraciones **cardio-vasculares** funcionales en el curso de las enfermedades infecciosas, aun cuando en otros casos, también muy numerosos, se observan trastornos relacionados con lesiones infecciosas del órgano cardíaco y de los vasos. El aumento de la frecuencia de los latidos cardíacos es uno de los síntomas de observación más frecuente; en casos más raros se demuestra disminución del número de contracciones cardíacas, esto es, bradicardia. Una bradicardia relativa se obseva especialmente durante todo el curso de la fiebre tifoidea, y más raramente, sólo pocos días antes de sobrevenir la curación (Beddoë). Ocasionalmente se descubren fenómenos de bloqueo cardíaco relacionados con la abolición de las funciones del fascículo de His y del nódulo de Tawara. Por lo demás, sabemos que los venenos bacterianos son capaces de producir inflamaciones del miocardio, miocarditis (en la difteria, tifoidea, malaria, sífilis), y procesos inflamatorios del endocardio y de los repliegues valvulares, esto es, endocarditis (sobre todo, el veneno reumático). Las alteraciones en la fuerza y en el ritmo de las contracciones, así como el cuadro del agotamiento cardíaco, pueden observarse a título de manifestaciones sintomáticas de lesiones cardíacas de naturaleza infecciosa.

Hace ya años que Rolly demostró la acción nociva que sobre el corazón aislado ejerce la toxina diftérica. La toxina del bacilo de Achalme, productor del reumatismo (?), ejerce influencia perniciosa sobre el funcionamiento del corazón aislado del conejo, traducida por disminución en la energía de las contracciones (Savini). Björksten ha logrado provocar miocarditis en el conejo y en el cobayo inyectados con cultivos virulentos de diferentes bacterias (pneumococo, b. de Eberth, colibacilo); y por otra parte, también son conocidos los fenómenos de endocarditis experimental obtenidos mediante la inoculación de diferentes gérmenes a los animales (Saltykow y otros).

Los fenómenos de bloqueo cardíaco que a veces se observan en la convalecencia de la difteria, serían debidos a lesiones de los restos embrionarios que gobiernan la actividad del corazón (véase el capítulo correspondiente de este Manual). Como en algunos de estos casos no se logra demostrar la existencia de lesiones anatómicas del aparato en cuestión, supone Rohmer que se trata de simples lesiones funcionales. En un caso de bloqueo cardíaco de origen diftérico, hallaron Cowan, Fleming y Kennedy una inflamación aguda del tubérculo y del manojo atrio-ventricular.

Por lo que atañe al comportamiento de los vasos en las enfermedades infecciosas, debe señalarse, en primer término, la posibilidad de que sobrevengan procesos inflamatorios de las paredes vasculares, v. gr., de la aorta. La degeneración de las paredes de los pequeños vasos, degeneración que puede conducir a la perforación de los mismos, y consiguientemente a la salida de sangre, es un fenómeno que se observa especialmente en las llamadas formas hemorrágicas de las fiebres eruptivas. Se trata en estos casos de la acción de venenos capilares producidos por los respectivos

virus. Según Bordet y Gengou, la endotoxina del bacilo de la coqueluche actúa especialmente sobre el endotelio vascular.

Deben citarse también en este lugar las reacciones vaso-motoras observadas en las infecciones. Los vasos de la piel están generalmente dilatados, lo que se descubre por el color encendido del tegumento, sobre todo, a nivel del rostro; pero en otros casos se encuentran contraídos los vasos periféricos, como acontece durante el escalofrío con que suelen iniciarse muchas infecciones. La sensación de frío que el enfermo experimenta en este estado se atribuye precisamente a la vasoconstricción de la red vascular del tegumento, y se sospecha que los fenómenos musculares que sobrevienen en tales casos (temblor, castañeteo de dientes y contracción de los erectores pili, que da lugar al fenómeno designado con el nombre de «carne de gallina») son reacciones mio-reflejas despertadas por la excitación anémica de las terminaciones nerviosas del tegumento.

Merece especial mención el colapso que a veces sobreviene en el curso de algunas infecciones, en la tifoidea, p. ej., y que Romberg y Pässler atribuyen a fenómenos de vasodilatación en el territorio del esplácnico mayor, dependientes de la parálisis del centro vasomotor bulbar. Estos fenómenos de colapso se traducen por palidez, aceleración y debilidad de las contracciones cardíacas y descenso de la temperatura.

Se ha logrado provocar experimentalmente la totalidad de los síntomas vasculares infecciosos observados en Patología humana. La inyección de diferentes toxinas produce generalmente descenso de la presión arterial, precedida en ocasiones de elevación fugaz del tono vascular. Lawen y Dittler han demostrado que la toxina estafilocócica actúa como vasoconstrictora sobre los vasos aislados y vivos del gato, conejo y rana; y Sprunt y Luetscher han logrado provocar degeneración aguda de las paredes de los grandes vasos (en el ratón) mediante la inoculación de pneumococos vivos y muertos. Por otra parte, Constantini ha demostrado que la inyección del nucleoproteido extraído del bacilo de Eberth provoca la muerte del cobayo, a consecuencia de las hemorragias que sobrevienen.

Entre los **síntomas nerviosos** figuran los dolores de cabeza y los fenómenos de excitación y de depresión psíquica que se presentan en algunas infecciones, fenómenos que deben de ser atribuídos, a lo menos en parte, a la acción de los venenos bacterianos sobre los delicados elementos nerviosos del cerebro. Los trastornos mentales delirantes que se observan algunas veces al iniciarse la tifoidea, son de naturaleza tóxica, y no están relacionados, como se creía, con la elevación de la temperatura corporal (Kraepelin).

En páginas anteriores ya se habló incidentalmente de la afinidad que poseen ciertas toxinas para los elementos del sistema nervioso central y periférico. Los virus de la rabia, de la poliomielitis anterior y de la parálisis de Landry, así como los venenos diftérico y tetánico, poseen especial afinidad para los elementos nerviosos. Pero aparte los trastornos funcionales despertados por la penetración de estos virus (parálisis, convulsiones), se ha demostrado la existencia de lesiones anatómicas de las neuronas, v. gr., alteraciones del aparato fibrilar endocelular en el tétanos (Constantini y Buschi) y en la rabia (Cajal); degeneración de las células motoras de la médula, en la poliomielitis anterior; fenómenos degenerativos de los grumos de

Nissl, en la toxinfección botulínica, la cual muestra especial predilección para los elementos motores bulbo-medulares; y lesiones del sistema nervioso central en la infección experimental del perro y del conejo por el *Trypanosoma Brucei* (Goretti). En cuanto a la toxina diftérica, ya se indicó que se fija de preferencia sobre las fibras nerviosas periféricas, determinando fenómenos neuríticos que conducen a la parálisis de determinados territorios musculares; pero, según Guillain, Laroche y Grigaut, en los sujetos muertos de parálisis diftérica se demuestra que algunas regiones del bulbo contienen substancias tóxicas, que faltan, por lo demás, en individuos muertos por otras causas. Finalmente, debe señalarse también en este lugar que las lesiones de la médula en la tabes dorsal, y las del cerebro en la parálisis general, son debidas al germen sifilítico, el cual ha sido encontrado por Noguchi y por otros investigadores en el sistema nervioso de estos enfermos.

La observación clínica había demostrado la gran frecuencia con que figuraba la sífilis entre los antecedentes de la tabes y de la parálisis general. Sobre este hecho de observación basó Fournier el concepto de la «parasífilis», según el cual se consideraban la tabes y la demencia paralítica como enfermedades parasifilíticas, es decir, como afecciones no estrictamente sifilíticas, aunque en relación causal con la infección de este nombre. Sin embargo, de las investigaciones practicadas recientemente se desprende que tanto la tabes como la parálisis general deben de considerarse como afecciones sifilíticas cuaternarias. Según esto, en la infección sifilítica se distinguen en la actualidad los cuatro períodos siguientes:

Período primario. Correspondiente a la lesión inicial que aparece en el punto de entrada del virus; esta lesión inicial se conoce con el nombre de chancro sifilítico.

Período secundario. Caracterizado por la aparición de lesiones tegumentarias y mucosas (placas mucosas, roseola, etc.)

Período terciario. Formaciones gomosas (gomas sifilíticos, neoplasias inflamatorias), que pueden localizarse en todas las partes del cuerpo.

Período cuaternario. Lesiones tabéticas (tabes dorsal y tabes superior o parálisis general).

Sin embargo, modernamente algunos autores tienden a admitir que existen dos tipos de virus sifilítico: un virus dermotropo, que produce preferentemente lesiones cutáneas y viscerales fuera del sistema nervioso; y un virus neurotropo, que tiene gran afinidad para el sistema neural. El virus procedente de paralíticos generales se caracteriza por producir lesiones primarias de carácter erosivo o papuloso, y no chancroso; por la mayor duración del período de incubación; y porque no inmuniza al conejo para la infección determinada por el virus dermotropo (Marie). Además de estas pruebas experimentales se han aducido otras pruebas de orden clínico, p. ej., el hecho de que sujetos contaminados en una misma fuente caen enfermos de sífilis nerviosa; y el hecho, también demostrado por la experiencia clínica, de que muchos sifilíticos no tratados no caen nunca enfermos con una de las formas de lues nerviosa. Todos estos argumentos, y algunos más que omitimos, han sido refutados por los partidarios de la unidad del virus sifilítico; pero, de cualquier modo, no puede darse por el momento una solución definitiva. La objeción más seria que ha podido presentarse contra la dualidad del virus sifilítico, es que la infección con el pretendido virus neurotropo inmuniza contra el virus de la dermosífilis (Sicard), cosa que no debería de ocurrir si se tratase de dos virus diferentes. No obstante, Levaditi y Marie vuelven a insistir en que la variedad dermotropa de *T. pall.* difiere de la variedad neurotropa no sólo por su virulencia, sino porque la primera variedad no inmuniza contra la segunda; además, admiten los autores que la parasífilis es provocada por una variedad diferente de la que produce la sífilis habitual, cutánea, mucosa y visceral.

Las lesiones sistemáticas de los centros nerviosos pueden ser producidas por otros agentes diferentes del de la sífilis. En la infección experimental del perro

por el *Trypanosoma Brucei*, Spielmeyer ha visto sobrevenir degeneración de los cordones posteriores de tipo tabético, y Goretti ha visto sobrevenir en análogas condiciones una verdadera degeneración sistemática de los cordones piramidales.

Las noxas vivas actúan en ocasiones como venenos de la **substancia muscular**, provocando fenómenos degenerativos de la musculatura. La degeneración cérea de los músculos, que se encuentra tanto en niños como en adultos que han sucumbido a causa de diferentes infecciones (tétanos, sepsis del cordón, escarlatina), debe achacarse a la influencia de las toxinas sobre las fibrillas estriadas. Semejantes estados degenerativos, que, según su extensión e intensidad, pueden acarrear debilidad funcional o parálisis de determinados músculos, se localizan de preferencia en algunos territorios musculares, particularmente en los músculos abdominales y en el diafragma. Sin embargo, en otros casos entran en degeneración las masas musculares que se encuentran en la proximidad de las puertas de ingreso del virus infeccioso, como ocurre con la degeneración de los músculos del cuello en la infección escarlatinosa, y con la parálisis precoz del velo del paladar en la difteria.

Por parte del **aparato digestivo** se presenta frecuentemente disminución de la secreción salivar y disminución de la secreción de jugo gástrico; a veces sobrevienen vómitos, dependientes de estados irritativos tóxicos del centro emético bulbar o de los propios nervios sensitivos de la mucosa del estómago. Según investigaciones de Pisenti, la secreción de bilis está disminuída en el perro inficionado. Es bastante frecuente la aparición de síntomas de catarro gástrico.

La disminución de los movimientos intestinales explica en parte el estreñimiento que se presenta en muchos casos, aunque, a la verdad, hay que tener también en cuenta el reposo y el régimen a que están sometidos los enfermos. La diarrea que se presenta en algunas infecciones, sobre todo en el cólera y en la fiebre tifoidea, debe de mirarse como consecuencia de la irritación intestinal provocada por las bacterias y sus venenos. Son precisamente las deyecciones de estos individuos, excreta que contienen gérmenes infecciosos, las que, contaminando en una u otra forma los alimentos y las bebidas, contribuyen, según se ha dicho, a la propagación de la enfermedad. Esta eliminación intestinal de los microbios que han penetrado en el organismo, ha sido demostrada experimentalmente examinando el contenido intestinal de animales inoculados por vía venosa con bacilos tíficos (Chiarolanza), con bacilos tuberculosos (Hess), con el vibrión colérico (Issaeff y Kolle), con la bacteridia carbuncosa (Maffucci y Trambusti) y con otros gérmenes. No obstante, debe tenerse en cuenta que también se eliminan algunas bacterias —por ejemplo, el bacilo tífico (Chiari, Dörr) y el bacilo tuberculoso (Calmette y Guerin)— por las vías biliares y por vía pancreática (Richet, j., Abrami y St. Girons). Ya a los dos minutos de haber inyectado en las venas de los animales cultivos de vibrión colérico, aparecen vibriones en el intestino, arrastrados por la bilis (Mashimo).

Los **disturbios respiratorios** funcionales, así como los fenómenos catarrales de las vías altas, observados frecuentemente en algu-

nas infecciones generales, deben de atribuirse a la influencia de los venenos bacterianos sobre los centros reguladores del ritmo respiratorio y sobre la mucosa del árbol bronquial. Es posible que las toxinas volátiles que se eliminan parcialmente por la mucosa de los bronquios (Charrin), contribuyan a producir y a sostener el estado catarral de ésta.

Los venenos bacterianos son, en general, politropos, y en consecuencia, no se limitan a producir disturbios en los órganos y sistemas estudiados, sino que pueden atacar otras partes de la economía. La observación clínica, de acuerdo en este terreno con los resultados de la Patología experimental, ha demostrado que las noxas infecciosas pueden provocar fenómenos degenerativos del hígado, del riñón, de las glándulas vasculares-sanguíneas, etc., de tal manera que no debe causar extrañeza descubrir en el curso de las infecciones generales síntomas reveladores de una insuficiencia funcional de los órganos en cuestión. La inyección de toxina diftérica a los animales provoca lesiones renales y hepáticas (H. Claude), lesiones de la substancia cromafine de las cápsulas suprarrenales (Abramow) y alteraciones degenerativas de la hipófisis (Creutzfeldt y R. Koch). Hechos análogos pueden observarse en las infecciones espontáneas del hombre.

Por parte del **aparato urinario**, debemos mencionar la aparición de albúmina en la orina, independientemente de toda lesión renal, aunque ocurre en ocasiones que se desarrollan verdaderas lesiones nefríticas o nefróticas productoras de albuminuria. Entre estas nefritis infecciosas figura, en primer término, la glomérulo-nefritis escarlatinosa, que se instala generalmente al principio de la convalecencia, y además, las degeneraciones renales relacionadas con la infección gripal y con otros estados infecciosos (difteria, reumatismo articular agudo, viruela). En ciertos casos, por lo demás poco frecuentes, la infección se localiza preferentemente a nivel del riñón, y entonces, al lado de la fiebre, se demuestran únicamente síntomas renales, tales como presencia de albúmina, de cilindros y de sangre en la orina. A estas formas, descritas sobre todo por Berkenheim, se las designa como nefritis esenciales infecciosas.

Por el riñón se eliminan algunas toxinas y bacterias, entre ellas, el bacilo tífico (Bield y Kraus y otros) y el bacilo tuberculoso (Romanelli y Schiaffier). Lo que se designa con el nombre de bacteriuria en sentido estricto, consiste en que el sujeto elimina grandes cantidades de bacterias con la orina, sin que haya, al mismo tiempo, proceso inflamatorio alguno de las vías urinarias. Según Posner, la frecuencia de la colibaciluria induce a la sospecha de que sea muy frecuente el origen intestinal de esta afección.

La **elevación de temperatura**, la hipertermia, es uno de los fenómenos que con mayor frecuencia se observa en el curso de las infecciones. El incremento de la temperatura corporal llega a su máximo en breve tiempo, al cabo de unas horas, o en un plazo más largo, de días, como ocurre en la fiebre tifoidea. A este período de ascenso o stadium incrementi sigue una fase, de mayor o menor duración, durante la cual se conserva la temperatura próximamente al nivel alcanzado en el período precedente; esta fase, que se de-

signa con el nombre de período de estado, acmé o fastigium, va seguida de descenso de la temperatura (stadium decrementi, defervescencia), el cual se realiza, ya en forma brusca, crítica, como es el caso en la pneumonía fibrinosa, o bien lentamente, en forma lísica, por lísis, como ocurre en el tifus abdominal. Generalmente la fiebre se enciende durante las horas de la tarde (recargo febril, exacerbación), para decrecer un poco en las horas de la mañana (remisión). Cuando la diferencia entre la máxima y mínima térmica diaria no excede de 1° C., decimos que se trata de fiebre contínua; y de fiebre remitente, si las variaciones diurnas de la temperatura sobrepasan la cifra indicada.

Desde el punto de vista clínico tiene mucha importancia el conocimiento de la marcha de la temperatura en las infecciones, asunto que no podemos tratar aquí en detalle a causa de la índole de este libro. Sólo nos limitaremos a señalar en este lugar las estrechas relaciones existentes entre las diversas fases del ciclo evolutivo del parásito del paludismo y la curva térmica intermitente de la infección de este nombre, relaciones que se expresan diciendo que el fastigium de los accesos febriles se presenta coincidiendo con el momento en que los merozoitos quedan en libertad en el plasma. Sin embargo, en el acceso de fiebre intermitente —que se presenta cada 48 o cada 72 horas, según se trate de los parásitos de la terciana o de la cuartana, respectivamente, cuyo ciclo evolutivo dura el tiempo señalado—, la temperatura ya comienza a elevarse en el momento en que toca a su fin el ciclo esquizogónico, y decrece a partir del momento en que los merozoitos que han penetrado en el interior de nuevos glóbulos rojos comienzan a desarrollarse. En la fiebre recurrente, cuyo tipo está representado por la infección provocada por el *Spirochœta Obermeiri,* se presentan accesos febriles de varios días de duración interrumpidos por períodos de apirexia.

Además de las formas dichas de fiebre intermitente palúdica, puede darse el caso de que se desarrollen en el organismo dos generaciones diferentes de un mismo parásito, distanciadas una de otra por un lapso mayor o menor. Si se trata de dos generaciones del parásito de la terciana, cuya diferencia evolutiva sea próximamente de 24 horas, se presentará un acceso febril todos los días (doble terciana), en tal forma que los accesos de los días impares se corresponderán, y lo mismo los de los días pares; en cambio, si se trata de dos generaciones del parásito de la cuartana, cuya diferencia de desarrollo sea próximamente de un día, se presentarán accesos febriles dos días seguidos, separados por un día de apirexia (doble cuartana). En el cuadro adjunto están representadas algunas de las combinaciones posibles:

| DIAS | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10, etc. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Terciana. | F | | F | | F | | F | | F | |
| Doble terciana. | F | f | F | f | F | f | F | f | F | f |
| Terciana duplicada. | Ff | | Ff | | Ff | | Ff | | Ff | |
| Cuartana. | F | | | F | | | F | | | F |
| Doble cuartana. | F | f | | F | f | | F | f | | F |
| Cuartana duplicada. | Ff | | | Ff | | | Ff | | | Ff |

Puede darse también el caso de que estén asociados los parásitos de la terciana y de la cuartana (infección mixta). Sin embargo, no es infrecuente que los accesos febriles no presenten una periodicidad exacta, sino que puede ocurrir que cada acceso estalle horas antes o después de las 24 horas transcurridas desde el primer acceso (en el tipo terciano), en cuyo caso se habla de fiebres anteponente y posponente, respectivamente.

Todavía no está completamente resuelto el problema relativo al mecanismo de la fiebre infecciosa. Por lo pronto, es un hecho, repetidamente comprobado, que la inyección de endo- y exotoxinas a los animales provoca generalmente reacción febril; pero en tanto algunos investigadores consideran la fiebre infecciosa como expresión de disturbios en la regulación térmica provocados por la influencia de los venenos sobre los centros termo-reguladores, y las alteraciones del cambio nutritivo como un fenómeno secundario relacionado con la elevación de temperatura; otros autores se inclinan a considerar la hipertermia infecciosa como un fenómeno secundario relacionado con alteraciones primarias del cambio material, debidas a la influencia de las noxas bacterianas. De experimentos llevados a cabo por Krehl y Soetbeer resulta, en efecto, que el acrecentamiento de los procesos de combustión del cuerpo es debido a la acción directa de las toxinas sobre el organismo, y no a la hipertermia, que representa un fenómeno secundario. Fundándose, por otra parte, en el hecho de que la orina de los febricitantes contiene albumosas, substancias derivadas del desdoblamiento hidrolítico de las albúminas corporales, sostienen Krehl y Matthes un criterio unitario acerca de la etiología de la fiebre, en el sentido de que tanto las fiebres infecciosas como la fiebre aséptica dependen de la acción perturbadora que sobre los centros reguladores del calórico ejercen las albumosas. Apesar de los argumentos aducidos por Krehl y Matthes, no todos los investigadores están conformes con este punto de vista, al que se han dirigido objeciones de importancia.

A propósito de la influencia de la hipertermia sobre el curso de las infecciones, se ha hecho la curiosa observación de que las infecciones experimentales de los animales siguen un curso más benigno cuando se provoca el calentamiento del animal mediante la picadura del cuerpo estriado (Lœwy y Richter). De este y de otros hechos, se ha sacado la conclusión de que la fiebre resulta beneficiosa, a causa, probablemente, de que con la elevación de temperatura disminuye la virulencia de los agentes infecciosos; pero, a la verdad, nosotros debemos preguntarnos si la elevación térmica actúa más bien acrecentando la producción de materiales protectores, de anticuerpos, y acelerando las reacciones entre éstos y los correspondientes antígenos.

Aun cuando la hipertermia sea la regla en las infecciones, también se observa a veces descenso de la temperatura orgánica. Se ha demostrado por vía experimental que la inyección de grandes dosis de toxina provoca hipotermia (la inyección de dosis elevadas de vibrión del cólera determina en pocas horas un descenso enorme de la temperatura, hasta de 10°), en tanto que las dosis débiles producen el fenómeno inverso. La hipotermia puede presentarse en el

período de estado de algunas infecciones (difteria, tifoidea), coincidiendo con el colapso, o mejor, formando parte del cuadro del colapso; pero con mucha mayor frecuencia en el estado preagónico. En las septicemias sobreagudísimas, la elevación térmica, de escasa duración, va seguida de hipotermia.

Debe señalarse, además, la hipotermia que sobreviene inmediatamente de la defervescencia crítica en la pulmonía, que puede llegar a alcanzar cifras muy bajas (34°). Por oposición a lo que ocurre en el colapso, en el cual, al mismo tiempo que desciende la temperatura, aumentan la frecuencia del pulso y de la respiración, se comprueba en estos casos un descenso paralelo de los tres síntomas mencionados. Para más detalles acerca de la etiología y del mecanismo de la hipotermia y de la fiebre, consúltese lo que se dirá más adelante al tratar de la Patología de la economía térmica.

Entre las **alteraciones del cambio material** figura, en primer término, la destrucción anormalmente alta de albúmina, que a veces ya sobreviene poco antes de elevarse la temperatura y que debe de atribuirse verosímilmente a la influencia directa de los venenos bacterianos sobre el protoplasma. El incremento de la eliminación de amoníaco ($NH_3$), señalado ya por Hallevorden y confirmado luego por otros investigadores, debe de interpretarse como una reacción del organismo contra la sobreproducción de materiales ácidos, que se manifiesta porque en estos casos disminuye la tensión del $CO_2$ del aire alveolar del pulmón. Esta sobreproducción de substancias ácidas tradúcese en parte por la eliminación de compuestos acetónicos con la orina (acetona, ácido diacético, y a veces, ácido β-oxibutírico), acetonuria que no depende del ayuno a que están generalmente sometidos estos enfermos, según piensa v. Noorden, pues, por oposición a lo que se observa en la acetonuria del ayuno, la acetonuria febril apenas es influída por la administración de azúcar (Botazzi y Orefici). Debemos citar, finalmente, la retención de cloruros observada en las fiebres infecciosas, y además, la retención de agua.

La retención de Cl sería consecuencia de la retención de agua (Terray), con lo cual se logra mantener el isotomismo de los plasmas. Según Hijmans van den Bergh, la retención clorurada estaría en relación con la mayor eliminación de fosfatos que se observa en estas circunstancias, y según Röhmann, se debería a que las albúminas se hacen más ricas en ClNa. Acerca de la significación de la retención de sal, se ha pretendido que tiene una función protectora. Como el tejido cerebral no fija más que el 80 % de toxina tetánica cuando se añade a la mezcla cerebro + toxina una solución de cloruro sódico al 10 %; y como, de otra parte, las soluciones saladas de esta concentración retardan los cultivos de pneumococo (Gilbert y Carnot), se ha atribuído a la retención clorurada que se observa en las infecciones un papel protector. Sin embargo, el ClNa retenido en el cuerpo no alcanza jamás concentraciones tan elevadas, con lo cual cae por tierra toda la argumentación anterior. Fuera de esto, se ha visto que los animales inoculados con diferentes bacterias sucumben más de prisa, o enferman más gravemente, cuando se les inyecta al mismo tiempo solución salada al 10 por 100.

Tiene cierta importancia diagnóstica el conocimiento de la reacción diazoica de Ehrlich. En la orina de individuos afectos de determinadas infecciones existen productos anormales del cambio material que producen una reacción cromática especial (coloración

roja del líquido y de la espuma que se forma al agitar aquél) cuando se añade a la orina un reactivo compuesto de ácido sulfanílico y nitrito sódico, y se alcaliniza luego con amoníaco. La reacción suele faltar en ciertas infecciones (varicela, meningitis, reumatismo articular agudo), al paso que se presenta con frecuencia en el curso de otros estados (escarlatina, difteria, pneumonía) y, casi constantemente, en el tifus abdominal. Según Geissler y Saher, la substancia que da la reacción diazoica derivaría de los leucocitos destruídos, y según Clemens, el producto en cuestión contendría nitrógeno y azufre en su molécula. Acerca de este punto, Burian sostiene que la reacción es debida a un aumento de las bases de purina contenidas en la orina. Mencionaremos también en este lugar la reacción de Moritz-Weis (color amarillo al tratar 10 c. c. de orina con unas gotas de una solución floja de permanganato potásico), que se presenta, aparte algunos estados no infecciosos, en la tuberculosis avanzada, en la fiebre tifoidea, en la escarlatina, durante los accesos de fiebre intermitente palúdica, etc. Esta reacción sería debida a la alantoina, producto terminal de la regresión de las bases de purina (Pierret y Bardou).

Entre las modificaciones del cambio material sobrevenidas en el curso de las infecciones, figuran los procesos reaccionales que conducen a la formación de «anticuerpos», es decir, de substancias específicas de reacción que se originan siempre que ingresan en el torrente circulatorio materiales extraños a la constitución normal de la economía y que gozan, al mismo tiempo, de propiedades antigénicas. En armonía con este concepto, trataremos aquí el importante capítulo relativo a los

## Antígenos y anticuerpos

El término **antígeno** se emplea para designar todos aquellos cuerpos que, introducidos por una u otra vía en el torrente circulatorio de los animales, dan lugar a la formación de ciertos productos específicos de reacción que se conocen con el nombre de «anticuerpos» o «antisubstancias». Todos los cuerpos de naturaleza albuminoidea capaces de ser asimilados por las células, poseen carácter antigénico; pero también puede ocurrir que substancias que no tienen de por sí carácter antigénico, v. gr., ciertos compuestos químicos sencillos, lo adquieran al entrar en combinación con ciertos complejos albuminoideos del organismo. En cambio, los productos últimos de la disgregación de la albúmina, los ácidos aminados y polipéptidos sencillos, no poseen cualidades antigénicas. Abderhalden y Kämpf, que han experimentado con diferentes polipéptidos, han visto que los más

simples de éstos no producen ningún anticuerpo, al paso que los péptidos de estructura más compleja, por ejemplo, un decapéptido, como la *l*-leucin-octoglicil-glicina, funcionan como verdaderos antígenos.

Las substancias cristaloides no poseen cualidades antigénicas. Hasta qué punto puede hablarse de propiedades antigénicas, es asunto que no está aún completamente esclarecido. Inyectado a los animales almidón, maltosa, sacarosa, lactosa y diferentes exosas (*d*-glucosa, *d*-fructosa, *d*-galactosa), se comprueba un aumento del poder diastásico del suero sanguíneo; la aparición de invertasa se observa a seguida de la inyección de sacarosa, pero no de glucosa (Kumagai). Por otra parte, algunas grasas y lipoides tendrían propiedades antigénicas (Pick y Schwart, Bogomolez), y Much sostiene que ocurre lo mismo con las grasas neutras de las bacterias acidófilas, con la nastina y la tubérculonastina; sin embargo, se ha argüido que la cualidad antigénica depende en estos casos de los productos albuminoideos que impurifican el material inyectado.

A pesar de que algunos autores sostienen que los lipoides pueden actuar como antígenos, esto no ha podido ser comprobado por otros investigadores. Cierto que, según Bergel, la inyección de lecitina hace aumentar el poder lipásico del suero y de los tejidos, pero hasta ahora no han podido obtenerse anticuerpos con la inyección de fosfátidos o de otros materiales lipoides purgados de albúmina (K. Meyer y otros). Tampoco funcionan como antígenos las nucleínas ni sus productos de desdoblamiento, ni tampoco determinadas materias proteicas, como la globina y las protaminas.

Es muy interesante el hecho de que ciertos materiales proteicos que no tienen de por sí función antigénica, la adquieren cuando entran en combinación con otras substancias que poseen aquél carácter. Por ejemplo, ni las protaminas ni la globina funcionan aisladamente como antígenos, pero logran obtenerse los anticuerpos correspondientes cuando se combina la globina con la caseína, o las protaminas con la edestina (Schmidt). No es, por tanto, el carácter coloide de los cuerpos lo que determina su propiedad antigénica, puesto que ni los proteicos mencionados, ni la gelatina, ni los lipoides coloidales, ni los polisacáridos, conducen al organismo a la formación de anticuerpos propiamente dichos. Además, como las proteinas más sencillas, las protaminas, no tienen tampoco cualidades antigénicas, se piensa, en vista de esto, que la propiedad antigénica debe de estar relacionada con la existencia de ciertas agrupaciones contenidas en la molécula de algunos proteicos, precisamente de aquellos para los que se ha demostrado que producen anticuerpos. Hay que advertir que algunos albuminoides, la queratina y la substancia amiloidea, pueden funcionar como antígenos (Krusius).

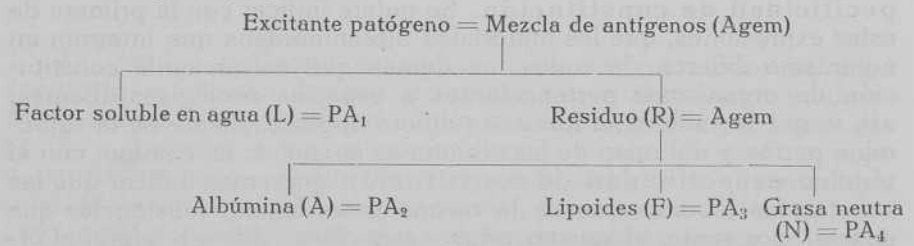
Desde el punto de vista de la composición biológica de las albúminas, se distingue una especificidad de origen y una especificidad de constitución. Se quiere indicar con la primera de estas expresiones, que los materiales albuminoideos que integran un organismo difieren de todos los demás que entran en la constitución de organismos pertenecientes a especies zoológicas difentes; así, v. gr., la «albúmina humana» difiere originariamente de la «albúmina perro» y del resto de las albúminas animales; en cambio, con el término especificidad de constitución queremos indicar que las substancias albuminosas de la misma procedencia, substancias que poseen, por tanto, el mismo origen específico, difieren según el órgano de que entran a formar parte. Según esto, la albúmina de hígado humano difiere de las proteinas muscular, nerviosa, etc., de procedencia humana.

Apelando a alguna de las reacciones biológicas que luego estudiaremos, se ha averiguado que ciertas albúminas no poseen especificidad genética. Esto es lo que ocurre con la albúmina integrante del

cristalino (Uhlenhut). Además, se ha averiguado que puede ser abolida la especificidad genética de una albúmina sometiéndola a la acción de ciertos reactivos, yodándola o nitrándola, en tal forma que las proteinas así modificadas se comportan todas de la misma manera en el curso de las reacciones biológicas, a pesar de su diferente procedencia; en cambio, en otros casos puede abolirse la especificidad de constitución, v. gr., tratando por los álcalis materiales proteicos de un mismo origen. Según se cree, la especificidad genética de la albúmina depende de la disposición de los núcleos cíclicos que entran en la arquitectura de la molécula albuminoidea. Esta deducción se ha sacado en vista de qué los reactivos primeramente citados, que destruyen la especificidad genética, actúan especialmente sobre las agrupaciones cíclicas.

Gracias a las reacciones entre antígenos y anticuerpos se ha logrado determinar el parentesco biológico entre diferentes especies animales (hombre y antropoides, lobo y perro, liebre y conejo; Uhlenhut), y además, hasta se ha pretendido demostrar mediante este medio el valor de la ley biogenética fundamental establecida por Fritz Müller y desarrollada por E. Hæckel. Schepotief ha visto por este medio que los nemertes son más vecinos de los platodos que los anélidos. De otra parte, Schwartz ha demostrado que la introducción de metales (Hg, Pb) en la albúmina bacteriana altera la especificidad de la misma, como puede comprobarse estudiando el poder aglutinante de los sueros específicos. Quizás haya que buscar en hechos de esta índole la causa de las mutaciones de las especies, como una consecuencia de la asimilación, por parte del protoplasma, de nuevos factores químicos diseminados en el medio exterior. Danilewsky ya había expuesto en 1894 que el protoplasma recibe toda nueva substancia bajo forma de «inmixión», y que si la substancia no es absolutamente perniciosa, podría, al cabo de cierto número de generaciones, entrar en la constitución del complejo protoplasmático.

Con sobrada razón sostiene Much que todo antígeno natural está constituído por una mezcla de antígenos, es decir, por un conjunto de antígenos parciales (PA). Según Much, de todo germen patógeno pueden separarse, mediante la acción de los ácidos, dos clases de substancias: unas solubles en el agua (factor L); y otras insolubles en este solvente, y que, en conjunto, constituyen el factor R, del cual pueden separarse a su vez los tres grupos siguientes: albúmina, grasa y lipoides.




Pero aún cuando deba de admitirse que todos los antígenos naturales, entre los que figuran las bacterias en primer término, constituyen una mezcla de antígenos parciales (un Agem, según la terminología abreviada de Much), puesto que en la composición del cuerpo bacteriano entran diferentes clases de albúminas antigénicas, es lo cierto que no sabemos hasta qué punto cabe seguir a Much

cuando incluye entre los partígenos las grasas neutras y los lipoides. Much insiste en que el producto llamado nastina, obtenido del *Streptothrix leproides,* y que considera como una grasa neutra, funciona como antígeno parcial; y que también posee cualidades antigénicas la tubérculo-nastina, substancia que difiere de la lepronastina en que contiene un alcohol de peso molecular muy elevado. Ahora bien; teniendo en cuenta que ambos antígenos grasos no contienen trazas de albúmina, o que contienen a lo sumo cantidades infinitesimales, tan extraordinariamente pequeñas que no pueden ponerse de relieve mediante las pruebas biológicas más sensibles; y si se considera, de otra parte, que es posible poner de manifiesto la presencia de anticuerpos específicos contra el antígeno graso (N), de ahí que Much incluya tanto las grasas como los lipoides en la categoría de antígenos parciales.

A los productos específicos de reacción elaborados por el organismo bajo la estimulación de materiales antigénicos, se les engloba bajo el término genérico de **anticuerpos,** y también se les designa como cuerpos inmunizantes. Al repasar la lista de los anticuerpos conocidos en la actualidad (aglutininas, lisinas, precipitinas, etc.) se plantea el problema de si se trata en realidad de substancias distintas, según el criterio sustentado por la escuela pluralista, o bien si se trata de aspectos reactivos diferentes de una misma substancia, conforme al punto de vista defendido por los unitarios. Según este último criterio, el cuerpo inmunizante específico puede actuar como aglutinante, o como lísico, o como precipitante, etc., en relación con las cualidades físicas del antígeno, sobre todo, con el grado de dispersión de los coloides antigénicos. De todas suertes, sea o no exacto este punto de vista, vamos a tratar ahora de los aspectos reactivos de los cuerpos inmunizantes, comenzando por el estudio de las

## 1. Lisinas (Bacterio-, hemo- y citolisinas)

El descubrimiento realizado por Pfeiffer (1894), de que los bacilos coléricos introducidos en la cavidad peritoneal de animales inmunizados experimentan un proceso de disgregación, ha sido el punto de partida de la doctrina de los anticuerpos lísicos. La substancia productora de estos fenómenos de disgregación o disolución de los cuerpos bacilares, ha sido designada por Pfeiffer con el nombre de «substancia bactericida específica», y según la moderna terminología, con el de **bacteriolisina** o anticuerpo bacteriolítico (etimológicamente, substancia disolvente de bacterias). Uno de los más importantes caracteres de estos productos de reacción del organismo, es el de ser específicos, en el sentido de que el suero del animal inmunizado contra el virus colérico disuelve solamente las bacterias del cólera, pero no las bacterias pertenecientes a otra especie distinta, v. gr., el bacilo tífico; en cambio, las bacteriolisinas antitíficas que se producen en el curso de la inmunización contra el ba-

cilo de Eberth disuelven el antígeno correspondiente, esto es, los cuerpos bacilares tíficos, pero no actúan sobre el germen del cólera, ni sobre otras bacterias específicamente distintas. El fenómeno de la disgregación y disolución de las bacterias se realiza también in vitro, cuando se ponen en contacto el antígeno y el suero del animal inmunizado, suero que contiene, según queda dicho, los anticuerpos disolventes específicos.

Mediante un detenido análisis del proceso bacteriolítico, Bordet ha puesto de relieve que la acción disolvente sobre los cuerpos bacilares es función de dos substancias diferentes: de una substancia específica que resiste al calentamiento a 55° C y que corresponde a la substancia bacteriolítica o bacteriolisina; y de un producto no específico existente en todo suero fresco normal, que pierde su actividad cuando se lecalienta a 55° C por espacio de media hora. Todo suero inmune que ha perdido su actividad bacteriolítica por calentamiento a 60°, la recupera cuando se le adicionan pequeñas cantidades de suero fresco procedente de un animal no inmunizado. A la substancia termosensible no específica se la designa con el nombre de **alexina o complemento.**

Según lo dicho, todo factor bacteriolítico está integrado por los tres factores siguientes:

| Bacteria | + | Bacteriolisina | + | Complemento, |
|---|---|---|---|---|
| Antígeno | | Anticuerpo. Producto específico de reacción del organismo | | Substancia no específica |

pero el proceso de disolución de las bacterias no se realizará cuando falte cualesquiera de los dos últimos integrantes del sistema, es decir, cuando se pongan en contacto los cuerpos bacilares con el correspondiente inmunsuero exento de complemento:

Bacteria + Substancia bacteriolítica;

o cuando se mezcle el antígeno con un suero normal que contenga alexina, pero que esté desprovisto de anticuerpos:

Bacteria + Complemento.

Si se inyecta a un animal glóbulos rojos procedentes de otro animal de distinta especie —v. gr., hematíes de vaca al conejo—, el organismo inyectado reacciona elaborando un anticuerpo específico capaz de disolver los glóbulos rojos de igual procedencia que los utilizados para la inyección. En el ejemplo citado, el suero de conejo disolverá los eritrocitos de vaca. Al igual que los sueros bacteriolíticos, los sueros hemolíticos pierden su actividad cuando se les calienta a 55°, a causa de la destrucción del complemento; pero recobran la capacidad disolvente tan pronto se les adiciona cierta cantidad de suero fresco normal. La substancia hemolítica está representada en este caso por un anticuerpo termo-resistente que se designa con el nombre de **hemolisina.** El sistema hemolítico, al cual son aplicables las mismas observaciones expuestas anteriormente a propósito del sistema bacteriolítico, consta de los tres factores siguientes:

Glóbulos rojos + Hemolisina + Complemento.
Antígeno Anticuerpo Alexina

La disolución de los corpúsculos rojos se reconoce porque dejan difundir su hemoglobina, con lo cual el líquido en cuyo seno se produce la reacción se tiñe de color rojo más o menos intenso, según sea mayor o menor la actividad del proceso hemolítico.

Los anticuerpos obtenidos mediante inyección de glóbulos rojos de una especie animal a un organismo de especie diferente, llevan el nombre de héterolisinas. Sin embargo, también resulta posible obtener substancias hemolíticas inyectando a un animal hematíes procedentes de otro individuo de la misma especie, verbigracia, inyectando a una cabra glóbulos rojos de otra cabra. Además de estas isolisinas (Ehrlich y Morgenroth), en algunos casos se han logrado preparar autolisinas, inyectando a un animal sus propios glóbulos rojos acabados de extraer (Hulont y Ramond). La inyección de elementos celulares (espermios, células hepáticas, renales, etc.) va seguida de la formación de las correspondientes **citolisinas** o citotoxinas.

Debe hacerse notar que cuando se explora la actividad hemolítica de las isolisinas se observa que, al paso que se muestran muy activas para los hematíes de ciertos individuos, son poco activas o totalmente inactivas para los eritrocitos de otros. Según algunos autores (Guillaire y Guy Laroche), cuando, a consecuencia de una hemorragia de los centros nerviosos, pasa sangre al líquido céfalo-raquídeo, se engendran anticuerpos hemolíticos, es decir, autohemolisinas.

Entre las substancias citolíticas figuran, además de las hemolisinas, multitud de citotoxinas obtenidas mediante la inyección a un animal de células procedentes de una especie zoológica diferente. En presencia del complemento, el suero del animal preparado en esta forma adquiere la propiedad de disolver in vitro el correspondiente antígeno (sistema citolítico). Delezzenne, Metschnikoff, Leschke y otros, han preparado sueros leucotóxicos (leucolísicos) mediante inyección de glóbulos blancos. Se conocen además: la espermotoxina (Landsteiner, London, Moxter); la tricholisina, producto citotóxico para las células vibrátiles de la tráquea de los bóvidos y de otros animales (v. Dungern); la neurotoxina (Delezzenne y otros); la tireotoxina (Mankowsky); la nefrolisina (Ascoli y Figari); las hépato-, páncreo- y gastrotoxinas, etc. Algunos investigadores han logrado preparar **autocitotoxinas** inyectando a un animal sus propios elementos celulares.

Poniendo en contacto durante algún tiempo glóbulos rojos + suero hemolítico inactivado por el calor, libre, por tanto, de complemento, no se produce hemolisis; pero se comprueba, en cambio, que los glóbulos se unen a la hemolisina, como lo demuestra el hecho de que los glóbulos centrifugados y lavados con suero fisiológico se disuelven tan pronto se les añade suero normal provisto de actividad complementaria. Además, el suero hemolítico que ha estado en contacto con los glóbulos rojos no recupera luego su capacidad disolvente a pesar de que se le añada complemento (Ehrlich y Morgenroth). Análogo fenómeno se observa cuando, en lugar de operar con hematíes y las hemolisinas correspondientes, se opera con cuerpos bacterianos y con anticuerpos bacteriolíticos específicos.

La fijación de los anticuerpos lísicos por los antígenos correspondientes, es un hecho de demostración fácil. Según Ehrlich, se

trataría de una reacción de orden químico, de una verdadera combinación entre el antígeno y el anticuerpo, al paso que, según Bordet, se explicarían estos hechos por simples fenómenos físicos de adsorción. No obstante, según Morgenroth y Rosentahl, la combinación eritrocito + hemolisina no es absolutamente estable, por cuanto los eritrocitos sensibilizados, es decir, cargados de substancia hemolítica, y luego lavados, ceden una parte de la hemolisina.

Se admite que en la constitución de los anticuerpos citolíticos entran dos agrupaciones moleculares de función diferente: un grupo mediante el cual el anticuerpo se une a la célula (bacteria, hematíe, etc.), y que, por esta razón, se designa con el término de agrupación citófila; y otro grupo mediante el cual se une al complemento, y que lleva el nombre de agrupación complementófila. Como, según lo dicho, los anticuerpos bacterio-y hemolíticos se unen por uno de sus polos con el elemento antigénico, y con el complemento por el otro, de ahí que se acostumbre a designar estos anticuerpos con el término genérico de amboceptores lísicos. Wechsberg ha dado el nombre de **amboceptoides** a aquellos amboceptores que han perdido una de sus agrupaciones, ya se trate del grupo complementófilo o de la agrupación citófila. Los amboceptoides complementófilos son susceptibles de combinarse al complemento, pero, en cambio, han perdido toda capacidad para fijarse sobre el antígeno, a la inversa de los amboceptoides citófilos.

La opinión sustentada por Ehrlich, de que el complemento se fija a la célula por intermedio del amboceptor, es aceptada por la generalidad de los autores; sin embargo, Bordet supone que el anticuerpo y el complemento se fijan directamente sobre el antígeno. Según Ehrlich, además de los amboceptores, existirían **policeptores** provistos de un grupo citófilo y de varias agrupaciones complementófilas.

En el complemento se distingue un grupo haptóforo, que es el que se combina con la agrupación complementófila del amboceptor; y un grupo zimotóxico, zimóforo, al que se debe la acción disolvente o lísica sobre el antígeno. Cuando se calienta suero fresco normal a la temperatura de 55-60° C, el complemento pierde su actividad, y el suero así preparado lleva el nombre de suero inactivado; sin embargo, el calentamiento del suero a aquella temperatura sólo destruye el grupo zimotóxico del complemento, que es más frágil que el grupo haptóforo. A este complemento así modificado, capaz de unirse, no obstante, al polo complementófilo del amboceptor, le han dado Ehrlich y Morgenroth el nombre de complementoide. Desde el punto de vista biológico, el complemento se parece mucho a las enzimas.

En el cuadro siguiente están reasumidos los principales caracteres y la constitución del amboceptor y del complemento:

| Amboceptor | Complemento |
|---|---|
| Substancia específica contenida en los inmunsueros. | Substancia no específica contenida en todo suero fresco normal. |
| Termoestable; resiste al calentamiento a 55°-60°. | Termofrágil, termolábil; pierde su actividad a 55°-60°. |

### Amboceptor

Consta de dos agrupaciones, una citófila, que se une a la célula-antígeno, y otra complementófila, que se une al complemento.

En contacto con el antígeno se combina directamente con él, formando una combinación firme.

La destrucción de uno de los grupos del amboceptor da lugar a un amboceptoide.

### Complemento

Consta de un grupo haptóforo, por el cual se une al polo complementario del amboceptor, y de un grupo zimotóxico, al que se debe la acción lísica.

El complemento se fija al antígeno por mediación del amboceptor, con el cual se combina.

La destrucción del grupo zimotóxico da lugar a un complementoide.

El complemento pierde su actividad por envejecimiento del suero; también se vuelve inactivo cuando se agita a la temperatura de 37°, o a temperaturas todavía más bajas, p. ej., a 16° (Jacoby y Schultze, Noguchi y Bronfrenner); en este caso, la inactivación sería debida a fenómenos de oxidación (Courmont y Dufour). A temperaturas de 50-52° el complemento se debilita, y se inactiva por completo cuando se calienta a 55° durante algún tiempo. Según Gramenitzhi, el complemento inactivado por el calor recobra parte de su actividad en plazo relativamente breve. También se altera rápidamente el complemento bajo la influencia de la luz solar y de las radiaciones ultravioletas, y bajo la acción de los ácidos y de los álcalis. Gran número de coloides y suspensoides adsorben el complemento; pueden citarse aquí, las lipinas (Wassermann y Citron), el caolin y la gelosa (Bordet y Zuntz), la colesterina y gran número de precipitados minerales.

A partir de los trabajos de Ferrata (1907) se admite que el complemento está constituído, por lo menos, de dos substancias separables: la «pieza media» (Mittelstück) y la «pieza terminal» (Endstück). Si se somete a la diálisis en agua corriente suero fresco, precipita en el dializador una parte de las seroglobulinas; este precipitado, que corresponde al Mittelstück, disuelto en suero fisiológico, no posee actividad complementaria, y tampoco la posee el líquido que sobrenada, en el que permanece en disolución la «pieza terminal»; en cambio, la mezcla de las dos porciones se muestra activa. También se logra la separación de las dos substancias que entran en la composición de la alexina mediante precipitación del suero con agua ligeramente acidulada con ClH. Según Michaelis y Skwirsky, el complemento no entra en combinación cuando se halla en medio ácido (cuando se añade una solución isotónica de fosfatos mono- y disódicos); pero si en estas condiciones se añade un gran exceso de amboceptor, entonces se logra que se combine solamente la «pieza media». Por su parte, Ritz ha visto que el suero inactivado por el veneno de cobra se reactiva cuando se le adiciona suero inactivado por calentamiento (este último conserva el Mittel-, y el primero el Endstück).

| | | |
|---|---|---|
| Glóbulos rojos | Glóbulos rojos | Glóbulos rojos |
| + | + | + |
| Amboceptor Hemolítico | Amboceptor hemolítico | Amboceptor hemolítico |
| + | + | + |
| P. media del complemento | Pieza terminal | Mittelstück |
| | | + |
| | | Endstück |
| Falta de hemolisis | Ausencia de hemolisis | Hemolisis |

Se logra un complemento activo cuando se mezcla la «pieza media» de ciertos sueros con la «pieza terminal» de sueros procedentes de animales de diferente especie; así, v. gr., se muestran activas las mezclas Mittel de cobayo + End. de puerco, M. de cerdo + E. de cobayo; en cambio, no se unen el M. y el E. de conejo con el E. y el M. de cerdo (Vanlooveren). También se unen, conforme demostró Oliver en mi Laboratorio, la «pieza media» del suero humano y la «pieza terminal» del cerdito de Indias, y con menos facilidad el End. de hombre y el Mittel de

cobayo. La «pieza media» correspondería al grupo haptóforo, y la «pieza terminal», al grupo toxóforo.

En tanto la mayoría de los autores admiten la unidad del complemento, Ehrlich y Morgenroth admiten la pluralidad de complementos.

Además de las substancias hemolíticas acabadas de estudiar, mencionaremos la existencia de los llamados **amboceptores normales** del suero.

El suero normal de muchos animales posee la propiedad de disolver los glóbulos rojos de otros animales de diferente especie; así, el suero de perro disuelve los eritrocitos del conejo de Indias; el suero humano, los hematíes de buey, conejo, cobayo y carnero. La acción hemolítica de estos sueros está relacionada con la presencia de héterolisinas normales, que, sin embargo, difieren de los amboceptores hemolíticos anteriormente estudiados. Según Kelling, el suero de individuos cancerosos contiene una héterolisina para los glóbulos rojos de pollo; y según trabajos de Kostrewski, las héterolisinas normales del suero humano para los eritrocitos de diferentes especies (buey, cobayo, etc.) faltan total o parcialmente en gran número de enfermedanes, sin que pueda descubrirse, no obstante, relación alguna precisa ente el déficit de estos amboceptores normales y la naturaleza de los estados patológicos. En los individuos cancerosos se demostraría con mucha frecuencia la existencia de isolisinas normales (Elsberg), es decir, de productos capaces de disolver los eritrocitos procedentes de otros individuos; sin embargo, según Moss, estas isolisinas ya se encuentran en el 25 por 100 de sujetos sanos.

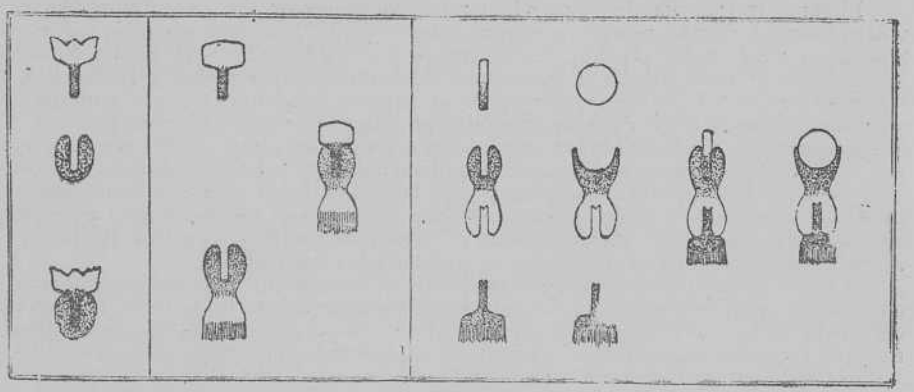


Fig. 26

Esquema representativo de los principales sistemas antígeno-anticuerpos.

A la izquierda (de arriba abajo): Toxina-antígeno. Antitoxina-anticuerpo. Combinación toxina + antitoxina. En el centro: Antígeno bacteriano o celular. Combinación Antígeno + Anticuerpo (aglutinina). Aglutinina libre, con su grupo antigenófilo y su grupo aglutinóforo.
A la derecha: Dos antígenos: bacteriano y globular. Los dos amboceptores específicos, con sus dos grupos antigenófilo y complementófilo. Complemento con sus dos piezas. En la parte extrema de la derecha está representada la combinación de los tres factores de los sistemas hemo- y bacteriolíticos.

Modernamente se concede gran importancia a la investigación de isoaglutininas e isolisinas para los glóbulos rojos humanos.

Esta investigación es necesario practicarla siempre que se trate de llevar a cabo la transfusión de sangre, en cuyo caso el peligro está en que los glóbulos rojos del donador se aglutinen y disuelvan en el torrente circulatorio del que los recibe, determinando graves fenómenos tóxico-mecánicos, a causa de la formación de trombos globulares y de la liberación de albúminas o de productos de descomposición de éstas, procedentes del estroma de los glóbulos hemolizados. Moss, y con él otros autores, establecieron la existencia de cuatro grupos sanguíneos en la especie humana. De estos grupos, el primero se define como receptor universal, puesto que puede recibir la sangre de todos los otros grupos, incluso de su mismo grupo; y el cuarto, como donador universal, puesto que puede dar su sangre a los restantes grupos, incluso a individuos pertenecientes al grupo IV. Los fenómenos de interaglutinación están representados en el siguiente cuadro de Moss, en el cual el signo + indica que hay aglutinación, y el signo O que no son aglutinados los hematíes.

| | | SUERO | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | I | II | III | IV |
| Glóbulos | I | O | + | + | + |
| | II | O | O | + | + |
| | III | O | + | O | + |
| | IV | O | O | O | O |

La transfusión sólo podrá realizarse sin peligro cuando los glóbulos del donador no sean aglutinados y hemolizados por el suero del receptor. Sólo los individuos que pertenecen al grupo I pueden recibir impunemente la sangre de cualquier persona, y sólo los sujetos del grupo IV pueden dar, sin riesgo alguno para el receptor, su sangre a cualquier individuo, pues sus glóbulos no son aglutinados por ningún suero; en cambio, los sujetos del grupo II sólo pueden recibir sangre de personas del mismo grupo o del grupo IV, pero no de los otros dos grupos. Como la sangre perteneciente a parientes próximos (hermanos, primos) puede pertenecer a distintos grupos, de ahí que no baste la noción de parentesco íntimo para proceder a la transfusión parental, sin que antes se determine el grupo a que corresponden las sangres de donador y receptor. Además, caso de que haya de repetirse la transfusión, debe de tenerse en cuenta que después de una o más transfusiones con sangre del mismo donador, pueden formarse en el organismo receptor isoaglutininas e isohemolisinas contra los hematíes del donador (Astrowe y otros). Por último, en lo tocante a la distribución de los hombres en cada uno de los

grupos establecidos por Moss, da este autor las siguientes cifras: para el grupo I, 5; para el II, 40; para el III, 10; y para el IV grupo, 45 por ciento.

Los cuatro grupos sanguíneos a que acabamos de referirnos corresponden a los grupos O, A, B y AB de la terminología de Jansky, aceptada actualmente por la mayoría de los autores. Recuérdese que, según lo dicho, el fenómeno de aglutinación resulta de la presencia de un aglutinógeno contenido en la célula y de una aglutinina específica contenida en el suero. Los hematíes del grupo O no contienen aglutinógeno alguno, y los de cada uno de los restantes grupos poseen los aglutinógenos A, B y AB. En presencia de las aglutininas específicas correspondientes, $\alpha$, $\beta$, se conglutinan los hematíes; pero del hecho que en la sangre del mismo sujeto no se aglutinen los hematíes, se deduce que, en una sangre del grupo A, p. ej. (es decir, cuyos hematíes contienen el aglutinógeno A), su suero contiene la aglutinina $\beta$, que no reacciona con el aglutinógeno A. Por tanto, los hematíes del grupo A serán aglutinados en presencia de un suero de otro sujeto que contenga la substancia aglutinante $\alpha$

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sangre del grupo | O | Hematíes sin | aglutinógeno | — | Suero con aglutininas $\alpha$ y $\beta$ |
| » » » | A | » | con aglutinógeno | A | — | Suero $\beta$ |
| » » » | B | » | con aglutinógeno | B | — | Suero $\alpha$ |
| » » » | AB | » | con aglutinógenos | AB | — | Suero exento de $\alpha$ y $\beta$ |

De esto se deduce que los hematíes del grupo O no son aglutinados por el suero de ninguno de los otros grupos, y en cambio, el suero, que contiene las aglutininas $\alpha$ y $\beta$, aglutina los hematíes pertenecientes a los otros grupos sanguíneos. Los hematíes del grupo AB son aglutinados por los sueros de los otros tres grupos, que contienen aglutininas $\beta$ (grupo A), $\alpha$ (grupo B) y $\alpha\beta$ (grupo O); y el suero de este grupo, exento de aglutininas, no aglutina los eritrocitos de ninguno de los otros grupos. Una ojeada al cuadro anterior es suficiente para darse cuenta de todas las posibilidades y para hacerse cargo de la correspondencia entre la terminología de Moss y la de Jansky.

Al lado de las substancias hemolíticas normales debemos citar la presencia de bacteriolisinas normales en el suero sanguíneo, a las que debe éste su potencia bactericida natural.

En el suero de animales normales existen substancias bacteriolíticas más o menos activas contra las bacterias. Mediante la numeración de las bacterias, Buchner ha visto que éstas van disminuyendo a medida que aumenta el tiempo de contacto con el suero. El calentamiento del suero a 55° por espacio de una hora destruye su capacidad bacteriolítica, y al final de la experiencia se comprueba que las bacterias, lejos de disminuir, han aumentado.

Los amboceptores hemolíticos que se obtienen inyectando a un animal glóbulos rojos procedentes de otra especie diferente, se conocen con el nombre de hemolisinas isogenéticas, para diferenciarlas de las substancias hemolíticas que se originan mediante la inyección de diferentes materiales orgánicos, designadas con el nombre de **hemolisinas heterogenéticas** (Friedberger y Schiff). Forsmann observó por primera vez que se producían substancias hemolíticas para los glóbulos rojos de oveja inyectando al conejo substancia renal de cobayo; también se producen hemolisinas heterólogas inyectando suero de conejo de Indias (Orudschiew), orina de caballo (Doerr y Pick) y carcinoma de rata (Morgenroth). Según Forsmann, las hemotoxinas obtenidas en estas condiciones no son idénticas a las hemolisinas isogenéticas.

Acerca de la naturaleza química de los amboceptores y del complemento, se sospecha que son de carácter albuminoideo. Sin embargo, el estudio de los **sistemas hemolíticos artificiales** ha puesto en claro multitud de puntos referentes al comportamiento de algunos cuerpos de composición química relativamente sencilla y que funcionan de manera análoga a los amboceptores y al complemento.

La mezcla ácido oleico + suero de cerdo provoca hemolisis completa e instantánea de los eritrocitos de cerdo; en cambio, el suero sólo es inactivo, y el ácido oleico obra lentamente (Liebermann). Noguchi ha visto, además, que la solución de jabón se comporta de manera análoga al complemento cuando se añade a una mezcla de glóbulos rojos y amboceptor hemolítico. Entre el complemento artificial (jabón oleico) y el complemento natural de los sueros hay los siguientes puntos de contacto:

1. El complemento artificial, como el natural, pierde actividad por envejecimiento.
2. El complemento artificial es inactivado por calentamiento a 56° (se formaría una combinación inactiva con la albúmina, según Liebermann).
3. El jabón oleico es inactivo a bajas temperaturas, y es también inactivado por la presencia de substancias fotodinámicas.
4. Los ácidos, los álcalis y las sales obran sobre el complemento artificial de la misma manera que sobre la alexina natural (Noguchi).

De estas analogías no se deduce que sean idénticos el complemento artificial y el complemento natural, el cual sería de naturaleza albuminoidea (Kurt-Meyer y otros).

A los dos sistemas citados:

Glóbulos rojos + Acido oleico + Suero de cerdo; y
Glóbulos rojos + Amboceptor hemolítico + Jabón oleico,

debe añadirse, entre otros, el siguiente:

Glóbulos rojos + Saponina + Taurocolato sódico,

en el cual el amboceptor y el complemento están representados por dos substancias definidas.

La combinación de los factores que integran un sistema hemolítico o bacteriolítico es influída por diferentes agentes físicos y químicos, tales como la temperatura, la concentración molecular, la composición salina del medio, etc. También influye en el resultado final de la reacción la masa en que entra cada uno de los factores del sistema, y en este sentido merece señalarse el hecho de que las reacciones lísicas requieren un óptimo de amboceptor, traspasado el cual disminuye la intensidad de la lísis. Cuando se mezclan dosis fijas de bacterias y de complemento con dosis progresivamente crecientes del correspondiente inmunsuero, se observa que la acción bacteriolítica es menos intensa en los tubos que contienen un exceso de amboceptor (Neisser y Wechsberg). Se observa un fenómeno análogo cuando se opera con un sistema hemolítico (Arrhenius).

El fenómeno, aparentemente paradójico, de Neisser-Wechsberg-Arrhenius se explica si se considera que el exceso de amboceptor fija parte del complemento, según se expone en el esquema siguiente:

R + A + K
R + A + K
R + A + K

R + A + K
R + A + K
R + A
A + K

En el primer caso, se obtiene hemolisis total: los tres elementos (R) son disueltos; en cambio, en el segundo caso se observa el fenómeno de la hemolisis incompleta, debido a un exceso de amboceptor (A); el elemento R permanece sin disolver, porque el complemento (K), necesario para completar el sistema, ha sido fijado por el amboceptor en exceso A.

La cuestión de sí en la hemolisis parcial se disuelve tan sólo una fracción de la totalidad de los glóbulos empleados en la reacción, precisamente los glóbulos más frágiles, o si todos ellos pierden algo de su hemoglobina, se ha resuelto en el sentido de que sólo se destruye parte de los glóbulos, cabalmente los menos resistentes a las influencias hemolíticas. Esto puede demostrarse muy fácilmente procediendo a la numeración de los glóbulos rojos, tal como se practica para la investigación de la resistencia globular a las soluciones salinas hipotónicas. De todas suertes, lo esencial en el proceso de la hemolisis es la alteración del estroma, el cual absorbe el amboceptor y la alexina, y una tal alteración del estroma permite que difunda la hemoglobina aún en medio isotónico (Bordet). Bergel emitió recientemente la hipótesis de que el amboceptor hemolítico corresponde al zimógeno de una lipasa, que se transforma en fermento activo en presencia del complemento, con lo cual es destruída la membrana lipoide de los hematíes, difundiéndose entonces la hemoglobina.

En contra la opinión de la escuela de Ehrlich, que sostiene que el complemento se puede unir al amboceptor hemolítico, admite Bordet que los dos cuerpos citados no se unen sino en presencia del antígeno correspondiente, de lo que deduce que el amboceptor no tiene grupo complementófilo alguno. Bordet también ha visto que una misma cantidad de complemento (alexina) es capaz de hemolisar muchos más glóbulos sensibilizados, es decir, cargados de amboceptor, cuando éstos se introducen de una sola vez, que no cuando se van añadiendo en dosis fraccionadas. O en otros términos: si a una dosis $n$ de complemento se añade de un solo golpe una dosis $n'$ de glóbulos sensibilizados, la hemolisis es más intensa que si a la dosis $n$ de alexina se añaden, por ejemplo, $\frac{n'}{5}$ de glóbulos, y luego, sucesivamente, otras dosis $\frac{n'}{5}$ hasta completar la cantidad total $n'$. Dentro de la teoría de la adsorción, Bordet compara este fenómeno a lo que ocurre cuando se sumergen sucesivamente en una solución de azul de metileno hojuelas de papel chupón, pues lo que ocurre entonces es que las primeras hojas se tiñen de color azul más intenso que las últimas, hasta casi agotar el colorante.

Debemos estudiar ahora el importante fenómeno de la **desviación del complemento** (Bordet y Gengou), sobre el cual se basan multitud de reacciones de aplicación diagnóstica, y en primer término, la conocida reacción de Wassermann para el diagnóstico de la sífilis.

Cuando se ponen en contacto los productos integrantes de un sistema bacteriolítico, el complemento es fijado por la combinación antígeno + anticuerpo, combinándose con el grupo complementófilo de éste. Si ahora, pasado el tiempo necesario para que la mencionada combinación se realice, se añade al líquido en cuyo seno se ha realizado el proceso, glóbulos rojos de una especie animal cualesquiera + amboceptor hemolítico específico, no habrá, como es natural, hemolisis, a causa de la ausencia de complemento libre, el cual ha sido fijado en el primer sistema. En estas condiciones, el complemento desviado por el sistema bacteriolítico no se disocia de la combinación que ha contraído con el amboceptor, y por tanto, no puede ya contraer ninguna combinación con los elementos del segundo sistema.

| **Sistema bacteriolítico.** | | **Sistema hemolítico.** |
|---|---|---|
| Antígeno (Bacteria, A) | | Antígeno (glóbulos rojos) |
| + | | + |
| Amboceptor (Bacteriolisina, B) | + | Amboceptor hemolítico (Hemolisina) |
| + | | |
| Complemento (K) | | |
| ABK = Bacteriolisis | | Ausencia de hemolisis. Desviación |

Se comprende, por lo tanto, que siempre que se trate de indagar si el suero de un sujeto contiene amboceptores específicos para determinadas bacterias, no habrá más que ponerlo en presencia del antígeno correspondiente y del complemento. Para averiguar ahora si ha habido o no desviación del complemento, no resta más que añadir al sistema anterior un sistema hemolítico, es decir, glóbulos rojos + hemolisina específica. Si el suero examinado contiene los amboceptores bacteriolíticos buscados, el complemento se fijará en este primer sistema y no habrá, por tanto, hemolisis; por el contrario, si el suero está virgen de anticuerpos bacteriolíticos, el complemento se fijará sobre el segundo sistema, y en consecuencia, se disolverán los hematíes, con lo cual el líquido se coloreará en rojo. Hablaremos, pues, de reacciones de desviación negativa y positiva, respectivamente, según se produzca o no la disolución de los hematíes, según haya o no hemolisis. Sin embargo, ocurre en ocasiones que, a causa de la pobreza del suero en amboceptor bacteriolítico, no es desviado todo el complemento, quedando libre una fracción del mismo, en cuyo caso se produce tan sólo disolución parcial de los glóbulos rojos, es decir, hemolisis parcial o incompleta.

Para llevar a cabo estas pruebas diagnósticas se emplea como antígeno cultivos de bacterias, o bien productos extraídos del cuerpo parasitario. En la reacción de Wassermann para el reconocimiento de la sífilis se utiliza comunmente como producto antigénico un extracto alcohólico de hígado de heredo-sifilítico, rico en treponemas. Los materiales necesarios para la práctica de estas reacciones son:

Para el primer sistema:

1. Antígeno. Si se trata de la investigación de la sífilis se emplea, según queda dicho, un extracto alcohólico de hígado de heredo-sifilítico.
2. Suero del individuo objeto del examen. Si el sujeto está inficionado, su suero contendrá amboceptores bacteriolíticos para el germen causante de la infección; en caso contrario, el suero sanguíneo estará exento de bacteriolisinas.
3. Complemento. Se utiliza el suero de conejito de Indias.

Para el segundo sistema:

1. Glóbulos rojos, v. gr., glóbulos rojos de vaca.
2. Amboceptor hemolítico, p. ej., suero de conejo inyectado repetidamente con hematíes de vaca.

| | |
|---|---|
| Antígeno (A)<br>+<br>Suero de enfermo que contiene amboceptor bacteriolítico (B) + Glóbulos rojos (G)<br>+<br>Hemolisina (H)<br>+<br>Complemento (K) | Antígeno<br>+<br>Suero exento de amboceptor bacteriolítico + Glóbulos rojos<br>+<br>Hemolisina<br>+<br>Complemento |
| ABK = Bacteriolisis + GH: No hay hemolisis | A. (No hay bacteriolisis). GHK: Hemolisis |
| Reacción positiva. Desviación | Reacción negativa. Ausencia de desviación |

La reacción de desviaoión se utiliza sobre todo en clínica para el

diagnóstico de la sífilis (Reacción Wassermann). También se utiliza para el diagnóstico de los quistes hidatídicos (Weinberg), empleando como antígeno líquido quístico; y menos frecuentemente, para el de la tuberculosis, utilizando como substancia antigénica la tuberculina de Besredka (Yuman, Kuss, Leredde y Rubinstein). Para esta reacción propuso Wassermann utilizar un antígeno formado por substancia bacilar privada de materias grasas previo tratamiento por tetralina. La prueba de la desviación del complemento se ha utilizado asimismo para la investigación biológica del cáncer (v. Dungern, Halpern, Petridis). En cuanto al diagnóstico de otras infecciones (lepra, pertusis, difteria) mediante la reacción de Bordet y Gengou, es de escasa aplicación en la práctica.

En vista de lo dicho, se comprende que también resultará posible en ciertos casos el descubrimiento de la naturaleza de un antígeno empleando el amboceptor correspondiente. Precisamente se basa sobre esto el método propuesto para investigar el antígeno tuberculoso en la orina, utilizando como amboceptor el suero antituberculoso de Marmoreck. A esta reacción le han dado Debré y Paraf el nombre de reacción de fijación del antígeno.

Los trabajos recientes acerca del mecanismo de la reacción de Wassermann, han proporcionado multitud de datos que abogan en contra de la especificidad de esta reacción diagnóstica. Uno de los argumentos de mayor peso que se han aducido en contra del carácter específico de la reacción de Wassermann, se basa en el hecho de que se puedan emplear como antígenos extractos de órganos normales (de corazón, de hígado, etc.), extractos que no contienen, por consiguiente, ni la más mínima cantidad de productos antigénicos específicos derivados del cuerpo del treponema. Además, se ha visto que el extracto de cultivos puros del agente causal de la sífilis es un «mal antígeno», en comparación del antígeno comunmente empleado, consistente, según se ha dicho, en un extracto alcohólico de hígado de heredo-sifilítico (Nichols y Craig, Kolmer, Willians y Laubaogh). Según Klein y Fraenkel, la fracción activa del antígeno empleado en la reacción de Wassermann estaría representada por lecitina unida a pequeñas cantidades de un cuerpo afín de la yecorina, y además, por colesterina libre.

Parece también definitivamente demostrado que las substancias contenidas en el suero de los sifilíticos y a las que se debe la propiedad de fijar el complemento en presencia del antígeno, no son, en realidad, amboceptores sifilíticos. Como es posible obtener reacciones positivas mediante la simple adición de globulinas a un suero normal, y como sabemos, de otra parte, que hay aumento de globulinas en el suero sifilítico (Friedmann), de ahí que no resulte aventurada la suposición de que la substancia reaccionante del suero no es un componente luético específico —un amboceptor o una toxina sifilítica—, sino un albuminoide globulínico que se halla en exceso. La conclusión que se desprende de estos hechos, así como de otros que omitimos, es que hay que buscar la causa de la reacción de Wassermann en un disturbio del cambio material, disturbio que se produce por modificaciones cuantitativas o por alteraciones físicoquímicas (Satta y Donati) de las globulinas sifilíticas. En esta forma nos explicamos perfectamente el hecho de que se obtengan reacciones positivas en otros estados distintos de la sífilis, en cuyos casos debe de existir también incremento de globulinas (en algunos casos de lepra, de cáncer, de escarlatina). Oliver practicó hace ya tiempo en mi Laboratorio una serie muy instructiva de experimentos acerca de la influencia de las globulinas que precipitan por diálisis, en la marcha de la reacción de Wassermann. Sachs y Klopstock han fijado modernamente la importancia de los lipoides del suero en el mecanismo de la reacción de Wassermann. Han visto que, inyectando al cobayo lipoides antigénicos, se forman anticuerpos lipoides que tienen la propiedad de fijar el complemento en presencia de extractos alcohólicos de órganos, de manera análoga al suero sifilítico, y han observado también que el suero de animales previamente inyectados con suero de cerdo o con una mezcla de extracto de trepone-

mas y extractos de diversos órganos desvía el complemento, lo mismo que el suero de individuos sifilíticos. Según trabajos de Reiner, si el antígeno utilizado para la reacción de Wassermann se deshidrata previamente por adición de soluciones débiles de tanino, adquiere la propiedad de fijar el complemento en presencia de sueros no sifilíticos.

Recientemente utilizó Koopman antígeno tiroideo de perro para descubrir los estados tireotóxicos en el hombre. El autor descubrió que el suero de basedowianos fijaba enérgicamente el complemento en presencia del antígeno preparado con tiroides normal de perro, pero no en presencia de antígenos preparados con otros órganos del mismo animal. La reacción de Freund-Kamirer —basada sobre el hecho de que las células cancerosas son citolizadas por el suero de individuos normales, pero no por el suero de individuos cancerosos— se ha aplicado al diagnóstico de las neoplasias. Según Freund, el poder disolvente, lísico, de la sangre normal sería debido a una substancia exenta de nitrógeno, soluble en éter, y que, por sus propiedades, podría considerarse como un ácido graso. No se trataría, según esto, de citolisinas en sentido estricto.

Ocurre a veces que individuos sifilíticos dan sero-reacción negativa después de un tratamiento específico más o menos enérgico, o hasta sin haber sufrido tratamiento alguno, sin que esto pueda interpretarse como signo seguro de curación de la infección lúica. En estas circunstancias puede reactivarse la reacción inyectando determinadas substancias por vía venosa, particularmente neosalvarsán o preparados solubles de mercurio (Sainz de Aja), de tal manera que la reacción, negativa antes de la inyección de aquellas substancias, se torna positiva a la vuelta de pocos días de practicar las inyecciones. A este fenómeno se le designa como **reactivación** de la reacción de Wassermann. Se ha explicado el hecho admitiendo que la inyección de drogas treponemicidas provoca la destrucción de los agentes parasitarios latentes en el organismo, y que los productos liberados en la destrucción del cuerpo de los treponemas, o los anticuerpos a que dan lugar, son los que actúan fijando el complemento al practicar la nueva reacción. No obstante, como también logra reactivarse la sero-reacción de Wassermann mediante la inyección de substancias que no están dotadas de acción treponemicida, por ejemplo, de proteinas de la leche (Artom, Uddgren y Guszmann), de aolán (Radual) y de otras proteinas no específicas, de ahí que haya de atribuirse la reactivación, según Martelli, no sólo a la destrucción de treponemas, sino también a la activación de los órganos formadores de anticuerpos.

La acción disolvente de las cito- y bacteriolisinas no sólo se realiza in vitro, sino también en el interior del organismo. En el curso de las infecciones espontáneas del hombre y de los animales se forman amboceptores lísicos, que, en unión del complemento que contienen los plasmas, actúan sobre los cuerpos bacterianos, disgregándolos y disolviéndolos. La inyección a los animales de sueros citolíticos preparados inyectando células procedentes de un individuo de la misma especie a otro animal de especie diferente, va seguida, en principio, de la disolución de los correspondientes elementos celulares. Se logra provocar, en efecto, una gran destrucción de glóbulos rojos en el interior del torrente circulatorio cuando se inyecta endovenosamente al conejo una dosis fuerte de amboceptor hemolítico; la destrucción globular se reconoce en este caso por la presencia de

hemoglobina disuelta en el plasma sanguíneo y por la aparición de hemoglobinuria, si la destrucción globular ha sido intensa.

Es interesante conocer la intervención de las autocitolisinas en Patología. Se comprende, desde luego, que en el proceso de degeneración de un órgano puedan pasar a la sangre productos de disgregación del mismo, en cuyo caso se producirán autocitotoxinas, como resultado de esta especie de autoinoculación de antígeno. Litten ya había demostrado (1880), en efecto, que después de la ligadura de una de las arterias renales se producía degeneración turbia del riñón del lado opuesto, y Neffedjew demostró asimismo que bastaba la ligadura de uno de los uréteres para que se produjesen lesiones del riñón del lado contrario. Las lesiones renales que se desarrollan en estas circunstancias o en otras análogas, han sido interpretadas por algunos como efecto de la acción de las nefrolisinas que se originan por el paso de materiales antigénicos procedentes del riñón primitivamente lesionado. Herzen ha visto que inyectando a un animal suero autonefrolítico de otro animal de la misma especie, se producen lesiones renales parecidas a las que se obtienen inyectando suero isonefrolítico.

Operando con cultivos de cartílago y de piel de pollo, Hadda y Rosenthal han visto que el plasma que contiene iso- o inmunohemolisinas para los hematíes de pollo, despliega efectos perniciosos sobre las células cartilaginosas y tegumentarias. Según esto, la acción de las citolisinas no se limita al antígeno celular homólogo, sino que ataca a otros elementos que tienen la misma especificidad genética.

## 2. Fermentos de defensa, fermentos protectores

Somos deudores a Abderhalden y a sus discípulos del conocimiento de los anticuerpos proteolíticos específicos o fermentos protectores (Schutzfermente, Abwehrfermente). Desde el punto de vista de sus propiedades biológicas, los fermentos protectores tienen grandes afinidades con los anticuerpos citolíticos estudiados más arriba, pues, como ellos, son también específicos, pierden su actividad cuando se les calienta a 60° C. y no actúan sino en presencia del complemento. Abderhalden y Grigorescu han demostrado, en efecto, que los sueros proteolíticos pueden ser inactivados por calentamiento, y que los sueros así inactivados recobran sus propiedades lísicas mediante adición de suero fresco normal. Según esto, los fermentos de defensa deben de agruparse en la categoría de los amboceptores (Stephan).

Estos anticuerpos proteolíticos se originan en todos aquellos casos en que ingresan en el torrente circulatorio materiales albuminoideos extraños a la composición del organismo, v. gr., albúminas bacterianas o productos albuminosos de procedencia animal. No obstante, también se producen fermentos de defensa cuando penetran en la corriente sanguínea substancias albuminoideas derivadas de diferentes órganos del cuerpo (hígado, riñón, cerebro), que representan verdaderos materiales extraños a la composición de la san-

gre y que, por esta razón, se designan con el nombre de albúminas hémato-extrañas. Es seguro que en gran número de afecciones que comprometen los más variados órganos de la economía —tiroides, encéfalo, glándulas genitales, etc.— puede demostrarse la existencia de los correspondientes anticuerpos proteolíticos en el suero sanguíneo de los enfermos, lo que se explica si se considera que en estas circunstancias pasan a la circulación materiales albuminoideos procedentes de los órganos enfermos, materiales que están dotados de cualidades antigénicas.

El sistema:

$$\underset{\text{Antígeno}}{\text{Albúmina}} + \underset{\text{Anticuerpo}}{\text{Fermento de defensa}} + \underset{\text{Alexina}}{\text{Complemento}}$$

constituye un sistema proteolítico específico. La acción disolvente del fermento sobre el material albuminoso se traduce por la degradación hidrolítica de la molécula albuminoidea y por la aparición, en el seno del líquido, de los productos provenientes de esta disgregación, productos que están representados por albumosas, peptonas, polipéptidos y ácidos aminados.

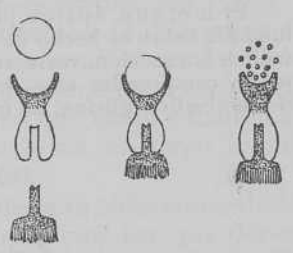


Fig. 27.

Esquema de un sistema proteolítico específico.

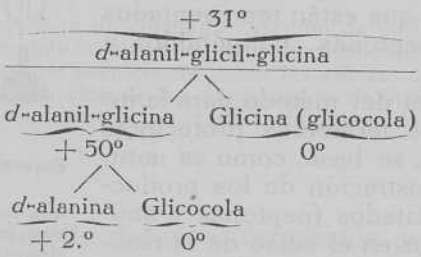
A la izquierda: molécula albuminosa, fermento proteolítico y complemento. En la parte central: los tres factores combinados. A la derecha: disgregación de la molécula de albúmina en moléculas más pequeñas (polipéptidos y aminoácidos).

El fundamento del método para la investigación de los fermentos protectores en un suero dado, se basa, como es natural, sobre la demostración de los productos últimamente citados (peptonas y aminoácidos) formados en el curso de la reacción. De entre los métodos utilizados con este objeto figura, en primer lugar, el método dialítico de Abderhalden. Se comprende, en efecto, que si se introduce en un tubo de diálisis un fragmento de órgano limpio previamente de toda substancia soluble derivada de sus albúminas + suero que contenga el amboceptor proteolítico correspondiente, los materiales proteicos del órgano en cuestión serán desintegrados o digeridos, formándose productos difusibles, entre los que figuran peptonas y ácidos aminados. Estos productos difusibles atraviesan la membrana del dializador y pasan al agua que le circunda, en donde puede llevarse a cabo su demostración mediante la prueba del biuret (peptonas) o por medio de la reacción con la ninhidrina $C_6H_4\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}$, que revela la existencia de ácidos aminados.

| Albúmina renal + Suero que contiene fermentos anti-riñón + Complemento | Albúmina + Suero exento de fermentos de defensa + Complemento |
|---|---|
| Proteolisis. El antígeno es digerido, desdoblándose en productos difusibles; en consecuencia, estos productos pasan al agua que rodea al dializador, en la que se descubren mediante la reacción con la ninhidrina. | Ausencia de proteolisis. No se demuestran en el dializado productos de la digestión de la albúmina. |

La investigación de los fermentos protectores por el método de la diálisis supone precauciones muy rigurosas, sobre las cuales ha insistido Abderhalden repetidamente, y que el lector deberá consultar en los trabajos especiales dedicados a esta cuestión.

El método óptico para la investigación de los fermentos protectores está fundado sobre el hecho de que el poder rotatorio del líquido en cuyo seno se realiza la reacción, varía en el caso de que sea digerida la albúmina. Con el objeto de comprender esto, véase lo que ocurre en el caso de la hidrólisis de la *d*-alanil-glicil-glicina, un tripéptido (Abderhalden):




También se ha propuesto hacer esta demostración dosificando el nitrógeno dialisado (Abderhalden y Fodor), o determinando mediante el método interferométrico la concentración molecular, la cual debe de aumentar en los casos de reacción positiva, a causa de la formación de peptonas (Hirsch). El método histológico (Deetgen) consiste en cortar los trozos de antígeno sometidos a la acción del suero durante algunas horas, y en teñir los trozos con el método de Giemsa: cuando la reacción es positiva, los núcleos celulares apenas se tiñen, y el corte da la impresión de un tejido necrótico.

Más recientemente el mismo Abderhalden ha practicado algunos ensayos con la mezcla suero + antígeno teñido con una disolución amoniacal de carmín, de manera análoga a lo que se hace para explorar la capacidad péptica del jugo gástrico según el método de Grützner. Si el antígeno es digerido, esto es, si en el suero examinado hay fermentos protectores, el líquido se teñirá más o menos intensamente en rojo. Por último, también puede ponerse de relieve la presencia de fermentos protectores, según Abderhalden, poniendo en un tubo de ensayo el suero y fragmentos del material antigénico; caso de reacción positiva, el suero, originariamente límpido, se enturbia, mientras que los sueros que no tienen propiedades digestivas se conservan límpidos.

Partiendo de las consideraciones expuestas más arriba, se comprende la posibilidad de orientar la investigación de los fermentos protectores en el sentido de las aplicaciones diagnósticas. Los primeros trabajos realizados en esta dirección se refieren a la demostración, en el suero de las preñadas, de fermentos de defensa contra la albúmina placentaria, y a la aplicación de este mé-

todo para el reconocimiento serológico del embarazo (Abderhalden). Las células de las vellosidades coriales que ingresan en el torrente circulatorio de la madre, en donde pueden demostrarse por vía microscópica (Veit, Schmorl), se comportan como albúminas hémato-extrañas, y en consecuencia, actúan como estímulos químicos que incitan a la formación de fermentos específicos. La observación demuestra, en efecto, que el suero de las preñadas contiene fermentos proteolíticos que atacan la albúmina placentaria, y que estos fermentos aparecen ya a los ocho días de la fecundación, para desaparecer dos o tres semanas después del parto.

Se comprende también que en todos los casos en que ingresen en la sangre albúminas extrañas a su composición, podrán demostrarse en el suero los correspondientes fermentos de defensa. El ingreso de albúminas sómato-extrañas, tal como ocurre en las enfermedades infecciosas y en algunas afecciones parasitarias, así como la penetración de materiales albuminosos procedentes de diferentes órganos del propio cuerpo, como acontece en multitud de enfermedades que luego enumeraremos, determinan la formación de específicos fermentos de defensa. Debe retenerse que estas substancias de reacción se eliminan parcialmente por la orina, en cuyo líquido pueden demostrarse (Kafka, Iamison, Warfield).

Los fermentos protectores son verosímilmente diferentes de los otros anticuerpos, y en particular, de las lisinas, con las que tienen, sin embargo, multitud de puntos de contacto. Según Pearce y Williams, los fermentos de defensa pueden demostrarse en el suero de conejo inyectado con substancia renal en una época en que todavía no posee el suero propiedades citolíticas. Como algunas substancias desprovistas de cualidad antigénica, tales como la sacarosa y la gelatina, son capaces, no obstante, de incitar a la producción de fermentos defensivos; y como, de otra parte, éstos aparecen cuando penetran en la sangre albúminas procedentes del mismo organismo, pero extrañas a la composición normal de la sangre, al paso que los anticuerpos propiamente dichos sólo se forman cuando ingresan albúminas extrañas al organismo, de ahí que la aparición de fermentos defensivos sea un hecho más general que la formación de anticuerpos (Abderhalden y Weinland).

Se han encontrado fermentos protectores en las siguientes enfermedades infecciosas y parasitarias:

1. En algunas infecciones experimentales y espontáneas determinadas por bacterias. En la tuberculosis (Abderhalden y Andryewsky, Fraenkel y Gumpertz, Wolff y Frank, Jessen); en la difteria (Völkel); en las infecciones tífica y colibacilar (Fekete y Gal, Völkel).—2. En determinadas enfermedades causadas por protozoarios. En la sífilis (Reines, Völkel y otros); en diferentes formas de tripanosomiasis y en las espiroquetosis y sarcosporidiosis (Gozony).—3. En la helmintiasis (Kotchneff y Chingarewa).

Asimismo, se ha demostrado la existencia de fermentos de defensa contra diferentes órganos en las enfermedades siguientes:

Contra la corteza cerebral, en la epilesia (Biswannger, Léri), en la parálisis general (Fauser, Mayer) y en otras enfermedades de los centros nerviosos; contra los nervios periféricos, en las neuritis; contra el simpático, en la pelagra (Obregin y Pitulesco); y contra la substancia muscular, en las neuritis (Wegener), en la distrofia muscular progresiva (Papazolus) y en la paráli-

sis miasténica (M. y Mlle. Pachon). Léri ha encontrado fermentos disolventes de la fibrina en casos de hemorragia cerebral; y Bauer, fermentos contra la albúmina sanguínea en algunos casos de anemia. En la escarlatina se han encontrado f. p. contra el tejido de los ganglios linfáticos (Schultz y Grote); y contra el tejido de las tonsilas, en el reumatismo articular agudo (Deutsch y Köhler).

En la insuficiencia hepática grave, Fiessinger ha encontrado fermentos protectores contra el tejido hepático, y Kabanow ha demostrado la existencia de fermentos de defensa contra la mucosa gastro-intestinal en algunos casos de úlcera del tracto digestivo y en la anemia perniciosa. En la demencia precoz (Fauser y Wegener), así como en otros estados (clorosis, osteomalacia), se han encontrado fermentos contra la substancia ovárica; y fermentos contra el testículo, en la demencia precoz. Contra la hipófisis, en los tumores de este órgano; contra el tiroides, en la enfermedad de Basedow, en el bocio, en el mixedema y en la esclerodermia (Lampé y otros); contra el timo, en el mal de Basedow; contra las cápsulas suprarrenales, en la enfermedad de Addison y en la demencia precoz; contra el tracto uveal, en la irido-ciclitis (Hippel y Hegener); y contra el tejido de la córnea, siempre que pasan a la sangre materiales corneales en abundancia (Galati). Deutsch y Köhler han encontrado fermentos de defensa contra el riñón en casos de nefritis. El método de Abderhalden puede utilizarse también para la diferenciación de las albúminas vegetales (Issatschenko). La reacción de Abderhalden se ha utilizado también para el diagnóstico del cáncer (Gambaroff, Erpicum, Markus y otros). Según Gambaroff, el suero de cancerosos descompone la albúmina cancerosa, pero no la sarcomatosa, y viceversa.

Según Köhler, los conejos inyectados con material placentario no presentan fermentos desintegrativos en su sangre si se someten a la irradiación con rayos X.

Los fermentos de defensa pueden transmitirse pasivamente inyectando a un animal suero procedente de otro animal que los contenga (Abderhalden y Grigorescu, Lampé).

Se ha sostenido por algunos que la acción digestiva del suero se debe a los fermentos proteolíticos contenidos normalmente en el mismo, fermentos que si no despliegan su actividad es por hallarse neutralizados por un antifermento, con lo cual el fermento proteolítico actúa ahora sobre las mismas proteinas séricas, y no sobre el antígeno. En apoyo de este punto de vista puede señalarse el hecho de que, al practicar la reacción de Abderhalden, la substancia placentaria empleada como antígeno resiste más a la proteolisis, probablemente porque se carga, por adsorción, del antifermento contenido en el suero (Jobling y Petersen); además, también se realiza la proteolisis cuando, en lugar de emplear el antígeno placentario u otro material antigénico, se trata el suero con substancias inertes, tales como caolin, sulfato de bario, etc. (Plaut, Jobling y Petersen). Tal hecho se explica admitiendo que estas substancias adsorben el antifermento, de tal manera que el enzima proteolítico normalmente existente en el suero puede actuar ahora sobre las mismas proteinas séricas. Por último, como los pretendidos antifermentos se pueden demostrar ya a los pocos minutos de haber inyectado proteinas extrañas, es decir, dentro de un plazo en el que no parece verosímil que se hayan neoformado fermentos específicos (de Waele), esto se explica admitiendo que la substancia inyectada adsorbe el antifermento en pleno torrente circulatorio.

## 3. Aglutininas

En el curso de las infecciones experimentales de los animales, y también en las infecciones espontáneas del hombre, aparecen en el suero sanguíneo ciertos productos específicos de reacción, es decir, anticuerpos, que poseen la propiedad de conglutinar los cuerpos bacterianos. A estos anticuerpos se les conoce con el nombre de **bacte-**

**rioaglutininas.** La inyección de células de procedencia animal (hematíes, espermios, etc.) da lugar a la formación de las correspondientes substancias aglutinantes o **citoaglutininas.**

Al mezclar un cultivo homogéneo de una bacteria determinada con el suero inmune correspondiente, los cuerpos bacilares, repartidos uniformemente en la masa líquida, se aglomeran, formando grumos más o menos voluminosos constituídos por bacterias aglutinadas. Si los gérmenes utilizados para la prueba son móviles, v. gr., el b. tífico, el primer fenómeno observado es la paralización de sus funciones motoras, y posteriormente, se producen los conglomerados de que se habló más arriba. El fenómeno de la aglutinación puede estudiarse por vía microscópica, examinando en gota pendiente una mezcla de bacterias y suero inmune; pero en algunos casos es asequible a la inspección visual directa, por formarse grumos y precipitados que se van al fondo del tubo de ensayo. Si el suero examinado estuviese desprovisto de aglutininas, la mezcla conservará su primitiva turbidez, por la razón de que los cuerpos de las bacterias se conservan uniformemente suspendidos en el medio líquido.

A la substancia celular antigénica se le da el nombre de aglutinógeno. La aglutinina formada inyectando un aglutinógeno, consta de dos agrupaciones: la agrupación haptófora, por la cual se une a la materia aglutinable o «aglutinum» del cuerpo celular; y el grupo zimóforo, aglutinóforo, al que se debe la función aglutinante. Bajo la acción del calor (60-70°), y también por simple envejecimiento, las aglutininas pierden su actividad, a causa de la debilitación o destrucción del grupo aglutinóforo, con lo cual quedan transformadas en **aglutinoides,** substancias incapaces de conglutinar las células, pero que conservan, no obstante, la propiedad de unirse a ellas gracias a la persistencia de la resistente agrupación haptófora. El índice aglutinante de un suero, es decir, el título de la dilución a que un suero todavía aglutina, es muy variable, y depende de múltiples factores; sin embargo, los inmunsueros poseen a veces propiedades aglutinantes tan enérgicas, que aún en disoluciones sumamente ténues, al 1 : 12000 y más, producen marcada aglutinación.

Merece conocerse la llamada **aglutinación de grupo.** Consiste el fenómeno en que un inmunsuero determinado no sólo está dotado de propiedades aglutinantes para el correspondiente antígeno bacteriano, sino también para otras especies afines, pertenecientes al mismo grupo bacteriológico. Es común que el suero antitífico contenga, además de las aglutininas principales para el bacilo de Eberth, aglutininas secundarias para el bacilo del colon y para las bacterias paratíficas. En las infecciones mixtas pueden coexistir en un mismo suero dos o más aglutininas específicas, principales, para las diferentes especies causantes de la infección.

El hecho de que algunas razas bacterianas no sean aglutinables, se ha explicado admitiendo que han perdido sus receptores para las aglutininas; pero también cabe suponer que segregan antiaglutininas. Esto último es lo que ocurre verosímilmente con las razas sero-resistentes que se obtienen cultivando las bacterias durante largo tiempo en suero inmune específico. Las razas que no son

aglutinadas por el suero correspondiente, se conocen con el nombre de razas inaglutinables.

Las aglutininas específicas pueden demostrarse también en otros materiales diferentes de la sangre, v. gr., en la orina y en la leche. Como algunos sueros normales son capaces de aglutinar determinadas especies bacterianas (el suero de caballo aglutina el colibacilo y el bacilo del muermo), se admite la existencia de **aglutininas normales**, de manera análoga a las hemolisinas normales de que se habló en páginas anteriores. Es dudoso, sin embargo, que estas aglutininas normales puedan identificarse con los productos específicos de reacción, pues, por lo pronto, estas aglutininas normales son más sensibles a la acción del calor que las adquiridas por inmunización (Landsteiner y Reich). Además, entre las aglutininas normales y las inmunoaglutininas existen otras diferencias: las primeras se combinan más difícilmente, formando una combinación más floja que las segundas; las normoaglutininas inactivadas se reactivan con la adición de pequeñas cantidades de suero fresco; y en fin, la aglutinina tífica normal del suero de caballo precipita con la fracción euglobulínica del suero (Eisenberg), al paso que la inmunoaglutinina se separa con la fracción pseudoglobulínica (Pick). Según H. Dold, el fenómeno esencial en la aglutinación normal consiste en la floculación de las globulinas séricas por los cuerpos bacterianos, al paso que en la inmunoaglutinación se trata del apelotonamiento de bacterias, desempeñando las albúminas del suero el papel de medio conglutinante.

Muchas substancias químicas (formol, agua oxigenada, cloroformo) aglutinan las bacterias; la safranina aglutina el b. tífico en soluciones al 1 : 10000, y el b. coli al 1 : 100 (Malvoz). Michaelis, que ha estudiado minuciosamente la aglutinación de las bacterias por los ácidos (Säureagluttination), admite que existe para cada germen o grupo de gérmenes un óptimo de concentración de ácido para provocar la aglutinación máxima. Es interesante el hecho de que la cápsula que envuelve a algunas bacterias desempeña el papel de un coloide protector que impide que aquéllas sean aglutinadas. Destruyendo la cápsula por calentamiento de las bacterias con ácido clorhídrico diluído, las bacterias se tornan aglutinables (O. Porges).

En una mezcla de antígeno e inmunsuero específico, las aglutininas se combinan con los cuerpos bacterianos. Si ahora se centrifuga la mezcla y se recoge el líquido privado de gérmenes que sobrenada, se comprueba que está desprovisto de aglutinina, puesto que ya no es capaz de aglutinar nuevas cantidades de antígeno.

En el proceso de la aglutinación desempeñan las sales papel muy importante, pues los inmunsueros privados de estos componentes pierden su propiedad aglutinante (Joos y otros). Acerca del mecanismo de la aglutinación específica se han emitido diferentes hipótesis. Según Grüber, la conglutinación de las bacterias se debería a una especie de transformación viscosa que experimenta la membrana bajo la influencia del material aglutinante o aglutinina, con lo cual los cuerpos bacilares tienden a adherirse, a «pegarse» unos a otros, formando grumos; en cambio, para Kraus, la aglutinación de las bacterias sería un fenómeno secundario, relacionado con la formación de un precipitado de albúminas antigénicas del cultivo bacteriano. Bajo la acción de las substancias precipitantes contenidas en el suero inmune, el precipitado formado arrastraría los gérmenes suspendidos en el líquido, de la misma manera que los copos de nieve arrastran, al caer, el polvillo que flota en la atmósfera. De experimentos llevados a cabo por Calcar, resulta que el proceso de la aglutinación es, en realidad, un fenómeno secundario, relacionado con la precipitación de proteicos globulínicos contenidos en la mez-

cla. Según Calcar, al mezclar el cultivo bacteriano y el suero inmune se produciría una desintegración de la albúmina antigénica por fermentos contenidos en el suero (los fermentos de defensa?); los ácidos aminados procedentes de la desintegración de la albúmina precipitan las globulinas, que arrastran en su caída las bacterias suspendidas en el líquido.

Friedmann supone que la aglutinación de las bacterias depende de que el suero específico modifica o precipita los coloides protectores, gracias a los cuales permanecen las bacterias formando una suspensión estable en el caldo de cultivo. Porges hizo notar que la cápsula de que están provistas algunas bacterias desempeña el papel de coloide protector, y que, destruyendo la cápsula por calentamiento con ácido clorhídrico diluído, las bacterias, antes inaglutinables, devienen aglutinables. En relación con esto se admite que las bacterias que forman cultivos líquidos homogéneos, deben esta propiedad a su riqueza en coloides protectores, en tanto que las bacterias que vegetan formando sedimentos y películas, es decir, que tienden a conglutinarse espontáneamente, se comportan de esta manera precisamente por la escasez de coloides de protección. Bajo la acción del suero aglutinante específico el coloide protector es de tal manera modificado, que, al perder su capacidad protectora, los iones de carga eléctrica contraria a la de las bacterias neutralizan la carga de éstas, en cuyo caso los cuerpos bacterianos, desprovistos de carga eléctrica, tienden a aproximarse y a formar conglomerados que caen al fondo del tubo (Friedmann). Es sabido, en efecto, que muchos coloides y suspensoides precipitan cuando se les añade otro coloide o un electrolito provisto de carga eléctrica de signo contrario; y, de otra parte, también es sabido que la aglutinación no se realiza en ausencia de compuestos salinos, p. ej., dializando el suero aglutinante durante bastante tiempo y suspendiendo los cuerpos bacterianos en agua destilada.

Entre las bacterias patógenas cuya introducción en el organismo da lugar a abundante formación de aglutininas, figuran los bacilos tífico y paratífico, el bacilo coli, el vibrión del cólera, el meningococo, el micrococo de Bruce, el bacilo tuberculoso, etc. También se encuentran aglutininas en algunas infecciones provocadas por hongos (en la esporotricosis) y en las infecciones provocadas por protozoarios, en la infección sifilítica y en la infección por el *Trypanosoma Lewisi;* pero en estos casos los gérmenes se aglutinan adoptando disposición estelar. En la leishmaniosis infantil, Caronia ha demostrado la existencia de pequeñas cantidades de aglutininas específicas.

Se había hecho la observación de que el suero de enfermos de fiebre tifoidea aglutinaba fuertemente ciertas razas de *B. coli* aisladas del contenido intestinal del propio enfermo, y más recientemente, Weil y Félix observaron que el suero sanguíneo de sujetos que padecían tifus exantemático aglutinaba enérgicamente una raza especial de proteus, el *Proteus* $X_{19}$, bacteria que nada tiene que ver etiológicamente con el tifus exantemático. Este fenómeno, conocido con el nombre de **para-aglutinación,** se ha observado en otras enfermedades y para diferentes bacterias, pero no se ha dado de él una explica-

ción satisfactoria. Bramm considera que el poder aglutinante que adquiere el suero de enfermos de tabardillo para el *Proteus* $X_{19}$ depende de que la infección exantemática exalta o multiplica las aglutininas normales del suero, aglutininas normales que se han podido demostrar en un reducido número de individuos sanos; pero, así y todo, queda en suspenso por qué la infección exalta tan sólo o de manera preponderante las aglutininas para una raza particular de proteus, y no para otras razas del mismo germen ni para otras bacterias. Sin embargo, Wolff y otros autores han visto que el suero de enfermos de tifus exantemático contiene eventualmente substancias aglutinantes para otras bacterias distintas del *Proteus* X, y Löns, por su parte, hizo la observación de que el suero de variolosos aglutinaba (hasta 1 : 400) cultivos de *Proteus* X obtenidos sembrando proteus inoculados veinticuatro horas antes en el espesor de las pústulas variolosas, al paso que no tenía acción aglutinante para los gérmenes del cultivo original. En un enfermo encontró Tifulco reacción positiva 16 a 20 meses después de haber padecido el tifus exantemático.

En cambio, ya resulta más fácil explicar el poder aglutinante que adquiere el suero de tíficos para algunas razas de *B. coli* aisladas del contenido intestinal del propio enfermo, admitiendo que la raza aglutinable es precisamente aquella raza que tiene más parentesco biológico con el bacilo productor de la infección.

Las **citoaglutininas** se producen, según queda dicho, cuando se inyecta a un animal elementos celulares de otra procedencia. Sakaki pretende que el suero de mujeres que han tenido relaciones sexuales aglutina los espermatozoos, que adoptan disposición estelar, con la cabeza dirigida hacia la periferia. Por lo demás, debe advertirse que las aglutininas difieren de los anticuerpos lísicos, según demostró Sachs para las hemoaglutininas y hemolisinas.

El suero sanguíneo de muchos animales posee propiedades aglutinantes para los hematíes de otras especies (héteroaglutininas normales), y hasta para los glóbulos de otros individuos de la misma especie (isoaglutininas normales). En los animales recién nacidos faltan o están en mínima cantidad las héteroaglutininas (Baechi).

Tiene interés práctico el conocimiento de las reacciones diagnósticas de aglutinación. Pueden resolverse por esta vía los problemas siguientes:

1. En presencia de un enfermo, investigar si su suero aglutina la especie microbiana que se sospecha causante de la infección. Al proceder a este examen se requiere por lo pronto tener presente que los sueros normales poseen propiedades aglutinantes para determinadas bacterias (aglutininas normales), de tal manera que sólo deberán interpretarse como positivas las reacciones producidas con el suero diluído a una concentración inferior a aquélla a la que aglutina normalmente. La reacción diagnóstica de Grüber-Widal para el reconocimiento de la fiebre tifoidea, se basa en el hecho de que el suero sanguíneo de los enfermos de tifus abdominal aglutina el bacilo de Eberth. En términos generales, la prueba de Grüber-Widal es positiva a partir de la primera semana de la infección, aunque a veces aparece tardíamente, durante la convalecencia (Blumenthal), para desaparecer al cabo de un lapso de tiempo mayor o menor, de días, meses, y excepcionalmente, muchos años después de haber sufrido

la infección (Weinberg, Widal). El suero de individuos vacunados contra la infección tífica empleando cualesquiera de los métodos hoy en uso, y que consisten fundamentalmente en inyectar dosis progresivas de bacterias muertas, posee también propiedades aglutinantes (Creuzé, Hamilton). Este hecho hay que tenerlo muy en cuenta siempre que se trate de diagnosticar una infección sospechosa. La prueba de la aglutinación se utiliza asimismo, aunque más raramente, para el diagnóstico de otras infecciones (tuberculosis, fiebre mediterránea, meningitis cerebro-espinal epidémica).

La aparición de aglutininas después de la vacunación antitífica, ha sido demostrada por gran número de investigadores. Con la vacuna de Chantemesse (cultivo calentado a 55°-56°), Creuzé ya ha podido demostrar aglutininas al final de la primera semana. El poder aglutinante del suero puede demostrarse en algunos casos pasados dos años (Foulerton), y hasta pasados cuatro años (Harrison). Al mismo tiempo que las aglutininas, se puede demostrar en la sangre de los vacunados la presencia de bacteriolisinas (Leishmann, Vincent, Pfeiffer y Kolle).

En cuanto a la técnica de la reacción aglutinante, remitimos al lector a los Tratados especiales. Aquí nos limitaremos a indicar que la marcha de todas estas pruebas consiste fundamentalmente en mezclar el cultivo microbiano con cantidades decrecientes del suero examinado (diluído en agua salada fisiológica), con lo cual se determina el índice de aglutinación, o sea, la menor concentración de suero capaz de aglutinar todavía las bacterias.

2. Dado un cultivo de las bacterias productoras de la infección, cultivo que se obtiene sembrando sangre del enfermo en medios adecuados, indagar cuál es el suero aglutinante que produce la aglutinación máxima. En esta forma también se llega a la identificación de los gérmenes, y por tanto, al diagnóstico de la forma infecciosa.

3. En atención a que algunas infecciones determinan la exaltación de ciertas aglutininas normales para determinadas bacterias, que no tienen, desde luego, nada que ver etiológicamente con las infecciones de que hablamos, resulta que también podrán aprovecharse estas reacciones para-aglutinantes para el diagnóstico de las respectivas enfermedades infecciosas. Aunque no se trata, en verdad, de reacciones específicas en sentido biológico, se trata de reacciones prácticamente específicas, en el sentido de que el suero de los enfermos posee un fuerte poder aglutinante para una bacteria o una raza bacteriana determinada. La reacción de Weil-Félix para el diagnóstico del tifus exantemático se funda precisamente en el hecho, ya señalado anteriormente, de que el suero de estos enfermos aglutina la raza de *Proteus* $X_{19}$.

## 4. Precipitinas

Los anticuerpos precipitantes o **precipitinas** que se encuentran en los inmunsueros, tienen la propiedad de precipitar las soluciones albuminosas utilizadas como antígeno. Kraus había observado (1897) que al mezclar suero antitífico con el filtrado de un cultivo de bacilos de Eberth, filtrado exento de cuerpos bacilares, se producía un enturbiamiento ligero, y que luego se depositaban copitos en el fondo

del tubo, con lo cual el líquido se aclaraba. La inyección de leche (Bordet), de sueros de diferentes especies (Tchistowitch, Bordet, Wolf), de albúmina de huevo (Uhlenhuth), de globulinas (Myers), de albumosas vegetales (Kowarski) y de otros materiales proteicos, va seguida de la producción de substancias precipitantes específicas. No obstante, el carácter de especificidad tiene en este caso ciertas limitaciones, de manera análoga a lo que ocurre con las aglutininas, pues es de toda evidencia que determinados sueros inmunes no sólo precipitan el antígeno homólogo, sino también ciertas proteinas afines, con las que tienen cierto parentesco biológico. Este hecho se califica como **precipitación de grupo.** En el suero de algunos animales se han encontrado substancias precipitantes normales.

El suero de un animal inyectado con suero humano (antígeno) contiene substancias precipitantes para los proteicos del suero humano y para el de los monos antropoides; el inmunsuero anticabra precipita también el suero de carnero; el inmunsuero antiperro es activo también contra la albúmina de lobo, etc. Se trata en todos estos casos de precipitaciones de grupo.

Como las aglutininas, las precipitinas poseen un grupo haptóforo, que se combina con la substancia precipitable, y un grupo zimóforo, precipitóforo, menos resistente a la acción del calor, y al que está ligada la función precipitante. Los **precipitoides,** en los que se conserva el grupo haptóforo, pero no el grupo zimóforo, son capaces de fijarse al antígeno (precipitógeno), pero no determinan su precipitación. Según Friedmann y Friedenthal, el precipitado formado en las reacciones de precipitación no es de antígeno ni de anticuerpo, sino de las albúminas no específicas del suero, que precipitan en presencia del complejo antígeno-anticuerpo.

Los métodos de diagnóstico precipitante utilizados ocasionalmente en Clínica están fundados en el hecho de que el suero de los enfermos contiene precipitinas para las albúminas de los gérmenes o de los parásitos causantes de la infección. Se ha demostrado la existencia de precipitinas en la equinococosis (Heig y Lisbonne, Wells y Chapmann), en la helmintiasis (Chedini, Jaan y van den Velden), en la tuberculosis, etc.; pero en donde tiene mayor aplicación la prueba de precipitación específica, es en las cuestiones forenses, para el reconocimiento de manchas de sangre y para el reconocimiento de las falsificaciones de los embutidos (Uhlenhuth).

El precipitado que se forma en los sueros sifilíticos cuando se les añade agua destilada (Klausner), solución de glicocolato sódico (Porges y Salomon), emulsión de lecitina (Porges y Meier), colesterina y glicocolato (Hermann y Perutz), no son reacciones específicas en sentido biológico. Modernamente Sachs y Georgi describieron una nueva reacción de floculación en los sueros sifilíticos. Emplean como antígeno un extracto alcohólico de corazón de buey o de cobayo al que se añade una cierta cantidad de solución de colesterina al centésimo; la reacción se practica con el suero del enfermo previamente calentado a 56° C., por espacio de media hora, manteniendo la mezcla en la estufa durante un par de horas a la temperatura de 37° C., y abandonándola luego a la temperatura ambiente durante diez y ocho a veinte horas. Según numerosos trabajos realizados en los últimos años, resulta que la reacción de Sachs-Georgi es tan sensible, sino más aún, que la reacción de Wassermann. Otras reacciones de floculación han sido propuestas por otros investigadores (Meinicke, Kahn) con el mismo objeto diagnóstico.

Nosotros estudiamos recientemente en nuestro Laboratorio la reacción precipitante propuesta por Mátéfy para reconocer la actividad de las lesiones tuberculosas, cuyo fundamento estriba en la acción floculante de la solución al 0,5 por mil de sulfato de aluminio sobre las globulinas séricas

La reacción de precipitación en el cáncer, estudiada por Freund y Kamirer, empleando como antígeno extracto canceroso, ha dado resultados negativos en mano de otros autores. En lo tocante a otras reacciones coloidales, sobre todo a las reacciones estudiadas para investigar el líquido céfalo-raquídeo, véase los correspondientes capítulos de este Manual.

## 5. Antifermentos y antitoxinas

Existen ciertas analogías entre los fermentos y las toxinas bacterianas. Como éstas, los fermentos poseen dos agrupaciones: una agrupación haptófora, por la que se fijan al substratum correspondiente; y un grupo zimóforo, al que se debe la acción fermentativa específica del enzima. Los fermentos calentados moderadamente se transforman en **enzimoides,** análogos, desde este punto de vista, a los toxoides de que se habló en páginas anteriores (Bayliss). Los enzimoides que conservan su agrupación haptófora son susceptibles de unirse al substrato, pero son inactivos o poco activos desde el punto de vista digestivo, a causa de la destrucción o debilitación de la agrupación molecular zimófora.

La prueba de que los enzimoides son capaces de combinarse al substratum fermentescible, la tenemos en el hecho de que si a la mezcla substratum + enzimoide se añade enzima fresco, éste no ejerce poder digestivo alguno, porque no puede combinarse con la substancia fermentescible, que permanece unida al enzimoide.

Consecutivamente a la inyección de fermentos se producen substancias específicas de reacción que se designan con el nombre de **antifermentos,** capaces de neutralizar la acción fermentativa de los primeros. En la actualidad se conocen multitud de antifermentos (antipepsina, antitripsina, antilab, antilipasa, antiureasa, etc.) El poder antitríptico que posee el suero humano normal, que estaría aumentado en gran número de casos de cáncer (Brieger, Pinkus, Citronblat), y menos constantemente en otros estados (embarazo, mal de Basedow, nefritis, pulmonía), está relacionado probablemente con la presencia de una antitripsina. El fermento tríptico intestinal reabsorbido en condiciones normales, así como los enzimas proteolíticos derivados de la destrucción de células leucocitarias o de los elementos neoplásicos, desempeñan el papel de antígeno al ingresar en el torrente circulatorio.

Behring fué el primero en demostrar que el suero de un animal inyectado con dosis submortales de toxina diftérica adquiere la propiedad de neutralizar este veneno, y la substancia a la que está vinculada esta propiedad neutralizante lleva el nombre de **antitoxina.** En la actualidad son conocidas numerosas antitoxinas específicas, no sólo contra los venenos bacterianos (diftérico, tetánico, etc.), sino, además, contra las fitotoxinas (ricina, crotina) y contra las toxinas de procedencia animal (ponzoña de las serpientes, veneno de las avis-

pas). Sin embargo, en el suero de algunos animales, y lo mismo en el del hombre, existen ya normalmente substancias antitóxicas, es decir, antitoxinas normales contra determinados venenos bacterianos, v. gr., contra la toxina diftérica en el suero del caballo y en el suero humano.

Desconocemos la composición química de las antitoxinas, aunque todo induce a suponer que se trata de cuerpos pertenecientes al grupo de las materias albuminoideas. Por lo que respecta a sus propiedades, debe retenerse que son más resistentes a las influencias térmicas que las toxinas. Las antitoxinas desecadas y mantenidas al abrigo de la luz, se conservan durante mucho tiempo.

Un animal en cuya sangre existen antitoxinas específicas en abundancia, resiste la inyección de dosis mortales de antígeno, por la razón de que éste es neutralizado por las antitoxinas libres que circulan con el plasma. Esta neutralización de la toxina por la antitoxina también se realiza in vitro, cuando se mezcla el veneno con una cantidad suficiente del anticuerpo específico, de tal manera que la mezcla resulta completamente inócua para el organismo. El proceso en virtud del cual la toxina se hace inofensiva no depende de que ésta sea destruída por la antitoxina, sino de que contrae una combinación más o menos firme con el anticuerpo, combinación que aboca a la formación de un producto neutro desprovisto de acción tóxica, de manera análoga a lo que ocurre cuando se combinan un ácido y una base para formar un compuesto salino.

La prueba de que la toxina no es destruída por la antitoxina la tenemos en el hecho de que en una mezcla saturada, y por consiguiente, neutra, de toxina + antitoxina, se puede recobrar una fracción del veneno mediante la acción de ciertos agentes (calor, filtración, etc.) La mezcla neutra toxina + antitoxina diftéricas, inócua para el conejo, resulta nociva cuando se trata por ácido clorhídrico (Morgenroth y Willanem), o cuando se calienta a 68° C. (Wassermann y Morgenroth). También se recobra parte de la toxina cuando se trata la mezcla ricina + antiricina por un fermento proteolítico (Danysz), y lo mismo ocurre cuando se calienta la mezcla estafilolisina + antiestafilolisina (Madsen), o la mezcla ponzoña serpiente + antiponzoña (Calmette). Por lo demás, se desprende de los trabajos de Ehrlich y de otros muchos investigadores, que la rapidez de neutralización de la toxina por la antitoxina está en relación directa con la temperatura, con la concentración de las soluciones y con el tiempo que permanecen en contacto ambos cuerpos. La combinación toxina + antitoxina se ajusta, en principio, a la ley de las proporciones constantes.

Las cosas no son, sin embargo, tan sencillas como parece a primera vista. Grüber ha visto que la mezcla saturada toxina + antitoxina diftéricas, que es inofensiva para el cobayo, resulta nociva para las aves. Por otra parte, la adición de pequeñas cantidades de antitoxina a una toxina, lejos de disminuir el poder tóxico de la mezcla, produce una elevación del mismo, conforme demostró Jacoby experimentando con la crotina y la anticrotina, y Hausmann, con la abrina y el anticuerpo correspondiente.

Consiste el fenómeno de Danysz en que la toxicidad de una mezcla toxina + antitoxina varía mucho según se añada la primera de una sola vez o en

dosis fraccionadas. Danysz ha visto, en efecto, que si a *n* de antiricina se le añade de una sola vez *n'* de ricina, la mezcla resulta neutra o poco tóxica; pero, en cambio, si a *n* de antiricina se añade $\frac{n'}{2}$ de toxina y, algún tiempo después, la otra mitad del veneno, el resultado es muy diferente, pues la mezcla no se hace neutra en estas condiciones. Dungern observó exactamente el mismo fenómeno experimentando con la toxina diftérica y con su anticuerpo correspondiente.

Según Arrhenius, la reacción toxina-antitoxina sería asimilable a las reacciones reversibles, ajustándose a la ley de las masas del Gulberg-Waage, que se enuncia diciendo que «la masa del cuerpo formado por la combinación de dos substancias es proporcional, para un tiempo dado, al producto de las respectivas concentraciones moleculares». Haciendo aplicación de esta ley a la reacción toxina-antitoxina, Arrhenius ha establecido la siguiente fórmula:

(Concentración de la toxina) $\times$ Concentración de la antitoxina)= *n*. (Concentración del producto de reacción) *p*,

en la cual *n* es una constante, y el valor de *p* oscila entre 2—1,5—1, para los casos investigados. Sin embargo, Nerst sostiene la imposibilidad de aplicar a substancias coloides, y naturalmente, a líquidos tan complejos como los que se ponen en contacto, las leyes establecidas para los líquidos homogéneos. También hace observar Nerst que si en la mezcla toxina + antitoxina existiese siempre alguna toxina libre, conforme a la doctrina de los equilibrios químicos, bastaría la presencia de esta pequeña cantidad de toxina para que, al introducir la mezcla en el organismo, se rompiese el equilibrio y continuase la disociación del producto neutro toxina-antitoxina hasta que sobreviniesen fenómenos tóxicos. La ruptura del equilibrio químico en el caso de la combinación toxina-antitoxina, y la consiguiente disociación del producto neutro, se debería a que las pequeñas cantidades de toxina libre contenida inicialmente en la mezcla se fijarían en las células.

Bordet ha aplicado una teoría física para explicar las reacciones entre antígenos y anticuerpos, y por consiguiente, a la reacción toxina-antitoxina. Cuando a una dosis de toxina se añade una dosis de antitoxina insuficiente para la neutralización de la primera, la toxina se reparte por igual sobre toda la antitoxina, y no sobre una fracción de la misma, según se sostiene en la teoría de Ehrlich. La reacción toxina-antitoxina sería asimilable en cierto modo a la reacción tan conocida del yodo y el almidón, en la cual la misma cantidad de almidón puede fijar cantidades variables de yodo, tiñéndose de un azul más o menos intenso según la cantidad de yodo que entra en la reacción.

Lo dicho anteriormente es aplicable a las substancias capaces de neutralizar los venenos bacterianos difusibles, las exotoxinas. Por lo que respecta a las antiendotoxinas, Pfeiffer había sostenido la incapacidad del organismo para producir anticuerpos contra esta categoría de venenos; pero no parece dudoso que el organismo animal sea capaz de elaborar antiendotoxinas en pequeña cantidad. En cuanto a los anticuerpos antituberculosos, se ha demostrado, en efecto, que el suero de algunos fímicos contiene amboceptores antituberculosos capaces de desviar el complemento en presencia de la tuberculina como antígeno (Wassermann y Citron, Lüdke, A. Delille), aunque no se trata en rigor de verdaderas antitoxinas.

La reacción cutánea de Schick para demostrar si en un sujeto existe antitoxina diftérica, se funda en el hecho de que la inyección intradérmica de una cierta cantidad de toxina diftérica no va seguida de reacción local cuando el organismo contiene antitoxina diftérica. Experimentalmente se ha visto que los conejitos indianos inyectados con toxina diftérica presentan, además de los fenómenos tóxicos generales, fenómenos inflamatorios locales en el punto de la inyección, al paso que falta toda reacción local cuando previamente se inyecta antitoxina. Por tanto, la falta de reacción indica que existe antitoxina libre en los plasmas que bañan las células cutáneas (o mejor, que existe antitoxina en el organismo), y que

esta antitoxina anula el efecto tóxico local de la toxina inyectada; en tanto que las reacciones positivas —que se distinguen, según su intensidad, en los mismos tres grupos de que se habló anteriormente, al tratar de la reacción tuberculínica— demuestran la ausencia de antitoxina, y por ende, que el sujeto es receptivo para la difteria. El mayor número de reacciones positivas se encuentra en los niños comprendidos entre y uno y dos años.

Análoga significación tiene la reacción descrita por Dick para discernir si el organismo es receptivo o no para el virus de la escarlatina. Dick observó que la inyección intracutánea de pequeña cantidad de toxina de estreptococo escarlatinoso va seguida de reacción local en los sujetos receptivos, y que falta, en cambio, toda reacción en individuos inmunes. Aunque no está probado que sea un estreptococo el agente causal de la infección escarlatinosa, el hecho en sí tiene importancia, y puede asimilarse a la reacción que vamos a señalar a continuación.

Friedberger y van den Reis han observado un fenómeno análogo en enfermos de tifus exantemático. Si a estos enfermos se les inyecta en la piel una suspensión de *Proteus* $X_{19}$, previamente muertos por calentamiento, no se produce reacción local alguna; pero sí se producen fenómenos inflamatorios locales a nivel de la zona inyectada en individuos libres de la infección tífico-exantemática. Ni la reacción de Weil-Félix, ni el hecho últimamente mencionado, prueban que el *Proteus* $X_{19}$ sea el agente causal del tifus petequial, conforme pretende Friedberger.

Es interesante conocer la acción antitóxica, neutralizante, de ciertos componentes normales del organismo.

Wassermann y Takaki han demostrado que la inyección de una mezcla de toxina tetánica y emulsión fresca de médula o de cerebro, no va seguida de efectos tóxicos. Según trabajos de Takaki, la substancia activa neutralizadora del veneno está representada por el cerebrón, con el que forma una combinación laxa; la acción antitóxica del cerebrón es debida a un ácido graso que entra en la molécula de este cuerpo, al ácido cerebrónico. El poder neutralizante es tan intenso, que 1 gr. de ácido cerebrónico es capaz de inactivar hasta 12.000 dosis mortales de tétano-toxina.

La colesterina goza también de propiedades antitóxicas muy marcadas contra multitud de venenos hemolíticos (tétanolisina, ponzoña de cobra, etc.), y también están dotados de acción antitóxica otros productos orgánicos, por ejemplo, la bilis. Por lo que respecta a la acción antitóxica de la adrenalina, Marie ha observado que 1/100 de mmgr. de este cuerpo neutraliza cincuenta dosis tóxicas de tétano-toxina. La adrenalina obra igualmente sobre la toxina diftérica y sobre las toxinas vegetales (ricina, crotina), pero es inactiva contra la tuberculina y los alcaloides vegetales. A. Marie hace observar que la adrenalina sólo ejerce poder neutralizante contra los venenos que incitan a la producción de anticuerpos, pero no contra los que no tienen carácter antigénico específico. Además, como la adrenalina no sólo neutraliza in vitro la acción de las toxinas señaladas más arriba, sino que ejerce también una acción preventiva in vivo contra la intoxicación diftérica y tetánica cuando se inyecta directamente en las venas inmediatamente antes de la introducción del veneno; y como, de otra parte, en estas condiciones la toxina desaparece rápidamente de la sangre (lo que no ocurre en los animales adrenalinados, en los que todavía puede descubrirse la toxina mucho tiempo después de inyectada), hay que pensar que la adrenalina, que desaparece de la sangre a los pocos segundos, facilita o exalta la acción de las antitoxinas normales del suero.

## 6. Opsoninas (Wright) y substancias bacteriotrópicas (Neufeld)

A las substancias activadoras de la fagocitosis que se encuentran en el suero normal, se las designa con el nombre de **opsoninas normales.** Cuando se ponen en contacto leucocitos humanos previamente lavados con agua salada fisiológica y gérmenes bacterianos (v. gr., estreptococos), se comprueba una gran lentitud del englobamiento de las bacterias por los corpúsculos blancos; pero, en cambio, la fagocitosis se acentúa si a la mezcla leucocitos + bacterias se añade una pequeña cantidad de suero fresco normal. Estos productos activadores de la fagocitosis se han identificado por algunos con el complemento.

No está todavía suficientemente esclarecido si las opsoninas normales son identificables con el complemento, según sostienen algunos investigadores (Levaditi e Inmann y otros). Los argumentos que se han aducido en pro de esta opinión pueden ser reasumidos de la siguiente manera:

a) Los líquidos dotados de escaso poder complementario o desprovistos de él, tales como el humor acuoso y el líquido céfalo-raquídeo, carecen de opsoninas.

b) El suero calentado a una temperatura a la que se destruye el complemento, pierde la propiedad de activar la fagocitosis.

c) Los sueros empobrecidos o privados de complemento en el curso de una reacción de fijación, pierden sus opsoninas.

d) Como el complemento, las opsoninas normales parecen estar constituídas de dos substancias separables por diálisis.

e) Las substancias activadoras de la fagocitosis no atraviesan las membranas de colodion, comportándose bajo este aspecto como el complemento.

En los sueros inmunes existen substancias específicas activadoras de la fagocitosis. Estas opsoninas o substancias bacteriotrópicas, llamadas también inmuno-opsoninas y bacteriotropinas, contraen combinación con los antígenos correspondientes, como puede demostrarse poniendo en contacto leucocitos con bacterias previamente tratadas por suero inmune homólogo y luego lavadas repetidamente con agua salada isotónica. A pesar del lavado, no es posible separar de las bacterias las opsoninas específicas que permanecen firmemente adheridas o combinadas al cuerpo bacteriano, pues aún en estas condiciones los leucocitos despliegan una activa capacidad fagocitaria. Estas substancias bacteriotrópicas resisten temperaturas de 60°-62° (Neufeld y Rimpau), y, por oposición a lo que sostienen algunos autores, no serían idénticas a los amboceptores lísicos, pues, según los experimentos de Neufeld y Hüne, las acciones bacteriolítica y bacteriotrópica de un mismo suero no son forzosamente paralelas. En efecto, un mismo suero puede estar dotado de fuerte poder bacteriotrópico y de escaso poder bacteriolítico, y a la inversa. De todas suertes, la capacidad opsónica también se pone de relieve cuando se utilizan leucocitos y suero procedentes de diferentes especies animales (Hektoen).

La cápsula de que están provistos algunos gérmenes confiere a éstos una resistencia manifiesta al englobamiento por los fagocitos (Levaditi). De experimentos de Rosenow acerca de las relaciones existentes entre la virulencia del pneumococo y su sensibilidad a las

opsoninas, se deduce que la resistencia de los gérmenes al englobamiento por los leucocitos no depende de la vitalidad del microbio, como lo demuestra el hecho de que también resistan a la fagocitosis las bacterias muertas por el calor. La resistencia de las bacterias capsuladas, tanto vivas como muertas, a la fagocitosis, está relacionada con fenómenos de orden físico-químico, probablemente con la presencia de la cápsula, que desempeña el papel de un coloide protector contra las opsoninas. Según Levaditi y Mutermilch, en la primera fase de la fagocitosis los leucocitos se comportan ante los gérmenes fagocitables como elementos pasivos. Cuando se inyecta en la cavidad peritoneal de un animal leucocitos + tripanosomas de los ratones + inmunsuero (suero de cabra inyectada con tripanosomas), se observa que los parásitos se adhieren a los leucocitos vivos, pero también se observa el mismo fenómeno cuando, en vez de operar con leucocitos vivos, se echa mano de glóbulos muertos por congelación y deshielo repetidos o por calentamiento. En armonía con el resultado de estos experimentos, deduce Levaditi que los anticuerpos opsonizantes, las opsoninas, actúan modificando la tensión superficial y la adhesividad de los gérmenes fagocitables.

También se ha demostrado que los anticuerpos opsónicos influyen facilitando el englobamiento de los microbios por los fagocitos endoteliales de los capilares sanguíneos del hígado. Manwaring y Coe observaron que cuando se perfunde el hígado de un conejo con una suspensión de pneumococos, éstos no quedan detenidos a nivel de los capilares; pero, en cambio, aparecen adheridos muchos gérmenes a las células de Kuppfer cuando las bacterias se tratan previamente por el inmunsuero respectivo. Como en estas condiciones los pneumococos se cargan de opsonina, se manifiesta entonces su tendencia a adherirse a las células endoteliales, de manera análoga a lo que ocurre con los leucocitos.

El coeficiente fagocitario se expresa por el promedio de bacterias englobadas por cada leucocito. Si en una preparación se cuentan, v. gr., 300 gérmenes englobados por 100 glóbulos, el coeficiente fagocitario será igual a 3. Al cociente que resulta de dividir el coeficiente fagocitario de los leucocitos en presencia del suero-problema, por el coeficiente obtenido en presencia del suero normal, se le da el nombre de **índice opsónico:**

$$\frac{\text{Coeficiente fagocitario del enfermo}}{\text{Coeficiente fagocitario normal}} = \text{Indice opsónico.}$$

En lo tocante a las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de la determinación del índice opsónico, consúltense los tratados especiales.

El poder leucoactivante (Achard) de los humores normales y patológicos, es muy variable. En tanto el suero normal y las serosidades peritoneal, pericardíaca, etc., activan enérgicamente el poder fagocitario de los glóbulos blancos, otros humores, el líquido céfalo-raquídeo y el humor acuoso, apenas ejercen influencia en este sentido. Sin embargo, el líquido céfalo-raquídeo procedente de sujetos enfermos de la médula y del cerebro (tabes, meningitis cerebro-espinal epidémica, parálisis general) está dotado de poder activador, probablemente porque en estas condiciones pasan al líquido céfalo-raquídeo substancias bacteriotrópicas contenidas en el plasma sanguíneo. En el líquido del hidrotórax y de la ascitis de origen mecánico, está aumentado el poder leucoactivante, al paso que está disminuído en el líquido de la pleuresía y de la peritonitis tuberculosa. La administración de colargol levanta la actividad leucocitaria, y la deprime, en cambio, la

administración de quinina; otras substancias, v. gr., los salicilatos, no parecen ejercer influencia alguna. Por lo que respecta a la acción de las substancias químicas sobre el poder opsónico, se ha demostrado que las sales cálcicas estimulan la fagocitosis, y que el bario y el estroncio se muestran inactivos; en cambio, inhiben el efecto opsónico del suero el oxalato sódico y otras sales.

En el período álgido de las infecciones está disminuída la actividad leucocitaria, pero ésta va aumentando progresivamente durante la declinación y en la convalecencia. Cuando la actividad fagocitaria permanece duraderamente por debajo de cierto límite, el pronóstico de la infección es grave (leucopronóstico).

## Otros anticuerpos

Además de los anticuerpos estudiados en páginas anteriores, debemos de señalar la existencia de **anticomplementos** y de **anti-anticuerpos** variados. Los anti-anticuerpos se producen siempre que pasan anticuerpos al torrente circulatorio del animal; así, v. gr., la inyección de aglutinina da lugar a la formación de anti-aglutinina, substancia que neutraliza la acción aglutinante de la primera.

En el siguiente cuadro, tomado de Hektoen, figuran los principales anticuerpos. En la línea superior constan las diferentes substancias antigénicas, y en segunda línea, de tipo espaciado, los respectivos anticuerpos:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Toxinas | Fermentos | Precipitógenos | Aglutinógenos |
| Antitoxinas | Antifermentos | Precipitinas | Aglutininas |
| Opsonógenos | Lisógenos | Complemento | Antitoxinas |
| Opsoninas | Lisinas | Anticomplemento | Anti-antitoxinas |
| Aglutininas | Opsoninas | Amboceptores | Precipitinas |
| Antiaglutininas | Antiopsoninas | Antiamboceptores | Antiprecipitinas |

Los métodos utilizados para reconocer la presencia de anticuerpos son generalmente de tal complicación técnica, que se ha intentado substituirlos por métodos mucho más sencillos, fundados algunos de ellos en las modificaciones que experimenta la tensión superficial cuando se combinan el antígeno y el anticuerpo. Weichardt ha aconsejado para reconocer los cambios de la tensión superficial que sobrevienen en estas condiciones, recurrir a un indicador coloreado, a la fenoltaleína, pues es sabido que las modificaciones de la tensión influyen en el desplazamiento de los iones, y por tanto, en la alcalinidad o en la acidez del medio, dependientes, según se sabe, del número de iones —OH y + H libres. Si se mezcla, v. gr., 1 c. c. de una solución de antígeno diluído en agua salada fisiológica con 1 c. c. del suero, también diluído, en el que se trata de buscar el anticuerpo correspondiente, y se añade ahora 1 c. c. de solución decinormal de ácido sulfúrico ($SO_4H_2$), 1 c. c. de solución decinormal de barita ($Ba(OH)_2$) y 1 gota de solución alcohólica de fenoltaleína, puede ocurrir una de estas dos eventualidades:

I Si el suero no contiene los anticuerpos buscados, no disminuye la tensión superficial del líquido, y por tanto, no hay liberación de iones OH, con lo cual la fenoltaleína no vira al rojo: Reacción negativa.

II Si el suero contiene anticuerpos, al realizarse la combinación antígeno + anticuerpo disminuye la tensión superficial del líquido, y en consecuencia, se produce una liberación suficiente de hidroxiliones para que aparezca inmediatamente el tinte rosa del indicador en medio alcalino: Reacción positiva.

La reacción de la epifanina ha sido empleada con éxito por Seifert y otros, en substitución del método de la desviación del complemento, para el diagnóstico

serológico de la sífilis. Jozsa y Tokeoka la han utilizado para el diagnóstico serológico del cáncer. Ascoli recomienda con el mismo objeto la reacción meiostágmica, cuyo fundamento descansa sobre el hecho de que la disminución de la tensión superficial puede ponerse de relieve mediante el estalagmómetro de Traube. La investigación se lleva a cabo contando el número de gotas que da un volumen fijo de una mezcla de antígeno diluído (al 1 : 50 o más) y suero del enfermo, también diluído (1 c. c. de solución de antígeno + 9 c. c. de solución al 1 : 20 de suero del enfermo), comparativamente al número de gotas que se obtienen con una mezcla testigo de suero diluído del enfermo, pero sin antígeno. Siempre que la tensión superficial disminuya en la primera mezcla, el hecho debe de interpretarse en el sentido de que el suero examinado contiene anticuerpos homólogos, y por tanto, al hacer el recuento de las gotas se observará que en tanto la mezcla testigo da, v. gr., 54-56 gotas a la temperatura de 15°-18°, la otra mezcla da un número mayor de gotas, p. ej., 60. Si no hay diferencia alguna en el número de gotas, o si la diferencia no pasa de un mínimun de 2,5 gotas, la reacción se considera como negativa.

Este método para la investigación de los anticuerpos se ha aplicado para el reconocimiento de la fiebre tifoidea, de la sífilis, de la tuberculosis, de ciertas verminosis (anquilostomiasis, equinococosis), y sobre todo, para el diagnóstico del cáncer (Ascoli e Izar, Roosen y Blumenthal). Oliver utilizó este método en mi Laboratorio para el diagnóstico de la sífilis.

Los anticuerpos específicos deben de considerarse como productos de secreción de las células, es decir, como verdaderas secreciones internas producidas bajo el estímulo de los antígenos. Ya se ha dicho que estos productos de secreción de los elementos protoplasmáticos de la economía pasan a la sangre circulante, en donde pueden demostrarse mediante las reacciones estudiadas en páginas anteriores; pero, ocasionalmente, pueden demostrarse también en otros líquidos orgánicos, en la linfa, en la orina, en la bilis, en la leche y en el líquido de edema o de trasudados serosos. Los anticuerpos demostrables en los productos de secreción y excreción del organismo proceden directamente de la sangre, y en último término, de los elementos celulares.

Poseemos algunos datos acerca del **lugar de formación de los anticuerpos.** Según investigaciones de Pfeiffer y Marx, los amboceptores anticoléricos se formarían en el bazo, en los ganglios linfáticos y en la médula del hueso. Es precisamente en los órganos citados en donde se forman las antitoxinas y las substancias precipitantes específicas; pero parece evidente, según sostiene Ehrlich, que los anticuerpos pueden ser producidos por otras células, especialmente por los leucocitos (Metchnikoff). Tienen extraordinaria importancia en este sentido los resultados logrados por Carrel e Ingebrigten operando con cultivos de tejidos procedentes de ganglios linfáticos y de médula ósea de cobayos a los que habían añadido glóbulos rojos de cabra, y demostrando que en estas condiciones se formaban hemolisinas. Por otra parte, Lüdke ha obtenido aglutininas para el bacilo de Eberth con cultivos de bazo y de tejido mieloide, y Przigode ha observado la formación de precipitinas en el bazo aislado. Todos estos trabajos ponen de relieve que los anticuerpos se producen, a lo menos en parte, en los órganos hematopoiéticos, verosímilmente, en los elementos del sistema retículo-endotelial. L. Müller considera que también se producen anticuerpos hemolíticos a nivel del epiplon.

Römer ha demostrado que las antitoxinas pueden formarse in loco. Si se instila abrina en el ojo de un conejo, se forman a este nivel antitoxinas, como lo demuestra el hecho de que la inyección de una mezcla de una dosis mortal de abrina + tejido conjuntival finamente machacado procedente del ojo instilado, no produce la muerte del animal. Como la conjuntiva del ojo instilado está desprovista de semejante propiedad antitóxica, de aquí se desprende, conforme hace notar Römer, que ha habido una producción local de anticuerpos; sin embargo, a Hektoen no le fué posible demostrar la formación local de anticuerpos a nivel de las serosas pleural y peritoneal, ni en las células limitantes de la cámara anterior del ojo. En todo caso, entre la penetración de un antígeno y la formación de los respectivos anticuerpos transcurre un período de latencia de duración variable.

Acerca de la influencia de los agentes físicos y químicos sobre la formación de anticuerpos, señalaremos los siguientes puntos:

Moreschi ha visto que en los leucémicos está muy disminuída y hasta abolida la capacidad para formar aglutininas antitíficas cuando se les inyecta la vacuna correspondiente, y Rotky ha hecho análoga observación por lo que respecta a la producción de aglutininas para un vibrión retirado del agua. Disminuye la formación de aglutininas y bacteriolisinas en los conejos a los que se administra hidrato de cloral o paraldehido (Pitini y Fernández), y también se halla disminuída la formación de antitoxinas en los animales envenenados por la floridcina (Müller); en cambio, se demuestra incremento en la formación de anticuerpos con la inyección de pilocarpina (Salomonsen y Madsen, para la antitoxina diftérica) y en la intoxicación alcohólica aguda (Friedberger). Las inyecciones endovenosas de solución de cloruro de cobalto o de cloruro de magnesio a cabras inmunizadas contra la toxina diftérica, exaltan considerablemente el poder antitóxico del suero cuando se introducen aquellas substancias durante el período de inmunización (Walbum y Mörch). Por lo que respecta a la influencia de los productos glandulares normales sobre la formación de anticuerpos, ha visto Torrelli que los animales castrados producen menos aglutininas y opsoninas que los testigos. La inyección de producto testicular obraría en sentido inverso. En ratas privadas de vitaminas A o B, y lo mismo en conejillos de Indias privados de vitamina C, no disminuye el poder opsónico del suero (Findlay y Macenzie); la privación de vitaminas A o B a ratas y a conejos, no disminuye la capacidad para producir aglutininas, precipitinas ni substancias bacteriolíticas (Verkmon).

Los conejos inyectados con tejido placentario y sometidos a los rayos Röntgen no presentan fermentos defensivos en su sangre (Keitler); también se demuestra déficit en la formación de aglutininas en conejos irradiados e inyectados luego con antígeno (Frœnkel y Schilling). Según Manoukhine, la propiedad leucolítica del suero leucémico se exalta cuando se irradia la región esplénica. La irradiación de la zona hepática va seguida de aumento de antileucolisina, con lo cual decrece la actividad leucolítica del suero de estos enfermos.

Según Ehrlich, que admite la pluralidad de complementos, éstos serían segregados por todos los elementos celulares; pero, en opinión de gran número de autores, la substancia complementaria del suero normal procedería de los leucocitos. Como la extirpación del hígado a los animales va seguida de la desaparición del complemento, cree Nolf que éste es producido a nivel del hígado. Sea lo que fuere, parece ser que los leucocitos no son los únicos productores de complemento (Landsteiner y Donath).

Aumenta la producción de complemento consecutivamente a la inyección de ciertas substancias (nucleina, peptona, solución fisiológica); también se observa el mismo fenómeno después de la inyección de pilocarpina (Lüdke) y de producto

tiroideo (Fassin); en cambio, se observa disminución de la actividad complementaria del suero en el envenenamiento por el fósforo (Lüdke), en el ayuno y en ciertos estados patológicos, sobre todo, cuando hay graves lesiones del hígado (Weinberg).

La teoría catenaria de Ehrlich para explicar el proceso íntimo de la formación de los anticuerpos, requiere mención especial.

La molécula protoplasmática está constituída por un núcleo esquelético central y por diferentes cadenas laterales o receptores (haptinas). Se distinguen:

1. Receptores sesiles *(rs)*, unidos por una amplia base al

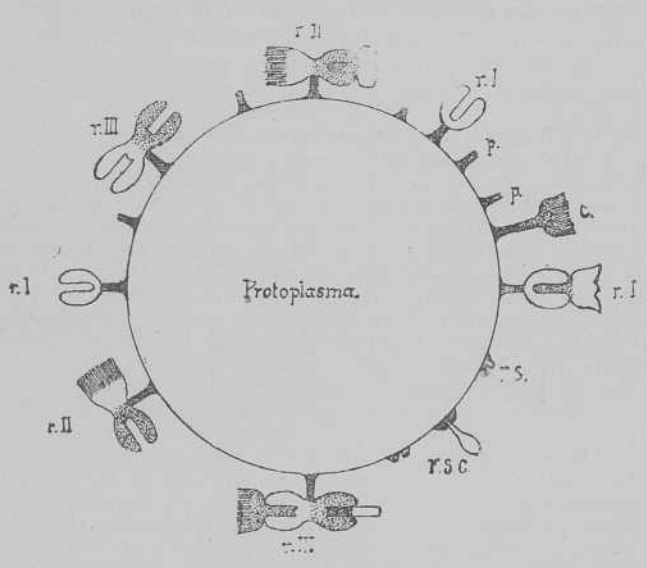



Fig. 28

Constitución de la molécula protoplasmática, según la teoría de Ehrlich.

*rs*, receptores sesiles correspondientes a los quimioceptores. *rsc*, receptor sesil al que está encadenada una molécula desprovista de carácter antigénico. *r.* I, receptores de primer orden; a uno de ellos está unida una molécula de toxina. *r.* II, receptores de 2.° orden; uno de ellos combinado al antígeno; *r.* III, receptores celulares de tercer orden, uno de los cuales está combinado con el antígeno y con el complemento. *p. p*, pedículos correspondientes a receptores desprendidos de la molécula protoplasmática.

núcleo central de la molécula. Es precisamente a estos receptores, fuertemente ligados al núcleo esquelético y que no pueden desprenderse de él, a donde van a fijarse los productos químicos que no están dotados de propiedades antigénicas *(rsc)*.

2. Receptores pediculados, esto es, cadenas laterales laxamente unidas al núcleo central de la molécula protoplasmática, capaces, por tanto, de desprenderse de ella y de caer en los plasmas pericelulares, de donde pasan a la sangre. Es a esta categoría de receptores a los que van a fijarse las substancias antigénicas; se distinguen los siguientes grupos:

a) Receptores de primer orden, sobre los cuales se fijan

las toxinas y los fermentos. Estos receptores están provistos exclusivamente de un grupo haptóforo *(r I)*.

b) Receptores de segundo orden, que constan de dos agrupaciones, una haptófora y otra zimófora, y sobre los que van a fijarse los aglutinógenos y precipitógenos *(r II)*.

c) Receptores de tercer orden, provistos de dos grupos haptóforos, uno destinado a unirse al antígeno, y otro grupo complementófilo. Son estos receptores los que fijan los lisógenos *(r III)*.

3. Al lado de estos receptores protoplasmásticos, hay que señalar la existencia de grupos productores de complemento o grupos complementoformadores *(c)*. El complemento parece derivar, no sólo de los leucocitos, sino también de otras células, sobre todo,

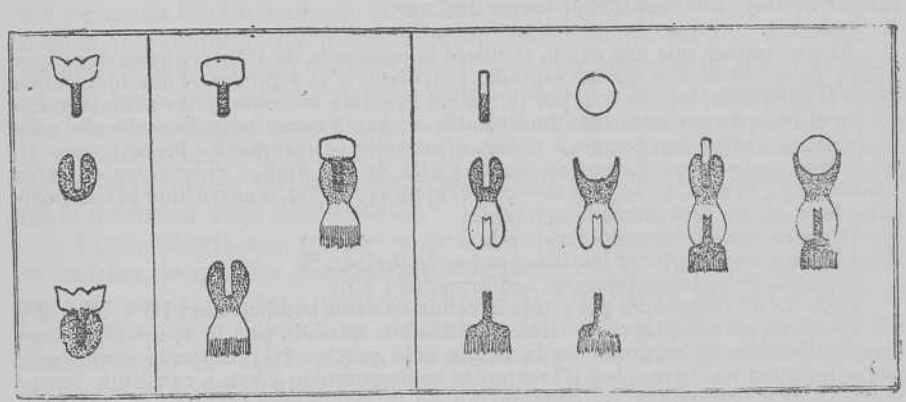


Fig. 29

Receptores libres o anticuerpos

A la izquierda (en el centro), un receptor de primer orden (antitoxinas y antifermentos). En el espacio central y en la parte inferior, un receptor de 2.° orden, correspondiente a los anticuerpos aglutinantes y precipitantes. A la derecha, receptores libres de tercer orden (amboceptores lísicos).

de las células hepáticas (Nolf). Por lo demás, el complemento, acerca de cuya estructura se trató en páginas anteriores, pertenece al grupo de las proteinas, como lo demuestra el hecho de poseer carácter antigénico, es decir, de provocar la formación de anticomplemento.

Los anticuerpos no son otra cosa que estos receptores desprendidos de las células y liberados en los plasmas circulantes. Como en el suero normal existen los llamados anticuerpos normales (aglutininas y antitoxinas normales, etc.), ésto debe de interpretarse en el sentido de que ya normalmente pasa a la sangre una pequeña cantidad de los receptores mencionados, y además, como es natural, el complemento formado por los grupos complementoformadores. Si suponemos ahora que ingresa en el cuerpo un antígeno, una toxina, éste irá a fijarse sobre los receptores de primer orden, y si la dosis de toxina es suficientemente grande, cegará todas las cadenas de primer orden y la célula sucumbirá irremisiblemente; mas si la dosis de veneno que ha penetrado en el organismo no es muy elevada, entonces

ocurrirá que sólo algunos receptores serán inutilizados desde el punto de vista funcional, en cuyo caso la célula elaborará nuevos receptores para subvenir a sus necesidades nutritivas. Sin embargo, según la teoría, la regeneración de receptores sobrepasa siempre los límites normales, neoformándose en tal abundancia, que una parte de ellos se desprende del núcleo central de la molécula, yendo a parar a los plasmas intersticiales y luego a la sangre. Los receptores libres de primer orden, es decir, las cadenas laterales pediculadas de primer orden que se han desgajado del esqueleto de la molécula protoplasmática y que circulan en los plasmas, constituyen las «antitoxinas» y los «antifermentos». De manera análoga, los receptores libres de segundo orden constituyen las «aglutininas» y «precipitinas»; y los de tercer orden, los «amboceptores lísicos».

Si suponemos que una célula requiere la presencia de 10 receptores de primer orden para subvenir a sus necesidades nutritivas, y si suponemos que todos ellos están inutilizados, taponados, por la toxina, la célula sucumbirá irremediablemente. En el caso de que sólo sean inutilizados, v. gr., 5 receptores, la molécula protoplasmática regenerará nuevas cadenas laterales (a manera de brotes), pero en tal forma, que esta neoformación va más allá de los límites anteriores; en estas condiciones, brotan, p. ej., 15 nuevos receptores, de tal manera que la composición de la célula será ahora la siguiente:

Número inicial de receptores : 10.

Número de receptores inutilizados por la toxina : 5.

Número de cadenas laterales neoformadas : 15.

Número de receptores que posee la célula en estas condiciones : $10 + 15 = 25$.

De estos 25 receptores, 5 están inutilizados; quedan, por lo tanto, 20 receptores útiles; sin embargo, como la célula sólo precisa 10 receptores para llenar sus exigencias nutritivas, los 10 restantes se desprenden y van a constituir receptores libres o antitoxinas. La constitución de la célula será entonces la siguiente:

Número de receptores : 10 útiles + 5 inutilizados.

Número de receptores liberados o antitoxinas : 10.

El concepto de la sobreproducción de receptores deriva de la ley anátomo-patológica de la hiper-regeneración establecida por Weigert, ley que se enuncia diciendo que la «neoformación de los tejidos no se detiene en los límites justos, sino que se realiza en exceso».

Bien miradas las cosas, no es posible que sean los mismos receptores normales de las células los que, liberados en los plasmas, constituyan los anticuerpos específicos que acabamos de estudiar con todo detalle. La teoría de la preexistencia de los receptores específicos debe rechazarse de plano, pues si la célula poseyese para cada antígeno un receptor específico, habría que admitir un número enorme, infinito de cadenas laterales diferentes. En oposición a esta doctrina de la preformación de los receptores específicos, debe prevalecer la doctrina contraria, que pudiera llamarse de la epigenesia, y cuyo principio fundamental es éste: «Los materiales antigenéticos que ingresan en el organismo actúan como estímulos químicos del protoplasma, incitándole a la formación de ceptores específicos». O en otros términos: cuando penetra en el cuerpo animal una substancia extraña, para cuya asimilación no está adaptado el organismo, el protoplasma reacciona ante los nuevos estímulos produciendo cadenas laterales específicas. Según esta manera de ver las cosas, la formación de receptores, y su liberación subsiguiente en los plasmas, debe de interpretarse como una forma de adaptación del

protoplasma a las nuevas condiciones a que se encuentra accidentalmente sometido. Como una derivación de la ley de la acción morfogénica de los «excitantes funcionales», establecida por Roux, podría, pues, establecerse el principio de la «acción ceptogenética de los excitantes químicos heterólogos».

Según lo dicho, la aparición de anticuerpos en el curso de las enfermedades infecciosas debe de interpretarse como expresión de la capacidad adaptativa del cuerpo animal. Como la idea de adaptación supone el concepto de «protección», de «conservación», de ahí que se hayan considerado los anticuerpos como substancias protectoras, es decir, como productos de defensa. Es de toda evidencia que no puede ponerse en duda el papel protector de las antitoxinas contra los venenos bacterianos, ni el de los amboceptores cito-y proteolíticos contra los respectivos materiales antigénicos, ni, en fin, el papel filáctico de las substancias bacteriotrópicas estudiadas en páginas anteriores; pero, en cambio, resulta mucho más dudoso el papel protector de los anticuerpos coagulantes, de las aglutininas y precipitinas. En lo tocante a las substancias aglutinantes, se ha pretendido que favorecen el proceso de la fagocitosis; pero esta afirmación está muy lejos de haber sido demostrada.

Por analogía con lo que ocurre en otros casos, podría aventurarse la idea de que los anticuerpos coagulantes, las precipitinas y aglutininas, actúan como substancias preparadoras para la acción de los anticuerpos lísicos, es decir, de las citolisinas y proteolisinas. Recuérdese, en efecto, que en el proceso de la digestión de la caseína de la leche intervienen un enzima coagulante, el labfermento, y un enzima proteolítico. Además, téngase presente que el fenómeno de la coagulación de la sangre representa, en último término, según Nolf, un acto de asimilación (coagulación del fibrinógeno), seguido de un proceso de disolución del coágulo, de fibrinolisis.

Nicolle distingue dos grupos de anticuerpos: los anticuerpos coagulantes, entre los que incluye las aglutininas y precipitinas; y los anticuerpos descoagulantes o lísicos, en cuyo grupo comprende las citolisinas y proteolisinas. Por lo que respecta a la acción neutralizante sobre las toxinas, la considera, en principio, como una acción coagulante, pues, según él, la «neutralización de una toxina traduce la coagulación, visible o no, de sus partículas constitutivas». Nicolle considera la inmunidad antitóxica como función de estas coagulinas, y admite que la hipersensibilidad para las toxinas es debida a toxinolisinas, substancias que entran en el grupo de los anticuerpos lísicos.

Es muy poco lo que se sabe acerca de la naturaleza química de los anticuerpos. Desde luego, estas substancias se comportan como coloides y se muestran en general muy sensibles a la influencia de los ácidos y a la acción del calor y de los rayos ultravioletas, que las destruyen rápidamente. Como los anticuerpos no son arrastrados por los precipitados indiferentes que se forman en el seno del líquido que los contiene, de este hecho se ha sacado la conclusión de que no pueden equipararse a los enzimas o fermentos, sino que deben de considerarse como verdaderas proteinas, y verosímilmente, como globulinas. Apelando tanto al método de las precipitaciones fraccionadas como a los otros métodos de que se dispone para separar

los componentes globulínicos del suero (diálisis, adición de ácidos), se ha visto que las aglutininas se separan con la euglobulina (Della Vida), y que lo mismo ocurre con las antitoxinas diftérica y tetánica procedentes de caballos inmunizados (Pick) y con las hemolisinas (Meyer); sin embargo, otros autores han visto que algunos anticuerpos precipitaban con la fracción pseudoglobulínica del suero, o que se separaban desigualmente con la pseudo- y la euglobulina, pero nunca, a lo que parece, con la fibringlobulina. De los trabajos realizados hasta ahora se deduce como única conclusión aceptable, que los anticuerpos precipitan con las globulinas del suero (eu- y pseudoglobulina), pero sin que por ello se puedan identificar con estos prótidos. Si los anticuerpos pertenecen al grupo de las substancias globulínicas, o si se trata de otra categoría de substancias que son adsorbidas por las globulinas, al precipitarse éstas, es una cuestión que todavía está en suspenso.

Cuando en la convalecencia de una infección, o poco después de la misma, reaparecen los síntomas clínicos y anatómicos de la enfermedad, sin que ésta pueda atribuirse a una nueva infección exógena, se habla de **recaída.** Tal ocurre con bastante frecuencia en la tifoidea, y esto es la regla en la fiebre recurrente, en cuyo caso se propende a explicar el nuevo estado como resultado de la repululación de los agentes infectantes que han quedado en el cuerpo a partir de la primera infección. Hablamos, en cambio, de **recidiva** en todos aquellos casos en que, después de curada por completo una infección, sobreviene un nuevo estado infeccioso de la misma naturaleza que el primero. El término **reinfección** se reserva para los casos en que se desarrolla un nuevo proceso cuando el primero está ya completamente agotado (en este sentido, viene a expresar la misma idea que la palabra «recidiva»), y el de **superinfección,** para designar los casos en que viene a sumarse a una infección en marcha otra nueva infección de la misma naturaleza, ya se trate de neoinfecciones endógenas o exógenas.

En los casos favorables, las enfermedades infecciosas terminan por la completa reposición del sujeto, después de un período más o menos largo de convalecencia. Después de haber llegado al acmé, o sea al período culminante, sobreviene un lento período de declinación, durante el cual los síntomas van decreciendo paulatinamente en intensidad. Cuando esto pasa, decimos que la terminación se realiza en forma lísica, por **lísis;** pero en otras enfermedades la terminación ocurre bruscamente, esto es, por **crisis,** como es generalmente el caso en la pulmonía fibrinosa. El cambio favorable y súbito que acaece en estos estados se traduce por una mejoría rápida del estado general; por descenso, también rápido, de la fiebre; y por modificaciones repentinas de otros síntomas (v. gr., por descenso crítico de la cifra de leucocitos, coincidiendo con el descenso térmico), que van de la mano generalmente con la brusca aparición de otros nuevos síntomas, tales como sudoración profusa, aumento de la cantidad de orina y recuperación del apetito. No obstante, en algunos casos se comprueba, precediendo a la aparición de la crisis, una momentánea agravación de los síntomas —encendimiento de la

fiebre, agitación—, que se conoce con el nombre de perturbación crítica.

La curación de un estado infeccioso no supone obligatoriamente que el organismo quede en las mismas condiciones que antes de la infección. A título de secuelas de un estado infeccioso completamente curado pueden quedar en ocasiones defectos anatómicos o funcionales de localización o gravedad diferentes, v. gr., lesiones cardíacas, fenómenos paralíticos de ciertos territorios musculares, alteraciones endocrinas, etc., relacionados con lesiones parenquimatosas irreparables. Cuando las enfermedades infecciosas terminan por la muerte, ésta acaece, ya como consecuencia directa de una intoxicación general grave, o ya como resultado de lesiones anatómicas de órganos de importancia vital, o de **complicaciones** funestas sobrevenidas en el curso de la infección. El término «complicación» se reserva para designar los accidentes que sobrevienen en el curso del estado infeccioso, pero que no forman parte del curso regular, habitual, del mismo.

Desde el punto de vista puramente histórico, merece señalarse la antigua doctrina de la crisis (Hipócrates, Galeno). En los días críticos, que corresponden a los en que se cumplen septenarios a partir del comienzo de la infección —días 7, 14, 20, 27, 34, 40, etc.—, es muy frecuente la aparición de la crisis. Durante los días intercalares —4, 11, 17, 24, 31— se presentaría generalmente una exacerbación de las manifestaciones morbosas, anunciadora de la crisis que va a presentarse en el próximo día decretorio o crítico.

---

## Inmunidad

Con el término **inmunidad** se designa el estado de resistencia del organismo contra determinados estados infecciosos. Semejante estado refractario —que es generalmente extensivo a un grupo mayor o menor de infecciones— puede ser natural, congénito, en cuyo caso hablamos de **inmunidad natural**, o por el contrario, puede ser adquirido en un momento cualquiera de la existencia, verbigracia, después de haber padecido una infección. Cuando esto ocurre, decimos que el organismo goza de **inmunidad adquirida**, o lo que es lo mismo, que es refractario en lo sucesivo para contraer de nuevo la infección ya padecida. Sin embargo, debe de advertirse expresamente que los términos inmunidad natural e inmunidad adquirida expresan tan sólo conceptos relativos, pues sabemos que el estado refractario llega a desaparecer en ciertas condiciones que se indicarán más adelante.

Desde luego, debe considerarse como improcedente el empleo del término «inmunidad» para expresar la resistencia del organis-

mo a determinadas substancias de composición química definida. El erizo soporta impunemente la inyección de cantaridina, substancia que produce intensa inflamación renal en la inmensa mayoría de los animales, y también tolera la administración de dosis de ácido cianhídrico y de otros venenos que serían suficientes para provocar la muerte de animales de gran talla. También es bien conocida la resistencia natural del conejo a la atropina. Es cierto que en estos casos cabe hablar de una resistencia natural del organismo a determinadas influencias tóxicas, resistencia que está en relación con la existencia de enérgicos recursos protectores; pero, en cambio, no es posible encajar estos estados en el cuadro de la inmunidad, con cuyo término queremos indicar el estado refractario para las substancias de carácter antigénico. Tampoco deben considerarse como fenómenos inmunitarios los hechos de habituación estudiados en páginas anteriores, pues mediante la reacción de fijación del complemento no pueden demostrarse anticuerpos para las substancias cristaloides, entre ellas, para la morfina y la estricnina (Bertarelli y Tesdechi).

La mayoría de las especies animales son naturalmente inmunes para determinadas infecciones que padece el hombre, y a la inversa, el hombre goza de inmunidad natural contra multitud de infecciones de los animales. La rana es refractaria al vibrión colérico y al bacilo carbuncoso, y el cobayo resiste la inoculación del estreptococo y del pneumococo. El paludismo y la fiebre amarilla son enfermedades exclusivamente humanas; y por lo que respecta a la sífilis, sólo es inoculable a contados organismos, entre ellos, a los monos superiores. No obstante, aún dentro de una misma especie zoológica se distinguen razas refractarias y razas sensibles a una infección determinada (inmunidad del carnero de Argelia contra el carbunco, y susceptibilidad de la raza de nuestro país; inmunidad relativa de los negros para la fiebre amarilla, a la que son muy sensibles los individuos de raza blanca). Sin embargo, es posible hacer desaparecer experimentalmente esta resistencia natural sometiendo los animales a ciertas influencias; así, p. ej., la gallina, que es refractaria al carbunco, pierde su inmunidad cuando se la enfría o se le inyecta cloral; y lo mismo ocurre con el perro cuando se le intoxica con alcohol. Según esto, la inmunidad natural puede perderse bajo la influencia de determinados agentes físicos y químicos, mediante la fatiga, el ayuno, etc., y también cuando se inyectan grandes dosis del agente infeccioso para el que se muestran refractarios en las condiciones ordinarias.

Pero además de esta inmunidad natural contra los gérmenes infecciosos, hay que tener en cuenta la existencia de la inmunidad natural contra las toxinas. La víbora y otras especies de reptiles son refractarias a la inoculación de su propia ponzoña; muchos animales (la rana y multitud de invertebrados) soportan dosis elevadas de toxina tetánica; pero, así y todo, no hay que creer que son paralelos en todo caso estos dos aspectos de la inmunidad, es decir, la inmunidad antitóxica y la inmunidad contra los agentes infectantes vivos. El ejemplo de la rana, que, a pesar de ser refractaria al bacilo

colérico, es muy sensible a la toxina correspondiente; y el ejemplo del hombre, naturalmente inmune al *B. botulinus,* pero muy sensible a la toxina botulínica, son suficientes para hacerse cargo de la falta de paralelismo que existe en casos determinados. Al igual que la inmunidad natural contra las bacterias, el estado refractario contra las toxinas puede desaparecer en ciertas condiciones; así, la rana verde, muy resistente al veneno tetánico, pierde su inmunidad cuando se la calienta a 32° C.

Hechos análogos se encuentran en el campo de la inmunidad para los hongos y sus toxinas; así, el perro, que es refractario a la inoculación de esporos de *Aspergillus fumigatus,* es, en cambio, muy sensible a la toxina aspergilar; y a la inversa, el pichón, que es sensible a los esporos, es muy resistente a la toxina.

Los hechos relativos a la inmunidad adquirida, son bien conocidos. La experiencia clínica enseña que después de haber padecido determinadas infecciones queda el organismo al abrigo de un nuevo ataque, de tal manera que aún cuando se exponga al contagio no contrae de nuevo la enfermedad. Esto es lo que ocurre con las fiebres exantemáticas (viruela, escarlatina, sarampión), cólera, peste, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, etc., en tal forma que el sujeto que ha padecido una cualesquiera de estas infecciones queda, desde luego, inmunizado para lo porvenir contra los gérmenes patógenos correspondientes. No obstante, en algunos casos, por lo demás bastante raros, el individuo llega a perder, por una circunstancia u otra, el estado refractario adquirido, quedando expuesto, por lo tanto, a contraer una nueva infección de la misma naturaleza que la padecida anteriormente.

Por un mecanismo idéntico al que se adquiere la inmunidad accidental, puede obtenerse un estado inmunitario provocado, a condición de que se inoculen los gérmenes causantes de la infección contra la que pretendemos protegernos. Claro está que en este caso aspiramos a provocar una infección leve, atenuada, que nos ponga al abrigo de infecciones espontáneas cuya gravedad se levanta como una amenaza posible y muchas veces probable. El empleo profiláctico de las **vacunas,** esto es, de substancias que, inoculadas al organismo, le confieren inmunidad contra las enfermedades infecciosas, es una cuestión de capital importancia médica.

La inmunidad adquirida contra los gérmenes infectantes puede alcanzarse por uno de los medios siguientes:

1. Mediante la inoculación de gérmenes cuya virulencia ha sido atenuada por diferentes procedimientos (desecación, temperaturas altas, agentes químicos).

La vacunación antivariolosa instituída sobre bases científicas por Jenner (1798) y practicada con fortuna en gran escala en todos los países civilizados, consiste, según se sabe, en inocular a través de una simple escarificación de la piel la linfa vacuna recogida de las pústulas vacunales de la ternera. La vacuna es una enfermedad general primitiva de la vaca (cow-pox) y del caballo (horse-pox) inoculable al hombre, al que proteje contra la infección variolosa. Para los que sostienen que la viruela humana y la vacuna

de la vaca son una misma enfermedad, la vacunación antivariolosa constituiría el tipo de las infecciones vacunantes producidas por la inoculación de gérmenes atenuados a través de su paso por animales.

Mediante la inoculación de gérmenes atenuados por el calor, Pasteur ha logrado inmunizar contra el cólera de las gallinas, y Chamberland y Roux contra el carbunco, vacunación esta última muy extendida actualmente en Medicina veterinaria. También se han utilizado cultivos atenuados para la vacunación contra el cólera (Ferrán, Haffkine).

Tiene también gran importancia el conocimiento de la vacunación antirrábica. Pasteur ha demostrado el primero que los perros inyectados repetidamente con emulsión de médula virulenta desecada (es decir, atenuada por desecación) procedente de conejos inficionados con «virus fijo», se hacen inmunes para la rabia, de tal manera que resisten impunemente la mordedura de animales rabiosos y la inoculación subdural del virus. Pero desde el punto de vista práctico, tiene gran interés el hecho de que la vacunación antirrábica es capaz de prevenir la explosión de la enfermedad en los individuos mordidos, siempre que la inoculación de la substancia vacunante comience a practicarse poco tiempo después de la mordedura. Según el método clásico de Pasteur, la primera inyección se practica con emulsión de médula de conejo muerto por el virus fijo y desecada durante trece o catorce días sobre potasa cáustica (un fragmento de médula de 2 a 5 mmtr. de longitud machacado y emulsionado en suero fisiológico); los días sucesivos se inyectan médulas cada vez más virulentas, sometidas menos días a la desecación, hasta terminar inyectando médula desecada durante tres días solamente. La atenuación del virus rábico utilizado para la vacunación del hombre contra la lysa, puede lograrse también mediante la acción del calor, y mediante la dilución del mismo virus (Hödgyes).

Behring habría obtenido favorables resultados en sus trabajos de inmunización contra la tuberculosis de los bóvidos, mediante inyección de cultivos vivos de una raza de bacilos tuberculosos humanos que no resulta virulenta para el buey. El método, tan discutido, de Friedmann, para combatir la tuberculosis del hombre, que consiste en inyectar bacilos de la tuberculosis de la tortuga, dotados de muy escasa virulencia para el organismo humano, ha sido objeto de críticas severas y se le ha culpado de no ser inofensivo. Ultimamente se ha ensayado la inmunización preventiva contra la tuberculosis mediante la vacuna preparada por Calmette con el nombre de «vacuna B. C. G.», consistente en una emulsión de bacilos vivos que han perdido sus cualidades tuberculógenas después de repetidos cultivos en bilis, pero que conservan todavía la propiedad de segregar tuberculina y de provocar la formación de anticuerpos tuberculosos. Se han realizado ensayos en gran escala vacunando recién nacidos por vía oral, y los resultados son, a lo que parece, satisfactorios (Calmette, Malvoz, Cantacuzène, Nöel Bernard). La inmunización obtenida en estas condiciones se mantiene durante unos cuatro años (Weill-Hallé y Turpin).

2. También se logra conferir la inmunidad mediante la inocula-

ción de pequeñas cantidades de microbios virulentos, no debilitados. Esta forma de inmunización se ha aplicado profilácticamente para combatir un número restringido de enfermedades infecciosas (método más peligroso!)

3. Mediante la inyección de cuerpos bacterianos muertos por calentamiento o por la acción de agentes antisépticos. Este método de inmunización se ha aplicado preferentemente contra el cólera (Ferrán, Kolle y otros), contra las infecciones determinadas por los estreptococos y el pneumococo, contra la peste (Haffkine), etc. Durante estos últimos años se ha extendido mucho la vacunación profiláctica contra la fiebre tifoidea (Wright, Pfeiffer y Kolle, Chantemesse, Vincent); pero esta vacuna también se ha aplicado como curativa, inyectándola durante el curso de la enfermedad. En todos estos casos, las substancias inmunizantes se introducen en el organismo por vía subcutánea, y más raramente, por vía intravenosa.

A la pregunta de sí es posible inmunizar por vía gastro-intestinal, cuestión que se ha suscitado particularmente a propósito de la vacunación antitífica, están divididos los pareceres, por más que los resultados obtenidos por diferentes investigadores son contrarios al empleo de la vacuna antitífica por vía digestiva (Vincent). No obstante, Nicolie y Conseil han logrado últimamente obtener una inmunización eficaz en el hombre contra la fiebre melitense y la disentería bacilar tipo Shiga, introduciendo la vacuna por vía digestiva. Los autores han realizado la interesante observación de que casi las tres cuartas partes de los indígenas tunecinos soportan impunemente la ingestión de dosis nocivas de cultivos disentéricos, hecho que explican en atención a que estos individuos ingieren habitualmente aguas contaminadas por el bacilo disentérico, de tal manera que deben su resistencia contra la disentería a esta vacunación natural insensible. Observaciones análogas se han realizado por lo que respecta a otras infecciones, particularmente a la fiebre tifoidea. Nicolie y Conseil piensan que la vacunación por vía digestiva es aplicable a aquellas otras infecciones (aparte la disentería y la fiebre mediterránea) cuya puerta de ingreso es el aparato digestivo, entre las que figuran las fiebres tifoidea y paratifoideas y la infección colérica. Desde luego, resultaría eficaz la vacunación antitífica por vía digestiva (Besredka, Fraenckel), y lo mismo la vacunación de los niños contra la tuberculosis mediante la ingestión de bacilos tuberculosos vivos (Calmette).

Dreyer explica la ineficacia o la escasa eficacia de la vacunación específica contra las enfermedades producidas por bacterias ácido-resistentes y Gram-positivas, en atención a que la cubierta cérea de estos gérmenes impide la liberación, en los plasmas orgánicos, de las proteinas bacterianas. Esto ha inducido a Dreyer a preparar vacunas desgrasadas, para lo cual trata los cuerpos bacterianos con formol, y luego con acetona. En estas condiciones el bacilo tuberculoso de Koch pierde su carácter ácido-resistente y se hace Gram-negativo; y las bacterias Gram-positivas, tales como el bacilo diftérico, el estafilococo dorado, etc., se tornan Gram-negativas después del tratamiento con formol-acetona. Inyectados al animal estos bacilos des-

grasados, dan lugar a la formación de anticuerpos específicos. Los bacilos no ácido-resistentes y Gram-negativos, como el bacilo tífico, no pierden sus propiedades inmunizantes después de someterles a la acción del formol y de la acetona. Al paso que los gérmenes Gram-negativos son digeridos por la tripsina, las bacterias Gram-positivas, o no son digeridas, o lo son de manera muy incompleta (Douglas); pero, en cambio, son disgregadas por la tripsina después de haber perdido su carácter Gram-positivo por desgrasamiento. La preparación de las vacunas desgrasadas tiende, pues, a hacerlas asequibles a la influencia digestiva de los fermentos plasmáticos y celulares del organismo, y de esta manera, a que, liberadas las proteinas bacterianas, inciten a la formación de substancias inmunizantes específicas.

La inmunización obtenida mediante estos diferentes métodos se conoce con el nombre de **inmunización activa,** s. isopática, según Behring. Pero en vista de lo dicho anteriormente, se comprende que también será posible obtener una activa **inmunización contra las toxinas** inyectando venenos atenuados, o pequeñas dosis de éstos, de manera análoga a cómo se procede para obtener la inmunidad antibacteriana. Según esto, nosotros podemos provocar un estado inmunitario antitóxico recurriendo a uno de estos procedimientos:

1. Inyectando pequeñas dosis de toxina.
2. Mediante la inyección de toxinas atenuadas por el calor o debilitadas por agentes químicos.
3. Mediante inyección de los correspondientes toxoides.

Desde el punto de vista de las aplicaciones prácticas de la inmunización antitóxica activa a la Terapéutica humana, figura, en primer término, el tratamiento de la tuberculosis mediante la tuberculina. Con el empleo terapéutico de la tuberculina se aspira, cuando menos, a obtener una inmunidad parcial contra aquellos venenos tuberculosos correspondientes a la tuberculina. Según la teoría defendida por Wassermann y Brück, el efecto terapéutico de la tuberculina consiste en que ésta, al unirse con la antituberculina contenida en los focos tuberculosos y con el complemento, ejerce una acción lísica, produciendo la fusión de los focos. Deben señalarse también en este lugar los ensayos realizados por Deycke para el tratamiento de la lepra mediante la inyección de un material grasiento (nastina) retirado del *Strepthotrix leproides,* y los intentos de Much con los antígenos parciales para el tratamiento de la tuberculosis.

Otra de las aplicaciones prácticas de la inmunización antitóxica activa, es la inmunización con la **anatoxina** diftérica, de que se hizo mención en la pág. 132. Los cobayos soportan perfectamente la inyección subcutánea de 5 c. c. de anatoxina, y a las tres semanas de inyectarle, en dos sesiones, 0,5-1 c. c. de anatoxina, resisten la inyección de cien dosis mortales de toxina, conservando la inmunidad por espacio de cinco a seis meses. También se puede inmunizar a niños de corta edad mediante inoculación de anatoxina, y la prueba de que se hacen inmunes está en el hecho de que a las seis semanas de la primera inyección de anatoxina (se aplican dos o tres inyecciones), la reacción cutánea de Schick, positiva antes de la inoculación, tórnase negativa.

Deben señalarse, finalmente, los trabajos realizados por Bail y Weil acerca de la inmunización mediante la inyección de agresinas naturales, y los de Citron, empleando extractos acuosos o en suero fisiológico de bacterias vivas (agresinas naturales). Se trataría en estos casos de una forma especial de inmunidad, de la llamada **inmunidad antiagresínica.**

El organismo vacunado se comporta fundamentalmente lo mismo que el individuo que ha padecido espontáneamente la infección. Lo que se pretende al inyectar los antígenos, es que el organismo elabore las substancias protectoras específicas, los anticuerpos, y al mismo tiempo, que sea capaz de adaptarse mejor y más prontamente en presencia de los antígenos que puedan penetrar con posterioridad de manera accidental. El organismo vacunado es un organismo adaptado o que está en mejores condiciones de adaptabilidad. En los individuos vacunados contra el cólera y contra la fiebre tifoidea se puede demostrar, aún mucho tiempo después de la vacunación, la presencia de anticuerpos específicos; pero, de todos modos, cuando, pasado mucho tiempo, el suero del organismo vacunado no despliega ninguna actividad específica contra el antígeno correspondiente, se puede demostrar que si se vuelve a inyectar el antígeno, el organismo elabora anticuerpos específicos con mucha mayor rapidez que el organismo no vacunado (v. Dunger).

La **inmunidad pasiva,** cuyo principio ha sido descubierto por Raymaud (1877), es el estado refractario que adquiere el animal para una infección determinada cuando se le inyecta el inmunsuero correspondiente. La inyección de suero de un animal inmunizado activamente contra un microbio o una toxina, es capaz de protejer al organismo contra los efectos nocivos de los correspondientes antígenos. En medicina humana es de uso corriente el empleo de los sueros antidiftérico y antitetánico como recursos profilácticos y curativos contra la difteria y el tétanos, respectivamente. Se utiliza generalmente el suero de caballo inmunizado activamente contra las toxinas diftérica y tetánica, suero que contiene antitoxinas específicas (suero antitóxico). La inyección del suero de los animales así preparados despliega efectos profilácticos y curativos, neutralizando las antitoxinas circulantes en los plasmas del organismo inficionado. Sin embargo, fuera de estos casos, en los que se muestra eficaz el tratamiento seroterápico hecho a tiempo, del que somos deudores a Behring, en la mayoría de los estados infecciosos (cólera, tifoidea) no se han obtenido los resultados esperados en un principio. La falta de actividad, o por lo menos, la escasa actividad de los sueros bacteriolíticos se ha explicado admitiendo que los cuerpos de reacción elaborados por el animal inoculado con gérmenes bacterianos, esto es, los amboceptores, se combinan difícilmente con el complemento humano. También se ha atribuído la insuficiencia de los sueros bacteriolíticos a la incapacidad del organismo inoculado para formar antiendotoxinas, o a su limitada capacidad para formar anticuerpos antiendotóxicos.

Según Spengler, en los animales inoculados con bacilos tuberculosos los cuerpos inmunizantes antituberculosos existirían principal-

mente en el estroma de los hematíes. De esta consideración puesta en claro por Spengler, ha nacido la idea de tratar la tuberculosis humana mediante la inyección de extractos de glóbulos rojos procedentes de caballos inmunizados contra la tuberculosis.

Para la evaluación de los sueros antitóxicos, y en especial del suero antidiftérico, se siguen todavía las indicaciones dadas por Ehrlich. Se llama **unidad tóxica** la dosis mínima de toxina capaz de matar un cobayo de 250 gr. de peso, y **unidad antitóxica** (IE=Inmunitäts Einheit), la mínima cantidad de suero inmune capaz de neutralizar in vitro la acción de 100 unidades tóxicas. Esta determinación se lleva a cabo por vía indirecta. Como el suero antitóxico tipo contiene una unidad antitóxica por c. c., resulta que un suero que a la dosis de 0,01 c. c. neutralice 100 unidades tóxicas contendrá, por c. c., 100 veces más IE que el suero tipo, es decir, contendrá 100 unidades antitóxicas por c. c. Según esto, al decir que un suero contiene 1.000 IE, queremos expresar que cada c. c. de éste es capaz de neutralizar la acción tóxica de $1.000 \times 100 = 100.000$ unidades de toxina.

Para la evaluación del poder de un suero antitóxico se prepara el suero tipo suministrado por el Instituto alemán de Francfort, de tal manera que 1 c. c. de la dilución de este suero contenga una unidad antitóxica. Para determinar ahora la dosis de ensayo de toxina, se procede esquemáticamente en la siguiente forma:

| Exp. | Suero. | Toxina | Resultado. |
|---|---|---|---|
| Cobayo núm. 1 | 1 c. c. (I unidad) | 0,70 | † a los tres días. |
| » núm. 2 | » » | 0,65 | † a los tres días. |
| » núm. 3 | » » | 0,60 | † a los tres días. |
| » núm. 4 | » » | 0,55 | Nada. |
| » núm. 5 | » » | 0,50 | Nada. |

Mezcla neutra = 0,55 gr. de veneno
Mezcla † = 0,65 » » » (a los tres días).
Diferencia = 0,10 » » » , o sea, cinco dosis mortales.

Teóricamente sería suficiente añadir una sola dosis mortal de toxina para alcanzar el límite †, pero en la práctica hay necesidad de añadir varias dosis mortales (5 en el ejemplo elegido), por la razón de que la toxina añadida desplaza las toxonas. El efecto mortal sólo se produce cuando la toxina ha reemplazado todos los equivalentes de toxona combinados a la antitoxina.

Para el ensayo del suero antitóxico se procede esquemáticamente en esta forma:

| Exp. | Mezcla inyectada | Resultado |
|---|---|---|
| Cobayo n.º 1 | 0,65 gr. toxina + 1 c. c. de suero al 1 : 100 | Nada. |
| » n.º 2 | 0,65 » » + 0,66 de suero al 1 : 100 (suero al 1 : 150) | Nada. |
| » n.º 3 | 0,65 » » + 0,50 » » (suero al 1 : 200) | † al cuarto día. |

Según esto, el suero examinado contiene 150 unidades por c. c., es decir, contiene 150 veces más antitoxina que el suero tipo.

Otro de los medios para alcanzar la inmunidad, es el llamado **método combinado.** La inmunización se lleva a cabo en este caso inyectando cuerpos bacterianos vivos o muertos + el antisuero correspondiente; con este objeto se inyectan simultáneamente el inmunsuero y las bacterias, o bien bacterias sensibilizadas (Besredka). Este método de inmunización, que se ha aplicado especialmente para la profilaxia de la fiebre tifoidea, y también como recurso curativo contra la infección gonocócica (asimismo, se han hecho ensayos contra el cólera, peste, etc.), consiste en inyectar los cuerpos bacterianos cargados de amboceptor, para lo cual se ponen las bacterias en contacto con el correspondiente suero inmune, sometiéndolas luego a la centrifugación, con lo cual se recogen en el fondo del tubo los gérmenes cargados de los amboceptores específi-

cos contenidos en el suero. La inmunización mediante vacunas sensibilizadas tendría la ventaja de suprimir la llamada fase negativa de la inmunización.

El método propuesto recientemente por Behring para combatir la difteria, método que consiste en inyectar una mezcla de toxina y antitoxina diftéricas, y que Park utilizó en gran escala en Norteamérica, entra también en esta categoría. También se han practicado ensayos terapéuticos afortunados contra la fiebre tifoidea mediante la inyección de bacilos tíficos muertos sensibilizados (Gay y Chickering), y contra la infección tuberculosa, mediante un preparado de la firma Höchst, que consiste fundamentalmente en una mezcla de bacilos tuberculosos y suero antituberculoso. Meyer ha demostrado, en efecto, que los bacilos tuberculosos sensibilizados se reabsorben muy fácilmente.

Wright ha descubierto el interesante hecho de que, subsiguientemente a una primera inyección de bacterias muertas, queda el organismo en un estado de mayor receptividad, que se revela por descenso del índice opsónico, y que es debido a la fijación de las opsoninas por las bacterias inyectadas. A esta fase de mayor receptividad, que se prolonga durante cierto tiempo, le ha dado Wright el nombre de «fase negativa». Pasado algún tiempo, el índice opsónico vuelve a elevarse, alcanzando el nivel anterior, y luego lo traspasa (fase positiva). Según Wright, para alcanzar una inmunización eficaz, es preciso inyectar las dosis sucesivas de vacuna durante la fase de incremento del índice opsónico, es decir, durante la fase positiva. El hecho de que la inyección de bacterias sensibilizadas no produzca fase negativa, dependería de la dificultad o de la imposibilidad de que los cuerpos bacterianos cargados de anticuerpos fijen las opsoninas del suero del sujeto inyectado.

A partir de focos infecciosos de variada localización (articulares, pulmonares, etc.) pueden ingresar en el torrente circulatorio materiales antigénicos contenidos en el mismo, y que, en ciertas condiciones, pueden actuar como verdaderas vacunas. Estos fenómenos de autoinoculación observados por Wright y Freemann, se traducen por modificaciones del índice opsónico. El masaje de articulaciones enfermas y los movimientos respiratorios profundos en los casos de lesiones pulmonares, producen la movilización de las substancias antigénicas contenidas en los focos infecciosos.

En lo tocante a la rapidez y a la persistencia de la inmunización activa y pasiva, hay que advertir lo siguiente:

1. La inmunidad activa se establece con lentitud, al cabo de unos cuantos días o semanas, en tanto que la inmunidad pasiva se establece inmediatamente después de la inyección del inmunsuero. Estas diferencias se comprenden con sólo tener en cuenta que en el primer caso el organismo precisa cierto tiempo para producir las substancias reactivas (anticuerpos), a las que está íntimamente ligado el estado refractario, al paso que en el segundo caso se introducen estas substancias ya formadas, es decir, los anticuerpos contenidos en el suero inmune.

2. En contraposición a lo que se observa en la inmunidad pasiva, que es poco persistente (tres a seis semanas, o menos), la inmunidad activa persiste durante largo tiempo, durante varios años, y en ocasiones, durante toda la vida del sujeto.

3. La inmunidad activa es mucho más sólida que la inmunidad pasiva.

Existe alguna relación entre la inmunidad natural y la inmunidad

adquirida? Desde el punto de vista filosófico, cabe aventurar la sospecha de que la inmunidad natural de algunas especies animales para determinadas infecciones no es otra cosa que una forma de la inmunidad adquirida por los ascendientes y transmitida por vía hereditaria. En favor de esta hipótesis, defendida por diferentes autores, deponen unos cuantos hechos cuya importancia demostrativa no deja lugar a duda alguna, aun cuando no se trate de hechos relativos a la transmisión hereditaria de una inmunidad absoluta contra determinadas infecciones adquiridas por los ascendientes. Las primeras epidemias de tos ferina aparecidas entre nosotros han sido sumamente graves, en tanto que hoy han perdido el primitivo carácter de gravedad, gracias a la inmunidad relativa adquirida por las generaciones anteriores, inmunidad que se ha transmitido por vía hereditaria. Otro tanto cabe decir del sarampión, infección generalmente leve entre nosotros, pero que adoptó una gravedad particular entre los habitantes de las islas Feröe, vírgenes hasta entonces de la enfermedad. La lepra y la sífilis actuales están desprovistas del carácter de malignidad que tenían en siglos anteriores, lo que debe de atribuirse a la relativa inmunidad de las generaciones de hoy. La actual atenuación de la sífilis en la raza europea, comparativamente a la lúes maligna de épocas anteriores, sobre todo del siglo XV, no está relacionada con un decrecimiento del poder virulento del agente infeccioso —como lo demuestra el hecho de que la sífilis importada a pueblos libres hasta entonces del mal, se manifieste por accidentes graves—, ni está tampoco en relación con un debilitamiento debido a la terapéutica seguida, por la razón de que la infección sifilítica tiene también carácter de relativa benignidad en la raza árabe, que está muy lejos de seguir al tratamiento como los europeos. En atención a todo esto, parece que hay que atribuir la atenuación de la sífilis de nuestros días a la relativa inmunidad adquirida por las generaciones anteriores, transmitida hereditariamente.

De las investigaciones realizadas por Deycke en Turquía, se desprende que la infección tuberculosa sigue un curso tanto más grave cuanto menor es la comunicación entre los miembros de una raza o los habitantes de un pueblo y los focos geográficos más castigados por la tuberculosis. En las poblaciones rurales y en los habitantes de las ciudades que se relacionan con los focos vivos de infección, se puede asegurar que las nueve décimas de los adultos no se libran de ella (Metchnikoff, Burnet y Tarassevitch).

Lo dicho anteriormente es aplicable tan sólo a la inmunidad relativa a determinadas infecciones; en cambio, es seguro que no puede darse la misma explicación para otro gran número de casos. Si la inmunidad adquirida debe de considerarse en cierto modo como una forma particular de adaptación del organismo a los excitantes patógenos; y si la inmunidad natural para determinadas infecciones es justiciable de la misma explicación, hay que convenir en que la inmunidad natural de que gozan los organismos contra multitud de infecciones, debe mirarse como resultado de la falta de adaptación de los gérmenes respectivos al medio vivo representado por el organismo.

Las dos teorías principales explicativas del mecanismo de la inmunidad, son las siguientes:

1. Según la **teoría fagocitaria** (Metchnikoff), la inmunidad es función de la fagocitosis. Si un animal resiste la inoculación de ciertos gérmenes, esto es debido a que las bacterias en cuestión son prontamente destruídas por las células fagocitarias del organismo. De aquí se desprende que el estado refractario concluirá por perderse en todas aquellas circunstancias en que esté aminorada o paralizada la fagocitosis, lo que ocurre en condiciones muy variadas (enfriamiento, fatiga, introducción de diferentes substancias). En la inmunidad natural contra las toxinas también intervienen los leucocitos, capaces de fijar y destruir los venenos.

Los animales que son insensibles a determinados venenos introducidos por vía subcutánea, presentan fenómenos tóxicos y llegan a sucumbir si la inyección se practica en la substancia cerebral. Se admite en el primer caso que los leucocitos, fijando y destruyendo el veneno, impiden que llegue éste al sistema nervioso central. Govaerts atribuye a las plaquetas sanguíneas un importante papel en la inmunidad natural. Según él, cuando se inyectan en el torrente circulatorio de diferentes animales, emulsiones microbianas, se observa la formación de acúmulos de plaquetas, en los cuales quedan adheridas o englobadas las bacterias, facilitando de esta manera la fagocitosis a nivel de los capilares, en donde quedan detenidos los conglomerados de bacterias y plaquetas. Hechos análogos se observarían, según Govaerts, cuando se inyectan glóbulos rojos extraños o partículas inertes, p. ej., las partículas carbonosas que entran en la composición de la tinta china.

En la inmunidad adquirida, los leucocitos, adaptados ya a partir de la primera infección espontánea o provocada, se han hecho aptos para englobar y destruir rápidamente los gérmenes y las toxinas que puedan ingresar ulteriormente en el organismo.

2. Según la **teoría humoral**, la inmunidad está íntimamente ligada al poder bactericida de los humores, relacionado, a su vez, con la presencia de alexina (Buchner). Multitud de experimentadores (Fodor, Nuttal y otros) han demostrado, efectivamente, que los líquidos orgánicos ejercen una influencia perniciosa sobre la vitalidad de algunas bacterias; pero es evidente, sin embargo, que no hay en todos los casos relación directa entre el grado de inmunidad y el poder bactericida de un suero dado. Los ejemplos de esta falta de concordancia entre el poder bactericida de los plasmas y el comportamiento de los animales ante la introducción de los respectivos gérmenes, son muy numerosos; pero basta a nuestro propósito recordar que, al paso que el suero del perro, animal refractario al carbunco, constituye un buen medio de cultivo para la bacteridia, el suero de rata, animal sensible a la infección carbuncosa, posee propiedades bactericidas. Por otra parte, Choukewitch ha visto que el suero de conejos inyectados con bacilos muertos del «hog-cólera», pero que no han quedado inmunizados, contiene gran cantidad de anticuerpos; además, Behring, Roux y otros, han demostrado que animales cuyo suero contiene muchas antitoxinas sucumben, sin embargo, a la inyección de dosis poco elevadas de veneno.

Del conjunto de datos que poseemos actualmente, se desprende que en el proceso de la inmunidad intervienen dos factores: el factor celular y el factor humoral. Los gérmenes y las toxinas son destruídos no sólo por los elementos celulares, especialmente por

los leucocitos, sino que también son destruídos en el seno de los plasmas, gracias a su contenido en anticuerpos y en complemento. En vista de esto, la inmunidad debe de considerarse como un caso particular de la digestión intracelular de los gérmenes y de sus venenos, y en parte, como un caso especial de la disgregación extracelular de las substancias antigénicas. No obstante, si se considera que las substancias específicas de reacción contenidas en los líquidos del organismo son producto de la actividad de los elementos protoplasmáticos, resulta que el proceso de la inmunidad es reductible, en última instancia, a un proceso substancialmente celular.

Como las propiedades nocivas de un cuerpo depende de la existencia de receptores celulares adecuados con los que se combina, resulta que la inmunidad natural contra las toxinas puede explicarse por la falta de receptores protoplasmáticos adecuados para combinarse con el veneno en cuestión. La substancia nerviosa de los animales sensibles al tétano fija de tal manera la toxina tetánica, que la inyección de la mezcla substancia cerebral + veneno tetánico no despliega efectos tóxicos, a causa de que el veneno ha contraído una combinación con los receptores del material nervioso inyectado; en cambio, la substancia nerviosa de los animales refractarios al tétano no posee propiedades neutralizantes (Metchnikoff y Marie), a causa de la falta o del escaso número de receptores para el veneno tetánico. En armonía con esto, la inmunidad natural contra las toxinas está en relación con la ausencia de receptores apropiados.

La inmunidad adquirida contra las toxinas se explica, según Ehrlich, por la presencia de numerosos receptores libres, esto es, de anticuerpos, en los plasmas circulantes, de tal manera que los venenos son neutralizados en el torrente circulatorio antes de que puedan llegar a los elementos protoplasmáticos toxosensibles. También es justiciable de una explicación análoga el proceso de la inmunidad adquirida contra los microbios.

Es evidente que el concepto de inmunidad es extensivo, no sólo al estado refractario del organismo contra los vegetales y animales parásitos, sino, además, al estado de resistencia del cuerpo animal contra toda suerte de substancias de carácter antigénico (glóbulos rojos, espermatozoos, albúminas de procedencia variable, etc.) Por lo que respecta a la inmunidad anticancerosa, hay que distinguir también una forma de inmunidad natural y otra forma de inmunidad adquirida contra el cáncer. El hecho de que la inoculación de tejido canceroso no vaya seguida de éxito en todas las ratas inoculadas, depende, desde luego, de un estado refractario del animal. Sin embargo, ocurre que un animal inoculado primeramente con éxito, es refractario a una segunda inoculación de material canceroso practicada cuando el primer injerto está completamente desarrollado (Ehrlich), por más que en ocasiones también se observa que el segundo injerto prende bien, y hasta que se desarrolla mejor que el primitivo (Lewin). También se observa que en una serie de animales inoculados con un tumor, no se desarrolla en ninguno de ellos, o por lo menos en algunos, el tejido canceroso (pasados veinte

días); pero si a estos animales refractarios se les practica una segunda inoculación, en sitio diferente y con substancia tumoral diferente de la primera, entonces se observa bastantes veces que, pasados unos días, comienzan a desarrollarse los dos nódulos cancerosos. La inmunidad adquirida para el cáncer se manifiesta principalmente cuando el animal ha tenido un tumor espontáneo que ha curado, y también, cuando fué negativa la primera inoculación.

La inmunidad obtenida contra un tumor se manifiesta, o porque fracasa toda tentativa ulterior de inoculación, o porque se entorpece el desarrollo del tumor inoculado. Inyectando en el interior de las venas de ratones material carcinomatoso o condromatoso, Caspari ha observado una inmunidad evidente contra la inoculación subcutánea ulterior de los mismos tumores; la inmunidad era completa cuando las células tumorales introducidas en las venas no habían prendido, al paso que sólo se producía por lo general una inmunidad relativa cuando la primera inoculación había sido seguida de resultado, cosa que ocurre en el 80 a 100 por 100 de casos. También se logra un estado de inmunidad evidente inyectando material neoplásico muerto (Königsfeld, Caspari).

Acerca de otras teorías explicativas de la inmunidad, merece recordarse la primitiva hipótesis de Pasteur, según la cual la inmunidad adquirida estaría relacionada con la desaparición, en los plasmas del animal, de una substancia necesaria para el desarrollo de los gérmenes, que éstos habrían agotado durante la primera infección (teoría del agotamiento). Según la teoría de la adición, de Chauveau, el estado refractario adquirido dependería de la aparición, en el organismo, de productos nuevos que se opondrían al desarrollo ulterior de los gérmenes. Méndez ha expuesto una modificación de la teoría inmunitaria de Ehrlich, teoría que explica algunos fenómenos difícilmente explicables dentro de la doctrina clásica. Según Méndez, las toxinas son digeridas por las células fagocitarias, y los productos de esta digestión se designan con el nombre de lisinas. Las toxinas no obran directamente sobre las células de los tejidos; el cuerpo deletéreo que va a fijarse sobre los elementos protoplasmáticos del organismo, es la lisina resultante de la disgregación de la toxina. Las antitoxinas serían productos de reacción de las células contra las lisinas; pero las substancias antitóxicas no tienen afinidad más que por las toxinas, de tal manera que en la sangre circulante puede demostrarse la existencia simultánea de lisina y antitoxina. La formación de lisinas, es decir, de productos nocivos a expensas de la toxina, se demuestra en la siguiente forma: si se inyecta a un organismo una dosis mortal de toxina, el animal entra en período agónico después de una fase de incubación; si entonces se extrae la sangre del animal agónico y se inyecta a otro animal sano, éste enferma inmediatamente, sin que exista período incubatorio. Este hecho demuestra que en la sangre del primer animal existen productos tóxicos de nueva formación (las lisinas), pues, según se sabe, los efectos nocivos despertados por la toxina sobrevienen en todo caso después de un período de incubación más o menos largo.

En la conferencia «Nobel» dada por Metchnikoff en Stocolmo, acerca del «Estado actual de la inmunidad en las enfermedades infecciosas», insistió una vez más sobre el papel de la fagocitosis. Recordó a este propósito los trabajos de Bail y Weil, quiénes han visto que el veneno estafilocócico mata en pocas horas los conejos jóvenes, al paso que éstos resisten cuando se les inyecta el veneno con cierta cantidad de leucocitos. Asimismo, ha demostrado Besredka que con la inyección de bacilos tíficos muertos en la cavidad peritoneal de cerditos de Indias, los animales sucumbían envenenados por las endotoxinas (en el espacio de doce horas), pero resistían, por el contrario, cuando se practicaba la inyección a animales cuya cavidad peritoneal encerraba gran cantidad de glóbulos blancos. Sin embargo, uno de los hechos más demostrativos para la teoría fagocitaria es el resultado de los experimentos de Petterson y de Salimbeni. El primero de estos autores ha visto que los leucocitos procedentes de animales inmunizados contra determinados microbios ejercen un papel protector evidente contra varias dosis mortales del agente infeccioso; y Salimbeni ha demostrado que los glóbulos blancos del animal inmunizado constituyen «un verdadero manantial de substancias protectoras, y esto en un momento en que la sangre no presenta trazas de modifica-

ción». Salimbeni ha visto también que los glóbulos procedentes de animales inmunizados eran todavía capaces de asegurar la inmunidad aún después de haberlos lavado repetidamente. Por otra parte, el mismo investigador ha establecido que en momentos en que los plasmas han perdido sus propiedades protectoras, el organismo goza, sin embargo, de inmunidad, resistiendo, por tanto, la inoculación de dosis letales de gérmenes infecciosos.

El proceso de la fagocitosis ha sido ya estudiado en páginas anteriores. El fenómeno de la acumulación de células móviles mesodérmicas alrededor de cuerpos extraños que han penetrado accidentalmente en el cuerpo de los animales, es accesible a la inspección microscópica directa en casos especiales. En sus primeros trabajos acerca de la fagocitosis, Metchnikoff ha visto que la introducción de espinas en el cuerpo transparente de las *Bipinnarias* —larvas flotantes de estrellas de mar—, va seguida de la acumulación de multitud de células móviles alrededor del cuerpo extraño. El mismo Metchnikoff ha demostrado que los esporos en forma de aguja de un microbio productor de una enfermedad de las *Daphnias* («pulgas de agua»), al penetrar en la cavidad del cuerpo del crustáceo a través del intestino, son rodeados por las células móviles del animal. Todas estas observaciones han podido ser realizadas directamente bajo el microscopio, a causa de la transparencia del cuerpo de estos animales.

En algunos animales se encuentran formaciones fagocitarias especiales. Anteriormente se han citado los fagocitos gigantes, de forma estelar, descritos por Metalnikov en la cavidad de *Ascaris megalocephala.* El mismo autor estudió unas formaciones especiales llamadas «urnas», que se encuentran en la sangre de un gusano de mar, *Sipunculus nudus;* estas urnas son formaciones pluricelulares derivadas de células endoteliales, dotadas de gran movilidad, que emiten largos pseudopodos que fijan y engloban las partículas extrañas y las bacterias inyectadas en la cavidad del cuerpo. Según Cantacuzéne, las urnas de los spinculos inmunizados captan y destruyen las bacterias mucho más rápidamente que los animales normales. En las blástulas de erizo de mar, las primeras células mesenquimatosas que aparecen derivadas del ectodermo, no gozan de actividad fagocitaria; sólo al comenzar la gastrulación, las células mesenquimatosas procedentes del endodermo, a nivel del fondo de la invaginación gastruloide, poseen capacidad englobadora para las partículas de tinta china y para los microbios inyectados en la cavidad del embrión (Metalnikov).

Los resultados de las investigaciones zoológicas realizadas por Metchnikoff, le han conducido a afirmar que «los elementos de los organismos del hombre y de los animales dotados de movimientos propios y capaces de englobar cuerpos extraños, no son otra cosa que restos de un sistema digestivo de los seres primitivos». Según el criterio sostenido por Metchnikoff, la inmunidad es función de la capacidad englobadora y destructora de los fagocitos frente a los excitantes patógenos vivos. En todos los casos de inmunidad, la fagocitosis se ejerce de manera muy activa, al paso que en las infecciones mortales o que evolucionan malamente, la fagocitosis es nula o muy débil. Debe insistirse, según Metchnikoff, en que las células fagocitarias engloban las bacterias vivas en un estado en que todavía son capaces de provocar la infección mortal cuando se inoculan a un organismo sensible.

Al paso que la destrucción de ciertos agentes infecciosos en los casos de inmunidad se debería al poder bactericida de los plasmas del organismo, en otros casos este papel destructor se realizaría en el seno de los fagocitos (Petterson). Los bacilos del cólera y de la fiebre tifoidea, entre otros, serían destruídos por los productos bactericidas contenidos en los plasmas, al paso que otros gérmenes más resistentes (bacterias piógenas, b. carbuncoso) serían disgregados en el interior de las células fagocitarias.

Lambert y Bouin han descrito con el nombre de **eskeptofilaxia** el fenómeno siguiente: la inyección de extractos (en agua salada) de diferentes órganos, tales como tiroides, cerebro, cuerpo lúteo, etc., va seguida de efectos tóxicos pronunciados cuando se inyectan, aún a dosis pequeñas, por vía intravenosa; sin embargo, si la dosis tóxica total se inyecta en dos veces, con un intervalo de pocos minutos, entonces el animal no experimenta ninguna alteración notable. Lambert y Bouin dan a esta forma de inmunidad rápida el nombre de eskeptofilaxia. Parece ser que este fenómeno no es específico.

Por lo que respecta a la inmunidad anticancerosa, cabe distinguir los casos siguientes:

1. Inmunidad natural. Debe admitirse que en los animales en los que no prenden los injertos hechos con tejido canceroso, falta una substancia indispensable para el desarrollo de la neoplasia (Ehrlich).

2. Inmunidad adquirida.

a) Las ratas inoculadas con tumores carcinomatosos procedentes de ratones, se hacen refractarias a nuevas inoculaciones. La reabsorción del fragmento tumoral va seguida de la aparición del estado inmunitario.

b) Inmunidad athréptica, según Ehrlich. Los ratones portadores de un tumor inoculado son refractarios a nuevas inoculaciones; no obstante, hay casos en los que la inoculación del segundo tumor va seguida de resultado positivo.

c) Inmunidad pasiva. En el suero de animales inmunizados activamente, y lo mismo en el suero de animales portadores de un tumor curado espontáneamente, existen cuerpos inmunizantes (Gaylord, Clowes y Baestock). Los ensayos seroterápicos realizados han dado resultados inconstantes (Jensen, Ehrlich y otros).

Debemos señalar ahora una forma de vacunación no específica, de la que se echó mano últimamente con el objeto de combatir variadas infecciones de origen microbiano. Weichardt había observado que la introducción paraentérica de proteínas extrañas o de los productos de descomposición de éstas (albumosas, peptonas) activaba la formación de anticuerpos específicos, y que la inyección de dosis elevadas inhibía, por el contrario, la producción de tales anticuerpos. Este hecho encuentra su expresión en la llamada ley biológica fundamental de Arndt-Schulz, que se enuncia diciendo que «las excitaciones moderadas actúan como acelerantes, y las excitaciones enérgicas, como inhibidoras». De otra parte, Hektoen probó más recientemente que los conejos preparados con un suero dado, reaccionan con una notable producción de precipitinas para este suero si se inyecta otro de diferente procedencia. Este tratamiento proteinoterápico de algunas infecciones locales y generales (reumatismo agudo, fiebre tifoidea, grippe, blenorragia, etc.) se realiza inyectando por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, albúminas extrañas a la constitución del organismo, tales como suero sanguíneo de caballo, leche de vaca o de cabra, solución de caseína, o bien cuerpos bacterianos de especie diferente a los causantes de la infección, que se comportan para el caso como proteínas no específicas. Todas estas substancias provocan una activación del protoplasma vivo (Protoplasmaaktivierung, según Weichardt), incitándole a una formación más activa de anticuerpos específicos. No obstante, Hofmann no logró demostrar aumento del poder aglutinante para el bacilo tífico después de la inyección de proteínas extrañas.

Nos hemos referido hasta aquí a la inmunidad general del organismo; pero hay que considerar ahora los hechos de **inmunidad local**, muy importantes desde el doble punto de vista de la teoría y de la práctica. Experimentando con una variedad de estafilococo virulento para el conejillo de Indias, ha demostrado Besredka que la vacunación resulta mucho más eficaz si se aplican directamente sobre la piel cultivos de gérmenes muertos por calentamiento, que si se inyectan en el espesor de la piel o subcutáneamente. F. P. Gay ha llegado a resultados parecidos, referentes a la posibilidad de obtener reacciones inmunitarias locales inoculando estreptococos en la sangre, en el dermis y en la pleura del conejo; así, por ejemplo, ha visto

que la dosis de vacuna estreptocócica que, inyectada en la pleura, proteje al animal contra la inoculación intrapleural de gérmenes vivos, no confiere inmunidad para los gérmenes inoculados en el interior de las venas. Estos hechos experimentales, y otros más que omitimos de intento, prueban que en algunos casos puede establecerse un estado de inmunidad local, relacionado con una producción, también local, de anticuerpos. Turró y Domingo han probado que en los conejitos indianos inyectados en la tráquea con bacilos tíficos calentados, las aglutininas y bacteriolisinas específicas aparecen primeramente en las células que están en contacto con el antígeno, y sólo más tarde aparecen en la circulación general. La formación de anticuerpos por las células que se encuentran en la zona inoculada y que sufren primeramente el contacto con el antígeno, ha sido también comprobada por Bacigalupo y Alcaraz, cuyos autores observaron que el suero hemolítico conejo-anticarnero es menos activo cuando se excluye la zona inyectada después de uno a nueve días de practicada la inyección de sangre.

## Inmunidad de los microbios contra el organismo

Si el organismo reacciona contra los microbios que han penetrado en su interior mediante la formación de anticuerpos, es justa la conclusión de que los gérmenes infecciosos tenderán, a su vez, a inmunizarse contra los anticuerpos elaborados por el animal inficionado. El hecho, bien conocido, de que sea posible habituar ciertos protozoos y bacterias a vivir en un organismo mediante pases repetidos por individuos de la misma especie; y el hecho, perfectamente comprobado, de que puedan permanecer durante mucho tiempo en estado de latencia, en el interior del cuerpo, sobre todo en los ganglios linfáticos y en el interior del bazo, algunas bacterias y protozoarios, tales como los gérmenes de la tuberculosis, de la fiebre tifoidea, de la sífilis y del paludismo, prueban, desde luego, que es posible hablar de un estado de inmunización de los protozoos y de las bacterias contra el organismo, estableciéndose, por decirlo así, una forma de inmunidad recíproca.

Desde luego, algunas bacterias se hacen más resistentes en el interior del organismo elaborando una cápsula que las proteje en cierto modo contra la acción de los anticuerpos; pero, de otro lado, los mismos gérmenes que excitan la formación de substancias protectoras por parte del organismo, producen substancias neutralizantes para aquellos anticuerpos. Ya se habló en páginas anteriores de la acción de las agresinas elaboradas por las bacterias, y ahora debemos añadir que los agentes infecciosos se hacen resistentes a los anticuerpos específicos contenidos en los inmunsueros mediante la secreción de anti-anticuerpos, también de carácter específico. Ehrlich ha señalado la resistencia que adquieren algunos espiroquetes para ciertos agentes quimioterápicos (razas salvarsán-resistentes), y la rápida adaptación de los tripanosomas, a los anticuerpos tripanolíticos, resistencia que hasta se trasmite por vía hereditaria. También Levaditi y otros autores han descrito la sero-resistencia de los tripanosomas, p. ej., del *T. gambiense*, al suero del enfermo de que procede; y han demostrado asimismo que los tripanosomas inmunizados contra los materiales del suero específico no son accesibles a la influencia de las opsoninas. Cuando se siembran bacilos tíficos en suero bactericida fresco, disminuye la aglutinabilidad de los gérmenes para el suero aglutinante correspondiente (Walker) y se acrecienta la resistencia de las bacterias a las influencias bactericidas (Cohn). F. d'Hérelle estudió la inmunidad de los microbios contra el bacteriófago, resistencia debida, en parte, al encapsulamiento de las bacterias, y en parte, a la secreción de substancias protectoras.

## Hipersensibilidad, s. anafilaxia

Desde el punto de vista de la susceptibilidad de las especies animales a los diferentes factores morbógenos, se acostumbra a distinguir especies naturalmente y normalmente sensibles, y especies refractarias. La sensibilidad normal natural de una especie dada, puede acrecentarse artificialmente para ciertos antígenos, en cuyo caso se crea, por decirlo así, una forma de hipersensibilidad artificial; pero también puede ocurrir que algunos individuos de la especie en cuestión sean naturalmente hipersensibles a determinadas influencias morbosas. En las especies naturalmente refractarias o insensibles se descubren a veces algunos individuos que tienen una sensibilidad natural anormal para determinados factores patógenos, y, de otra parte, también es sabido que puede crearse una sensibilidad artificial de estas especies para variados excitantes (Nicolle y Césari). Entre las formas de hipersensibilidad artificial figura, en primer plano, la anafilaxis; pero también se consideran como formas de hipersensibilidad, la idiosincrasia, caracterizada por una capacidad reaccional del organismo anormalmente elevada y cualitativamente alterada para determinadas substancias (Doerr); y la atopia (Coca), consistente en una alteración cualitativa de la capacidad reactiva del organismo.

Si se inyecta a un animal una dosis no tóxica de una substancia que posea cualidades antigénicas, y luego, pasado cierto tiempo, se practica una segunda inyección de una dosis inócua del mismo producto, se desarrollan graves fenómenos de intoxicación que pueden terminar por la muerte, a persar de que la dosis total inyectada en los dos tiempos no hubiera sido letal introducida de una sola vez. A este estado particular de disposición en que queda el organismo después de una primera inyección de materiales antigénicos, estado de sensibilidad que se revela porque el animal ya reacciona con fenómenos tóxicos a una segunda inoculación de una dosis de antígeno normalmente inócua, se le designa con el nombre de **hipersensibilidad**, y también, con el de estado anafiláctico o **anafilaxia.**

Para que una substancia sea capaz de provocar el estado anafiláctico, de sensibilizar o anafilactizar a un animal, debe de poseer aquellas cualidades señaladas anteriormente apropósito de los antígenos, es decir, debe poseer carácter antigénico. Los cuerpos albuminoideos sómato-extraños representan el tipo de las substancias sensibilizadoras. Las toxinas de procedencia animal y vegetal, las materias proteicas nativas y los líquidos albuminosos complejos (sueros heterólogos, leche, extractos de órganos y de productos vegetales) actúan como sensibilizadores o anafilactizantes; pero también poseen idéntica propiedad las células vivas o muertas de diferente procedencia que ingresan en el organismo (bacterias, hongos, glóbulos rojos, espermatozoos) y que representan, en último término, una mezcla de antígenos parciales, un agem. Las albumosas primarias, así como ciertos productos menos complejos procedentes de la disgregación de la albúmina, entre ellos, las peptonas y algunos polipéptidos (Abderhalden y Kämpf), están dotados también de cualidades antigénicas; pero, en cambio, están desprovistos de tal carácter los productos más simples de la dislocación de la

albúmina, los ácidos aminados (Abderhalden y Weichardt) y los polipéptidos sencillos (Abderhalden y Kämpf). Según lo dicho en otro lugar, las substancias de molécula sencilla, tales como las grasas y los hidratos de carbono, son incapaces de sensibilizar a los animales; y lo mismo cabe decir de multitud de substancias de composición definida extrañas al organismo (yodoformo, salvarsán y otros numerosos medicamentos). Sin embargo, puede ocurrir que estas substancias adquieran carácter antigénico al combinarse con las albúminas del cuerpo del animal.

La dosis de material antigénico que se precisa inyectar para provocar el estado anafiláctico, es muy variable, y depende, aparte la especie y el estado del animal, de la naturaleza del producto inyectado y de la vía de introducción. Wells ha logrado sensibilizar conejitos de Indias inyectándoles subcutáneamente 0,00000005 gramos de ovoalbúmina, y Rosenau y Anderson obtuvieron idéntico efecto sensibilizante con dosis muy reducidas de suero de caballo. En los experimentos de Wells, el choque anafiláctico mortal ha sido provocado inyectando por vía venosa una dosis segunda de 0,0001 gramos de antígeno.

La vía subcutánea es la que se elige preferentemente para sensibilizar los animales, y la vía venosa la que se utiliza comúnmente para introducir la segunda dosis de antígeno, es decir, la dosis desencadenante. También se logra provocar el estado de hipersensibilidad inyectando el antígeno por otras vías, v. gr., por vía peritoneal y cerebral, y también por vía ocular, intrarraquídea y percutánea. La única condición requerida para que se desarrolle el estado anafiláctico, es que ingrese en el torrente circulatorio una albúmina extraña, lo que se logra introduciendo la substancia antigénica por una cualesquiera de las vías señaladas. El hecho de que en algunos casos sea posible anafilactizar por vía digestiva (Rosenau y Anderson y otros), debe de interpretarse en el sentido de que parte de los materiales albuminoideos introducidos en el estómago se escapa al proceso de la digestión, pasando intransformados a la corriente sanguínea, a través de la mucosa de las vías digestivas. Pfeiffer y Mitta, y más recientemente Arloing y Langeron, lograron sensibilizar conejos de Indias por vía respiratoria mediante pulverización o insuflación con substancias antigénicas, y asimismo, lograron desencadenar el choque anafiláctico administrando el antígeno por la misma vía.

A la pregunta de si es posible sensibilizar los animales mediante albúminas homólogas, debe responderse por la negativa. Cierto que Widal, Abrami y Brulé han descrito el fenómeno que ellos llaman **autoanafilaxia**, obtenido mediante inyección intravenosa (al hombre) del propio suero del sujeto, extraído algún tiempo antes. Aunque en este caso se trata aparentemente de fenómenos anafilácticos despertados por la inyección de albúminas homólogas, debe de tenerse en cuenta, conforme sostienen los autores citados, que estos hechos demuestran que «nuestro organismo se halla casi constantemente en estado anafiláctico, por existir en la circulación cierta cantidad de albúminas heterólogas». La inyección de suero de procedencia fetal a un organismo de la misma especie produce también fenómenos anafilácticos (Lokemann y Thiess), comportándose, por lo tanto, como un suero extraño. De otra parte, Durán Reynals ha visto que la sensibilización de la madre durante el embarazo, es causa de que los recién nacidos presenten extra-

ordinaria sensibilidad para el antígeno, al paso que la madre queda desensibilizada después del parto. El curioso fenómeno descubierto por Uhlenhuth, de que se pueda sensibilizar un animal con la albúmina de su propio cristalino, se explica considerando que esta albúmina no posee especificidad genética, funcionando, por tanto, como un material extraño.

El animal sensibilizado para una determinada especie de albúmina presentará fenómenos tóxicos de carácter anafiláctico cuando, pasados unos días, se le inyecte segunda vez una nueva dosis del material empleado para la sensibilización. Hay que tener en cuenta, no obstante, que determinadas substancias poseen tan sólo función sensibilizadora, y que otros cuerpos están dotados únicamente de acción tóxica secundaria. Las investigaciones de Zunz han demostrado, en efecto, que ciertos productos procedentes de la digestión pepsino-tripsino-erépsica de la fibrina sensibilizan al animal, pero no precisamente para el cuerpo inyectado, sino para otras substancias más o menos afines desde el punto de vista químico; así, la heteroalbumosa y la protoalbumosa (proteosas primarias) son, al mismo tiempo, sensibilizantes, preparantes y desencadenantes; pero, en cambio, la sinalbumosa sólo posee propiedades sensibilizadoras para los cuerpos anteriormente mencionados. Gay y Adler también han visto que la inyección de ciertas globulinas contenidas en el suero sensibiliza al animal, y que éste no presenta el cuadro de la anafilaxia cuando se le inyecta segunda vez las citadas globulinas, pero sí cuando se le inyecta el suero total.

Los principales hechos relativos a la anafilaxia pueden exponerse sumariamente en los siguientes términos:

1. La reacción paradójica de Behring consiste en que los cobayos inyectados con dosis repetidas y espaciadas de toxina diftérica pueden sucumbir a pesar de que la suma de las dosis parciales introducidas no llegue a alcanzar la dosis mortal.

2. El fenómeno de Koch, observado por vez primera por este autor, consiste en que los cobayos inyectados repetidamente con una misma dosis de bacilos tuberculosos presentan fenómenos de reacción local tanto más precoces e intensos cuanto más se repiten las inoculaciones. Se observa el fenómeno de Koch cuando las inoculaciones se practican con intervalo de una o más semanas.

3. El fenómeno de Theobaldo Schmith. Los cobayos inyectados con una mezcla neutra toxina + antitoxina diftéricas se vuelven muy sensibles, y a veces sucumben, cuando, al cabo de unas semanas, se les inyectan subcutáneamente algunos c. c. de suero normal de caballo. El suero antitóxico inyectado primeramente obtenido mediante inmunización de caballos con toxina diftérica, deja al animal hipersensible para una segunda inyección de una dosis de suero normal, que sería completamente inócua en otras condiciones.

4. Afin del fenómeno de Koch, es el fenómeno de Arthus, que consiste en que los conejos inyectados repetidamente con suero de caballo (inyecciones practicadas con intervalo de unos cuantos días) presentan reacciones locales cada vez más intensas a partir de

la cuarta inyección, de tal manera que al principio se produce simple infiltración edematosa en el punto inyectado, y más tarde, a la sexta o séptima inyección, fenómenos de gangrena local.

5. Parte de estos hechos eran ya conocidos antes de que Ch. Richet, creador de la palabra «anafilaxia», publicase el resultado de sus experimentos de anafilaxia para los venenos extraídos de las anémonas de mar, en 1902, a partir de cuya época se publicó un número extraordinario de trabajos sobre el mismo asunto. Richet observó que cuando se inyectaba a un perro una dosis no mortal de actinocongestina, y luego, pasados unos cuantos días, se practicaba una nueva inyección de una pequeña dosis del mismo veneno —una dosis veinte veces menor que la primera—, al momento se presentaban graves fenómenos tóxicos, seguidos muchas veces de muerte del animal. El cuadro sintomático de la intoxicación anafiláctica difiere del provocado por la inyección de una dosis tóxica, mortal o no, del veneno. En este último caso, los fenómenos morbosos se inician con postración y diarrea pasajera; pero pasadas veinticuatro horas se desarrolla una diarrea sanguinolenta incoercible, con hipotermia y postración extrema, y el animal termina por sucumbir transcurridos pocos días (tres días). Si la cantidad de veneno introducido no es letal, entonces no sobrevienen más que trastornos digestivos de carácter pasajero, que ceden completamente al cabo de un par de días, poco más o menos. En cambio, el cuadro sintomático de la intoxicación anafiláctica se desarrolla inmediatamente después de la segunda inyección, y el éxito letal sobreviene en plazo breve, a las pocas horas de estallar los accidentes, los que presentan, por otra parte, un cuadro que difiere algo de los fenómenos tóxicos primarios, sobre todo, por lo que respecta al predominio de los síntomas nerviosos.

Queda dicho que para que estallen los fenómenos anafilácticos se requiere que transcurra cierto tiempo entre la primera inyección (iny. preparante o sensibilizante) y la inyección de prueba o inyección desencadenante. Este **período de incubación** es de duración variable —8, 12, 28 días— y está en relación no sólo con la especie animal considerada, sino, además, con la naturaleza del material inyectado y con la vía de introducción. En general, la duración del período incubatorio alcanza su límite mínimo cuando se emplean dosis reducidas de antígeno, dilatándose, en cambio, cuando se inyectan dosis elevadas o muy débiles.

A seguida de practicar la inyección de prueba sobreviene un cuadro sintomático en el que predominan los síntomas nerviosos (fenómenos paréticos o paralíticos de la musculatura, a veces contracturas y convulsiones, prutito, etc.), cardiovasculares (taquicardia, hipotonia vascular) y respiratorios (disnea). El animal sucumbe en medio de este cuadro grave al cabo de poco tiempo, de unos cinco minutos, o bien pasadas unas horas. Según que la muerte sobrevenga precozmente, o al cabo de dos o tres horas, se habla de anafilaxia sobreaguda o aguda, respectivamente; pero, en otros casos, la terminación mortal se hace esperar varios días, sucumbiendo los animales en un estado de demacración acentuada (anafilaxia cró-

nica). Si el animal no sucumbe al choche anafiláctico, termina por reponerse rápidamente, al cabo de muy poco tiempo.

La sintomatología del choque anafiláctico difiere según la especie animal. La hipotonia vascular, que es un fenómeno constante, sería debida a parálisis vascular periférica (Biedl y Kraus), o bien, según Richet, a parálisis del centro vaso-motor. Figuran también entre los síntomas de la intoxicación anafiláctica: disturbios gastro-intestinales (vómitos, diarrea); modificaciones de la sangre, consistentes en disminución de su coagulabilidad y en descenso del número de glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del cambio material, que se revelan por disminución de la eliminación de N consecutivamente al choque (Mayor); y además, descenso, a veces enorme, de la temperatura corporal. El descenso térmico es considerable, aún en aquellos casos en que el organismo logra reponerse; y según Pfeiffer y Mitta, la medición de la temperatura constituiría un excelente recurso para apreciar la gravedad del choche. En el caso de que el animal sobreviva al choque, el valor de éste se determina con arreglo a la fórmula:

$$S = \frac{D.\ T}{2},$$

en la que D representa el descenso termométrico observado, en décimas, y T el tiempo, en minutos, que duran los fenómenos anafilácticos; en cambio, el valor de S (choque) en los casos mortales se calcula con sujeción a la fórmula:

$$S\dagger = 30.000 + 20.000 - \frac{D.\ T\dagger}{2}$$

En la fórmula propuesta por Pfeiffer y Mitta para determinar el valor S †, la cifra 30.000 representa el número de unidades (con arreglo a la fórmula primera) que se obtiene entre la reanimación y la terminación letal, y la cifra 20.000 representa el número de unidades que se obtiene con arreglo a la misma fórmula en los casos en que el animal sucumbe (prescindiendo, como es natural, del término reanimación).

Según Leschke, el comportamiento de la temperatura depende de la dosis de suero inyectado (en la anafilaxia sérica), en tal forma que la inyección de pequeñas dosis provoca hipertermia, al paso que determinan hipotermia las dosis más elevadas. También Friedberger ha observado que algunas veces se produce ascenso térmico cuando se emplean dosis menores que las que causan descenso de la temperatura. Lœning, que ha estudiado la génesis de la hipotermia en la anafilaxia, sostiene que depende de una insuficiente producción de calórico.

Según Auer y Lewis, en el choque anafiláctico mortal, la muerte es debida a la asfixia, pues en los cerditos de Indias muertos de anafilaxia aguda se demuestra enfisema pulmonar muy pronunciado, dependiente de la contracción de los músculos bronquiales; además, según Lewis, sería posible prevenir la aparición de la asfixia inyectando a los animales 0,5 a 1 mmgr. de sulfato de atropina, droga que actúa paralizando la musculatura bronquial. En el perro, la muerte sería debida a la asfixia relacionada con la intensa congestión pulmonar que se produce (Richet).

Según las investigaciones radioscópicas de Schlecht y Weiland, en el período de choque anafiláctico sobreviene una primera fase de activación de los movimientos intestinales, seguida de una fase paralítica. El cuadro hemático en la anafilaxia consiste en leucopenia, coincidiendo con descenso del número de polinucleares neutrófilos, y eosinofilia, la cual suele persistir varias semanas (Mas y Magro). Según este autor, en la anafilaxia que él designa como anafilaxia parantigénica, es decir, en las reacciones anafilácticas provocadas por substancias que no gozan de cualidad antigénica (pilocarpina, compuestos arsenicales, de yodo, bromo, etc.), no se produce reacción eosinófila, al contrario de lo que ocurre en la anafilaxia debida a la inyección de substancias antigénicas.

Es digno de conocerse el hecho de que la fenomenología anafiláctica se atenúa mediante la inyección de soluciones hipertónicas (Hektoen, Sachs, Ritz y otros), y también mediante la administración oral de sal común. Lesné y Dreyfus han visto que los conejos en inanición resisten la inyección de prueba, fenómeno que también se observa cuando se excluye el hígado del animal (Nolf). Los cobayos hipersensibilizados resisten a la inyección de prueba si se les anestesia con éter en el momento de la inoculación (Besredka). La afirmación de Képinow y Lanzenberg, de que la inyección desencadenante no va seguida de efecto en los animales tiroidectomizados, ha sido confirmada por Houssay y Sordelli en el conejito indiano, pero no en los experimentos realizados en perros.

La duración del estado de hipersensibilidad puede ser de varios años, pudiendo alcanzar una duración hasta de tres años en el cobayo (Rosenau y Anderson).

Es de mucho interés para la teoría general de la anafilaxia, el hecho de que la inyección de ciertas substancias provoca un cuadro tóxico que ofrece muchas analogías con el complejo sintomático del choque anafiláctico. Se obtiene este resultado con la inyección de peptona (Biedl y Kraus), de guanidina (Lofwit), de β-imidazoletilamina, etc. Sin embargo, esto no quiere decir que los cuadros tóxicos despertados por estas substancias sean análogos al envenenamiento anafiláctico, pues, por lo que respecta especialmente a la β-imidazoletilamina, resulta de los experimentos practicados por Friedberger y Moresch, que resiste a la acción de los álcalis, al paso que la anafilotoxina, esto es, el veneno productor del choque anafiláctico, es sensible a la acción de los álcalis. La inyección intravenosa de algunas substancias inertes, v. gr., de caolín, es sumamente tóxica para el cobayo, que sucumbe con síntomas anafilácticos (Friedberger y Tsuneoka). Otro tanto ocurre cuando se inyecta una mezcla de suero de cobayo y caolín (Bauer).

La teoría de la anafilaxia ha entrado en el campo de la teoría general de las reacciones entre antígenos y anticuerpos. Por lo pronto, es evidente que todo material albuminoso que pasa al torrente circulatorio provoca la formación de productos específicos de reacción, entre otros, de anticuerpos proteolíticos, conforme demostraron Schittenhelm y Weichardt, y, después de ellos, otros muchos investigadores. Se comprende, por lo tanto, que después de una primera inyección de un material antigénico cualquiera, contendrá la sangre anticuerpos proteolíticos específicos; y se comprende también que si en estas condiciones se introduce una nueva dosis de antígeno —inyección segunda o de prueba—, se producirá una rápida desintegración del material inyectado, con la consiguiente formación de productos tóxicos. Según esto, la anafilaxia debe de ser considerada como expresión de la rápida digestión paraentérica de la albúmina,

y el cuadro tóxico que la caracteriza debe ser mirado como una forma de **proteotoxicosis.**

El veneno causante de la intoxicación anafiláctica está representado probablemente por los productos resultantes de la digestión de la albúmina antigénica. En atención a la analogía existente entre las manifestaciones anafilácticas y el cuadro tóxico despertado por la inyección de peptona, sostuvieron Biedl y Kraus que el antígeno albuminoso que ingresa en el organismo se transforma en peptona. No obstante, si se considera que ciertas substancias actúan tan sólo como sensibilizadoras, al paso que no despiertan fenómenos de anafilaxia cuando se inyectan segunda vez, es lógico pensar que en estos casos no se produce ningún material tóxico al disgregarse el antígeno inyectado. Dada la escasa toxicidad de los ácidos aminados, debe acogerse con grandes reservas la opinión defendida por aquellos autores (De Vaele) que atribuyen la fenomenología anafiláctica a los aminoácidos procedentes de la digestión paraentérica del antígeno.

En lo tocante a la intervención del complemento en la producción del veneno anafiláctico o anafilotoxina, parece resultar de los experimentos realizados por muchos investigadores que aquél toma una participación muy activa en la disgregación del antígeno. Inmediatamente después de la inyección desencadenante, el suero del animal se empobrece en complemento (Friedberger y Hartoch), y este empobrecimiento sigue una marcha paralela a la gravedad del cuadro tóxico; sin embargo, si el animal logra reponerse, entonces el complemento vuelve al límite anterior, al cabo de muy poco tiempo. Como del cúmulo de experimentos realizados en este sentido resulta que la combinación del antígeno con el anticuerpo anafiláctico no es tóxica si no se añade complemento a la mezcla, es muy plausible admitir que la disgregación del antígeno, y la consiguiente liberación de anafilotoxina, es obra del anticuerpo anafiláctico y del complemento. Según esto, la digestión paraentérica de la albúmina se realiza gracias a la intervención del anticuerpo correspondiente y de la substancia complementaria contenida en el suero del propio animal.

Ya se ha dicho que el veneno anafiláctico está representado verosímilmente por substancias parecidas a las albumosas y a las peptonas. Depone en favor de esta opinión el hecho, ya citado antes, de que resulte posible provocar un cuadro análogo al de la anafilaxia mediante la inyección de productos procedentes del desdoblamiento de la albúmina, v. gr., de peptona de Witte (Biedl y Kraus). Por otra parte, también se ha visto que al mezclar en el tubo de ensayo suero de un animal preparado y el correspondiente antígeno, se producen substancias afines de las peptonas, que, como ellas, dan la reacción del biuret. Según Friedberger y Mitta, en los sueros que contienen anafilotoxina se logra descubrir la presencia de productos intermedios de la digestión de la albúmina. En armonía con estos resultados, cabe admitir que el veneno anafiláctico que se origina durante el proceso de la digestión paraentérica de los antígenos albuminosos, es afín, desde el punto de vista químico, de las albumosas primarias y de la peptona de Witte. La anafilotoxina de Friedberger se

destruye a la temperatura de 65°, resiste bien a la desecación y es muy sensible a los álcalis.

Acerca del lugar sobre que actúa el veneno anafiláctico, están divididas las opiniones. Biedl y Kraus sostienen que el punto de ataque de la anafilotoxina es el aparato vaso-motor periférico, al paso que otros investigadores propenden a admitir que el veneno anafiláctico actúa sobre el sistema nervioso central (Richet, Besredka). El hecho de que la narcosis de los animales, obtenida con éter o cloral, evite la aparición del choque anafiláctico; y además, el hecho, observado por Achard y Flandin, de que la inyección subdural de extracto de cerebro procedente de un cobayo muerto de anafilaxia provoque la muerte de cobayos normales, al paso que se muestran inofensivos los extractos de cerebro normal, deponen, desde luego, en favor de la hipótesis según la cual el choque anafiláctico es expresión de un envenenamiento agudo del sistema nervioso por la anafilotoxina. Sin embargo, sea cual fuere la solución definitiva del problema referente al punto principal de ataque de la anafilotoxina, parece un hecho al abrigo de toda duda que en la anafilaxia se trata de una hipersensibilidad general de todos los elementos protoplasmáticos del organismo, y no de un estado de sensibilidad localizado a un órgano o a un sistema orgánico determinado. Cesaris Demel demostró, en efecto, que el corazón aislado de conejos sensibilizados con suero de ternera se comporta ante el antígeno de manera muy diferente al corazón de conejo normal. El corazón sensibilizado e irrigado con líquido de Ringer-Locke al que se ha añadido suero de ternera, reacciona con disminución de la amplitud de las contracciones y con retardo de las mismas; y otro tanto ocurre cuando se emplea suero de caballo como material antigénico, en cuyo caso la adición de 1 a 4 por 100 de antígeno al suero Ringer-Locke llega a paralizar la acción cardíaca. Estos hechos, así como el descubierto por Frölich, a saber, que el mesenterio de ranas preparadas con diferentes antígenos albuminosos reacciona con fenómenos inflamatorios más vivos cuando se deposita sobre él una gota de la solución de antígeno, prueban que en la anafilaxia general se trata de un estado de hipersensibilidad de todas las células del cuerpo.

También abogan en igual sentido los fenómenos, bien conocidos, de la «reacción anafiláctica local», en parte señalados anteriormente, y en parte, tratados en páginas posteriores. Según esto, la liberación del veneno anafiláctico se realiza no sólo en el torrente circulatorio, penetrando secundariamente en las células, sino también en el interior de los mismos elementos protoplasmáticos.

Debemos mencionar brevemente a continuación alguna de las principales teorías que tratan de explicar el mecanismo íntimo de la anafilaxia.

Según Richet, la inyección del antígeno anafiláctico —toxina— va seguida de la formación de una substancia reactiva, a la que dió el nombre de toxogenina, de tal manera que al practicar ahora la inyección de prueba se combinarían la toxogenina formada anteriormente y la toxina inyectada, originándose un producto tóxico o apotoxina, agente del envenenamiento anafiláctico:

| Toxogenina | + | Toxina | = | Apotoxina |
|---|---|---|---|---|
| Producto de reacción a la 1.ª inyección de antígeno. | | Antígeno introducido en inyección segunda | | Veneno nervioso productor del choque anafiláctico |

Wolff-Eisner atribuye la hipersensibilidad para los elementos figurados al hecho de liberarse las endotoxinas celulares procedentes del antígeno inyectado segunda vez bajo la acción de los cuerpos lísicos elaborados por el organismo después de la inyección preparadora. Tiene cierta analogía con la opinión de Wolff-Eisner la hipótesis de Nicolle, según la cual los anticuerpos lísicos formados a partir de la primera inyección pondrían en libertad la verdadera toxina anafiláctica, al disociar el material antigénico inyectado segunda vez.

Tomando como punto de partida la teoría de Ehrlich, Courmont ha emitido la idea de que el estado anafiláctico está en relación con la presencia de receptores celulares específicos contenidos en las células nerviosas. Bajo el estímulo de la primera inyección de antígeno se formarían en las células nerviosas receptores específicos, que, lejos de desprenderse y circular en la sangre, quedan fijos al protoplasma de las neuronas. Al practicar ahora la segunda inyección de antígeno, éste va a fijarse sobre los receptores en cuestión, determinando los conocidos fenómenos tóxicos de la anafilaxia. Sin embargo, en contra esta teoría de la intervencion de receptores sesiles en la producción de la anafilaxia, habla el hecho de no haberse podido demostrar la existencia de tales receptores mediante experimentos delicados y conducidos con todo rigor científico. Según Friedberger y Tirgolaf, los cobayos a los que se implantan diferentes órganos procedentes de animales de la misma especie sensibilizados con anterioridad, y a los que luego se inyecta el mismo antígeno, sucumben cuando se les reinyecta el antígeno después de haber extraído los órganos implantados.

Tampoco cuenta con adeptos la teoría imaginada por Boris, según la cual podría explicarse la anafilaxia por falta de la antitoxina normal del plasma. Boris piensa que el antígeno de la primera inyección se combina con la antitoxina normal (se trataría de una especie de desviación de la antitoxina), en tal forma que, al practicar ahora la inyección de prueba, el antígeno, que no puede ya ser neutralizado a causa de la falta de antitoxina, despliega efectos tóxicos. Behring sostiene que las plaquetas sanguíneas juegan papel muy importante en el desarrollo de los fenómenos anafilácticos, de tal manera que, según Behring, la forma sobreaguda de la anafilaxia se debería a la formación de trombos plaquetulares en los capilares del encéfalo, bajo la influencia del antígeno. Kopaczewski sostiene que los fenómenos del choque anafiláctico se explican por la floculación de los coloides plasmáticos y la obliteración subsiguiente de los vasos pulmonares por los flóculos micelares, que constituyen centros o núcleos de aglutinación para los elementos figurados de la sangre (glóbulos, plaquetas y hemoconias); en cambio, según Lumière, la floculación micelar, o mejor, los precipitados micelares que se forman al penetrar el antígeno desencadenante en la circulación, actúan irritando mecánicamente el endotelio de los vasos cerebrales y provocando vaso-dilatación local, y por vía refleja, vaso-dilatación en todo el sistema vascular visceral. Como no ha podido demostrarse la existencia de tales trombos floculares in vivo, Kopaczewski aducé un argumento indirecto para admitir que se produce la floculación de los coloides, a saber, la disminución de la tensión superficial del suero sanguíneo, fenómeno que acompaña siempre a las floculaciones coloidales. En apoyo de su doctrina, Lumière aduce que la inyección, al conejito de Indias, de algunas substancias insolubles en suspensión fina, tales como el sulfato de bario, provoca accidentes muy parecidos a los del choque anafiláctico; y además, que se evitan los accidentes del choque si, momentos antes de proceder a la inyección desencadenante, se ligan las carótidas del animal.

Acerca del origen del veneno anafiláctico se ha sostenido en época reciente que no deriva del antígeno, sino que se encuentra en la propia sangre del animal. Ya se ha dicho más arriba que la inyección de caolín se muestra sumamente tóxica para el cobayo, que sucumbe con síntomas anafilácticos (Friedberger y Tsuneoka), y que lo mismo ocurre cuando se inyecta una mezcla de suero de cobayo y tierra de porcelana (Bauer). Por otra parte, Wassermann ha hecho la interesante observación de que en el suero de cobayo tratado con caolín se origina anafilotoxina, como lo prueba el que se produzcan fenómenos anafilácticos cuando se inyecta el suero centrifugado después de haber sido agitado con aquella substancia; y según Bordet, también se libera anafilotoxina cuando se trata el

suero por una solución de agar. Parece ser que en estas condiciones el caolín y el agar funcionan como coloides que adsorben ciertos materiales contenidos en el suero, materiales que ejercen normalmente una función neutralizante para ciertos venenos contenidos en todo suero normal. Al practicar la inyección de prueba en los animales sensibilizados, se combinan el antígeno y el anticuerpo, y esta combinación adsorbería los productos neutralizantes del suero, con lo cual quedaría en libertad el veneno anafiláctico. Por tanto, en los plasmas del animal sensibilizado existen, además del anticuerpo anafiláctico, ciertas substancias tóxicas (V) que corresponden a la anafilotoxina, y una substancia neutralizante (N) que impide la acción nociva de aquéllas. Al ingresar el antígeno (inyección de prueba) ocurriría que la combinación anticuerpo + antígeno adsorbe la substancia N, con lo cual queda libre el veneno V, al que se deben los efectos tóxicos.

Bordet ha insistido especialmente sobre el poder tóxico del suero gelosado, y ha probado, además, que no se produce anafilotoxina cuando se añade suspensión de gelosa al suero previamente calentado a 56°. Zunz y Gelat comprobaron también que el suero descomplementado no se modifica con la adición de agar, lo que demuestra, desde luego, la intervención del complemento en la formación del veneno anafiláctico. Otros coloides y suspensoides se comportan de manera parecida al agar (almidón, inulina, caolín). Pero además de esta formación de anafilotoxina in vitro, bajo la acción del agar sobre el suero sanguíneo, se ha demostrado que la inyección de una solución de agar en las venas del conejito de Indias va seguida de fenómenos tóxicos anafilácticos, de lo cual se deduce que también se forma anafilotoxina in vivo. La sangre de conejitos inyectados con solución de agar produce el mismo síndrome anafiláctico cuando se inyecta a otro animal de la misma especie (Novy y Kruif). Estos autores excluyen que la substancia tóxica proceda de la digestión de las proteinas contenidas en el agar (se han observado iguales fenómenos operando con agar purgado de las pequeñas cantidades de proteina que contiene), y concluyen que procede de la autolisis del suero, pues no se pudo demostrar que aumentase la cantidad de aminoácidos en el mismo. Según Novy y Kruif, la proanafilotoxina contenida normalmente en el plasma y suero sanguíneo se convierte en anafilotoxina bajo la acción de ciertos agentes catalizadores, entre los que se cuentan las bacterias, tripanosomas, extractos de órganos, agar, peptona, inulina, y hasta el agua destilada (!), pues logra producirse anafilotoxina cuando se añade agua destilada al suero de ratón sensibilizado. En la anafilaxia específica el catalizador resulta de la acción del antígeno sobre el anticuerpo, y la especificidad estriba, no en el carácter de la anafilotoxina, sino en la reacción específica entre el anafilactógeno y los anticuerpos correspondientes.

Según Friedberger, la intervención de precipitinas sería capital en el desarrollo de la anafilaxia. Poniendo en contacto antígeno y suero de un animal sensibilizado, se forma un precipitado cuya inyección provoca fenómenos anafilácticos; pero el poder tóxico de este precipitado aumenta si se trata previamente por suero normal, con lo cual se combinan al complemento contenido en este suero. Por lo demás, la anafilotoxina obtenida en estas condiciones es idéntica al veneno que se produce en la anafilaxia activa y en la anafilaxia pasiva, como lo demuestra el hecho de que los síntomas y el cuadro anatómico de la intoxicación por la anafilotoxina sean fundamentalmente idénticos a los observados en la anafilaxia. La intervención del complemento en la producción de la anafilaxia, ha sido demostrada por diferentes investigadores (Friedmann, Sleeswig, Friedberger).

Si se inyecta a un animal suero sanguíneo procedente de otro animal de la misma especie que haya sido sensibilizado con anterioridad, y si luego se le inyecta una dosis conveniente de antígeno, se desarrolla en estas condiciones el cuadro de la intoxicación anafiláctica. Este fenómeno, que ha sido descubierto por Otto, se designa con el nombre de **anafilaxia pasiva**, por oposición a los fenómenos de anafilaxia activa estudiados anteriormente. Se explican perfectamente los fenómenos de anafilaxia pasiva si se considera que con la inyección de suero del animal sensibilizado se introducen los corres-

pondientes anticuerpos anafilácticos ya formados. Sin embargo, el estado de hipersensibilidad sólo logra transmitirse de un animal a otro cuando el suero del organismo sensibilizado contiene los anticuerpos formados, y no durante el período de incubación de la anafilaxia. El animal inyectado con este suero conserva su sensibilidad para la inyección del antígeno en tanto no desaparecen de su organismo los anticuerpos anafilácticos, lo que ocurre al cabo de un número variable de días, al cabo de un par de semanas, término medio. No se confiere a un animal la anafilaxia pasiva si se inyecta el inmunsuero saturado de antígeno in vitro.

En la anafilaxia pasiva no debe de haber, en principio, período de incubación para la aparición de los fenómenos anafilácticos. Cuando se inyecta en las venas de un conejito suero hemotóxico, y luego, poco tiempo después, antígeno globular, el choque anafiláctico se desarrolla instantáneamente, sin que transcurra un lapso apreciable. Sin embargo, operando con otros antígenos se demuestra que el síndrome anafiláctico no aparece sino a condición de que transcurran algunas horas, tres-cuatro horas, entre la inyección del inmunsuero y la del antígeno en el interior de las venas (Doerr y Russ). Si se inyecta el suero sensibilizado, y, poco tiempo antes o después, se inyecta el antígeno, entonces no se confiere la anafilaxia pasiva, según demostraron Anderson y Frost. Estos hechos demuestran, en contra de lo que pudiera establecerse apriorísticamente, que también existe un período de latencia o de incubación para los fenómenos anafilácticos despertados pasivamente. Según toda probabilidad, el tiempo que transcurre entre la inyección del inmunsuero y la introducción del antígeno para que aparezca el choque anafiláctico, debe de estar en relación con el tiempo que el anticuerpo anafiláctico tarda en fijarse a los elementos protoplasmáticos, en cuyo interior debe llevarse a cabo la reacción entre antígeno y anticuerpo.

También se logra provocar el cuadro de la intoxicación anafiláctica cuando se inyecta a un animal una mezcla de suero de animal sensibilizado y antígeno (anafilaxia in vitro). En estos casos se inyecta directamente la anafilotoxina formada en el tubo de ensayo por la acción de los anticuerpos contenidos en el suero sobre la albúmina antigénica.

La llamada **anafilaxia inversa** (Turró y González) consiste en la aparición de fenómenos anafilácticos cuando se inyecta a un animal del que procede el antígeno, el suero de otro animal sensibilizado, en el que existen, como es consiguiente, anticuerpos anafilácticos.

### Anafilaxia activa

Un animal recibe una primera dosis de antígeno. Transcurrido cierto tiempo (período de incubación), reacciona a una segunda inyección de antígeno con fenómenos anafilácticos.

En este caso, la liberación de la anafilotoxina se realiza en el propio organismo, a causa de la disgregación del antígeno por los anticuerpos elaborados por las células del animal.

### Anafilaxia pasiva

Un animal recibe una inyección de suero procedente de otro animal de la misma especie, previamente sensibilizado. Si después de la inyección de suero se le inyecta por vez primera una dosis conveniente de antígeno, se presentan fenómenos anafilácticos.

En este caso, la liberación de la anafilotoxina se realiza en el interior del organismo gracias a la acción de los anticuerpos contenidos en el suero inyectado.

### Anafilaxia in vitro

Un animal recibe una mezcla, hecha in vitro, de suero de un animal de la misma especie previamente sensibilizado + antígeno. Los fenómenos anafilácticos que se presentan en este caso son debidos a la inyección directa de la anafilotoxina formada en el tubo de ensayo, al actuar sobre el antígeno los anticuerpos anafilácticos contenidos en el suero. También se forma o libera anafilotoxina en el suero mezclado con agar (1 × 400.000) y con otros coloides o suspensoides.

### Anafilaxia inversa

Un animal recibe una dosis de suero procedente de otro animal de diferente especie, y en consecuencia, queda el primero sensibilizado para el suero-antígeno del segundo. Si ahora se inyecta suero procedente del organismo sensibilizado a un animal de la misma especie que el que suministró el antígeno, se provocan fenómenos anafilácticos. En este caso, los anticuerpos contenidos en el suero inyectado disgregan el antígeno contenido en el propio suero del animal.

Cuando a un animal que ha recibido una primera inyección preparadora de un antígeno se le inyecta en pleno período de hipersensibilidad —esto es, después de transcurrido el período de incubación— una dosis mínima, no mortal, del mismo antígeno, el animal queda, desde luego, protegido contra los efectos tóxicos de una dosis letal practicada poco después. El estado de resistencia que adquiere el organismo en estas condiciones se designa con el nombre de **antianafilaxia.** A veces se precisa, no obstante, repetir las inyecciones dos o cuatro veces, con intervalo de unos minutos, empleando dosis progresivamente crecientes de antígeno, para obtener el estado antianafiláctico. También se alcanza resultado parecido cuando se practica una inyección de antígeno durante el período de incubación de la anafilaxia (Besredka, Otto), o bien cuando se administra el material antigénico por vía intrarraquídea (Besredka y Lisofsky) o por vía rectal (Besredka), aunque en este último caso el estado antianafiláctico se establece más lentamente y es menos sólido que cuando se recurre a la introducción extraentérica de antígeno. El estado de antianafilaxia, que se establece rápidamente y que puede persistir hasta durante tres meses, se transforma, al cabo de algún tiempo, en un estado de sensibilidad anafiláctica. También se logra preservar contra el choque anafiláctico mediante el procedimiento de Sicard, Paraf y Forestier (topofilaxia anticoloidoclásica), que consiste en inyectar en las venas una pequeña cantidad del antígeno, por debajo de una ligadura que anule por completo la circulación de retorno; en aflojar la ligadura pasados cinco minutos, con lo cual el antígeno penetra lentamente en la circulación general, e inyectar diez

minutos después la dosis total. Según Brodin, también se puede evitar el choque inmediato observado a veces en Clínica con las inyecciones intravenosas de un suero terapéutico, diluyendo el suero al décimo con solución clorurado-sódica.

Como el suero de los animales antianafilactizados es capaz de provocar la anafilaxia pasiva a un animal normal, o en otros términos, como no pueden trasmitirse pasivamente las propiedades antianafilácticas, de ahí que se haya tratado de explicar estos hechos admitiendo que el estado de inmunidad contra los accidentes anafilácticos está en relación con la temporal desaparición de los anticuerpos anafilácticos (Friedberger), y por tanto, que no tiene nada que ver con la formación de antianafilotoxina.

En ciertas condiciones, distintas de las que acabamos de estudiar, se logra que los animales resistan a la inyección de prueba; pero, a la verdad, se trata de un fenómeno fundamentalmente distinto de la antianafilaxia, la que, por otra parte, tiene carácter específico, del que carecen los fenómenos de que nos vamos a ocupar. Se obtiene, en efecto, un estado de resistencia al envenenamiento anafiláctico en las circunstancias siguientes:

Mediante la administración de ciertas sales metálicas, v. gr, cloruro de calcio (Netter) y cloruro de bario (Biedl, Kraus), de carbonato sódico (Sicard y Paraf) y de substancias lipoides (Duprez). Según A. Lumière y Chevrotier, produce el mismo resultado la adición de cierta cantidad de hiposulfito sódico al suero desencadenante.

Mediante la inyección de soluciones hipertónicas de sal común (Friedberger y Harthoch).

Mediante la inyección de atropina (en el cobayo; Auer y Lewis), o inyectando previamente hioscina (Leiton).

Narcotizando los animales con éter o cloral (Besredka).

También resisten a la inyección de prueba los conejos en inanición (Lesné y Dreyfus) y los animales cuyo hígado se ha excluído (Nolf). El suero calentado a 96° por espacio de veinte minutos pierde sus propiedades desencadenantes, a pesar de que conserva todavía capacidad sensibilizadora (Besredka, Kraus y Volk). El suero así calentado no es activo para provocar el estado antianafiláctico.

Se considera que todos los tejidos participan en la reacción anafiláctica, según se deduce de las investigaciones llevadas a cabo con órganos separados de animales previamente sensibilizados (véase antes). Por lo que respecta a la participación del hígado en los fenómenos de anafilaxia, Weil ha visto que el retardo de la coagulación de la sangre se debe a la intervención del hígado, puesto que la sangre que se hace pasar a través del hígado de un animal sensibilizado se vuelve incoagulable cuando a la sangre se le adiciona el antígeno. Además, Mauwaring y Crower han demostrado que las proteinas extrañas que se hacen circular a través de un hígado sano no pierden la capacidad de despertar el choque anafiláctico cuando se inyectan a conejitos sensibilizados; y Hulls ha visto, por su parte, que es posible sensibilizar al conejo de Indias mediante la inyección portal de suero humano, y que se puede provocar el choque anafiláctico haciendo la inyección en la misma vena o en una vena periférica.

A. Lumière y H. Couturier comunicaron a la Academia de Ciencias de París los resultados obtenidos en plantas sensibilizadas con albúmina de procedencia animal, y luego reinyectadas con material antigénico de la misma procedencia. Los autores experimentaron en acedera salvaje, cebollas y jacintos. Poco tiempo después de la inyección desencadenante, a los cuatro o cinco días próximamente, el

conjunto de la planta o algunas de las hojas inyectadas empiezan a marchitarse y terminan por sucumbir en el decurso de pocos días. Como las plantas testigos (inyectadas una sola vez) se conservan lozanas; y como, de otra parte, la inyección desencadenante sólo se muestra activa después de un período de latencia de dos o cuatro semanas de duración, A. Lumière y H. Couturier concluyen de esto que en los vegetales superiores se desarrollan fenómenos de hipersensibilidad superponibles a las reacciones anafilácticas descritas en los animales.

Hasta ahora sólo se había probado la capacidad reactiva en cuanto a la formación de anticuerpos en los organismos que se alimentan heterotróficamente, entre los que figuran los animales y las plantas aclorofílicas. Aparte los hechos relativos a la inmunidad e hipersensibilidad de los animales superiores, conocemos la capacidad reactiva de los protistas (Levaditi, Erhlich) y de algunas bacterias (Walker, Cohn y otros). Nada parecido se había descubierto en los vegetales superiores, por más que ya apriorísticamente pudiera sospecharse la existencia de fenómenos de hipersensibilidad ligados a la penetración de substancias antigénicas en el plasma vegetal. Efectivamente, en las plantas clorofílicas, que se alimentan autotróficamente, sólo parte de las células están dotadas de capacidad autotrófica, fotosintética, al paso que los elementos aclorofílicos de la misma planta, cuya repartición es muy extensa, pues se encuentran en la epidermis de las hojas, en el sistema radicular, en la mayoría de las células sexuales, etc., se alimentan heterotróficamente, a expensas de los materiales asimilados por los cloroleucitos. Según Nathanson, en los vegetales diferenciados hay que considerar una dualidad funcional metabólica, pues en tanto los cloroleucitos realizan la síntesis de las substancias orgánicas bajo la influencia de la luz, las partes aclorofílicas del vegetal (y las partes protoplasmáticas, en las que están incluídos los mismos cloroleucitos) se alimentan con los materiales de foto-síntesis.

Desde antiguo se sabe que en el período de germinación de muchas plantas se consumen las reservas nutritivas albuminoideas acumuladas en el grano. De otra parte, también es sabido que las plantas insectívoras utilizan ocasionalmente los alimentos digeridos y reabsorbidos, de tal manera que, además del proceso autotrófico, pueden aprovechar para su nutrición los productos de la digestión de la albúmina animal. Todos estos datos permiten la suposición de que las plantas superiores deben de comportarse como los animales, desde el punto de vista de las reacciones anafilácticas. Abogarían en igual sentido las observaciones de Noël Bernard, relativas a la fagocitosis y a la digestión intracelular de filamentos micelianos infectantes del género *Rhizoctonia* por las células de los tejidos infectados de orquídeas. Otros botánicos admiten también la realidad de esta digestión intracelular de los hongos por los tejidos de las plantas superiores (Shibata). Por último, según investigaciones de S. Ray, sería posible preservar de la putrefacción debida al *Bacillus putrefaciens,* diversas plantas inyectadas previamente con productos obtenidos del cultivo de aquella especie bacteriana.

Los experimentos realizados por González Criado y por mí no autorizan la conclusión establecida por los autores franceses. Hemos experimentado en *Lilium candidum,* en *Clybia minuta,* en *Calla ætiopica* y en *Mimosa pudica,* inyectadas con suero bovino, y reinyectadas luego, al cabo de 8-12 días, con dosis variables de suero de la misma procedencia. Los resultados alcanzados, comunicados a la Sociedad española de Biología en 1922, nos permiten afirmar que, en las condiciones experimentales en que nos hemos colocado (especies elegidas, dosis de suero, intervalo entre las inyecciones, etc.) no se descubre nada parecido a lo descrito por Lumière y Couturier, pues las plantas que se han marchitado sucumbieron a accidentes traumáticos o tóxicos que nada tienen que ver con los fenómenos de hipersensibilidad. En la mimosa no se descubrió variación alguna en lo tocante a la intensidad y rapidez de las reacciones motoras a estímulos mecánicos.

Consecutivamente a la inyección de un suero antitóxico procedente de animales inmunizados (generalmente, suero de caballo) se observa a veces la aparición de un conjunto de accidentes de mayor o menor intensidad, accidentes que se han incluído en la categoría de los fenómenos anafilácticos. Estos accidentes, cuyo conjunto constituye la llamada **enfermedad del suero** (Serumkrankheit, v. Pirquet y Schick), aparecen con bastante frecuencia cuando, después de

una primera inyección de un suero terapéutico, se practica pasado cierto tiempo una segunda inyección de suero de la misma procedencia. El cuadro clínico de la enfermedad del suero ofrece diferente gravedad según los casos, y hasta puede ocurrir que el enfermo sucumba en medio de un cuadro grave, que tiene gran parecido con el complejo del envenenamiento anafiláctico observado en los animales. Los fenómenos reaccionales que se observan después de la reinyección de un suero heterólogo son muy variables, y consisten por lo común en ascenso térmico, tumefacciones ganglionares y articulares y, a veces, infarto esplénico; se presenta también un brote exantemático, de aspecto urticaroide por lo común, que comienza generalmente a nivel del punto de la inyección, para extenderse luego a todo el cuerpo; y además, edema en diferentes territorios de la piel (labios, párpados) y de las mucosas (edema de la glotis). Por parte de la sangre, se demuestra leucopenia y disminución del contenido del suero en complemento. El desarrollo de estos fenómenos se realiza muy poco tiempo después de practicada la reinyección de suero, bien a las pocas horas (reacción inmediata), o ya pasados dos a tres días (reacción acelerada). Las reacciones inmediatas se presentan generalmente cuando oscila entre 12 y 40 días el tiempo transcurrido entre las dos inyecciones de suero; y las reacciones aceleradas, cuando el lapso es mayor, a partir del sexto mes de practicada la primera inyección. Ocasionalmente se presenta entonces una doble reacción, inmediata y acelerada. Esta doble reacción aparece particularmente cuando el tiempo transcurrido entre las doce inyecciones ha sido de mes y medio a tres meses; en cambio, cuando la segunda inyección de suero se practica dentro de los dos primeros días, es decir, cuando aquélla se hace durante la fase de incubación anafiláctica, no se produce reacción alguna. Los accidentes de la enfermedad del suero se disipan generalmente al cabo de 24 a 48 horas, pero en algunos raros casos adquieren tal gravedad, que el individuo sucumbe al choque anafiláctico en medio de disnea intensa y de fuerte hipotensión arterial.

En ocasiones se observan también accidentes séricos después de una primera inyección de suero heterólogo, pero entonces los fenómenos reaccionales aparecen después de un período de incubación de ocho a doce días. Los accidentes séricos que aparecen consecutivamente a una primera inyección de suero se observan tan sólo en un 10-14 % de individuos inyectados, al paso que los accidentes consecutivos a la reinyección, cuando ésta se practica tres a cuatro semanas después de la primera, se observa en el 86 % de casos (Weil-Hallé y Lemaire). La administración de cloruro o de lactato cálcicos, ejercería acción profiláctica contra la aparición de los accidentes séricos. Para prevenir los accidentes de la reinyección, Ascoli ha propuesto que se inyecte segunda vez un suero distinto del utilizado para la primera inyección.

El mérito que han contraído Pirquet y Schick al estudiar la enfermedad del suero, consiste, aparte la descripción clínica minuciosa de los accidentes, en haber visto las relaciones existentes entre la enfermedad del suero y el estado de hipersensibilidad. Desde luego, los accidentes que ocurren después de una segunda inyección de suero heterólogo se explican satisfactoriamente considerando que los anticuerpos específicos producidos en el organismo con ocasión de la

primera inyección de antígeno, reaccionan con el complemento y con las albúminas antigénicas produciendo anafilotoxina. En cambio, ofrece alguna dificultad la explicación de los accidentes que sobrevienen ya después de una primera inyección de suero heterólogo, es decir, en unas condiciones en que el organismo no ha sido sensibilizado con anterioridad mediante la introducción de una dosis de suero. Para estos casos admiten Pirquet y Schick que se produce la reacción de sensibilidad gracias a la combinación de los anticuerpos formados durante la fase premonitoria de incubación con los restos antigénicos que existen todavía en el organismo en este momento.

De un conjunto de experimentos realizados por diferentes investigadores, resulta que es posible sensibilizar el organismo haciéndole ingerir albúminas heterólogas. La ingestión de crepitina vuelve hipersensible al perro para una inyección ulterior del mismo producto (Richet), y lo mismo ocurre a los cobayos alimentados con carne de caballo (Rosenau y Anderson), con leche de vaca (Kleinschmidt) o con maíz (Bianchi y Vallardi), en cuyo caso los animales se hacen hipersensibles a la inyección de suero de caballo, de leche de vaca o de extracto de maíz, respectivamente. La sensibilización obtenida en estas condiciones, así como la posibilidad de sensibilizar mediante inyecciones rectales (Barnathan, Lesné y Dreyfus), demuestra claramente que en tales casos pasa a la circulación parte de las substancias introducidas en el intestino. Mediante reacciones biológicas especiales se ha demostrado que el suero de algunos niños alimentados con leche de vaca o con albúmina de huevo posee precipitinas específicas, habiéndose demostrado un hecho análogo en animales recién nacidos forzados a ingerir albúminas extrañas, v. gr., albúmina de huevo. También se ha visto que la inyección rectal de sangre desfibrinada de cabra, va seguida de la formación de hemolisinas y precipitinas específicas (Shibayama).

Demuestran los hechos referidos que, a través de la mucosa intestinal, pueden ingresar albúminas extrañas en el torrente circulatorio, y por tanto, que es posible la sensibilización de animales introduciendo el antígeno por vía entérica. En el tracto digestivo experimentan normalmente las albúminas alimenticias un proceso de disgregación que aboca a la formación de polipéptidos sencillos y de ácidos aminados (Abderhalden, Rona, Kustcher), a expensas de los que se elabora la albúmina propia del cuerpo, esto es, la albúmina específica. La síntesis de la propia albúmina a expensas de los fragmentos de la disgregación de los materiales albuminosos alimenticios, se realizaría en las células de la mucosa intestinal. Según Abderhalden y London, la intervención del hígado no es necesaria para la formación de la albúmina específica del animal.

Se ha pretendido por algunos autores que la intoxicación que se presenta en los perros operados de fístula de Eck y alimentados con carne, constituye fundamentalmente un caso de envenenamiento anafiláctico; pero, según Fischler y otros, nada tiene que ver este cuadro tóxico con los fenómenos de hipersensibilidad.

Se comprende, en vista de lo dicho, que un animal sensibilizado por vía digestiva podrá presentar el complejo del envenenamiento anafiláctico cuando, pasado el período de incubación, ingrese por vía digestiva una nueva dosis de antígeno, pero a condición de que también en este caso pase a la circulación una parte del material antigénico. Los fenómenos desarrollados en estas condiciones, que se designan con el nombre de **anafilaxia alimenticia** genuina, se tra-

ducen por la aparición de trastornos gastro-intestinales (vómitos, diarrea) y nerviosos (intranquilidad, agitación), y frecuentemente, por la aparición de un brote de urticaria. Estos accidentes, que desaparecen comúnmente a las pocas horas de haberse iniciado, se presentan en algunos individuos después de la ingestión de diferentes alimentos, particularmente, huevos crudos, mariscos (almejas, ostras, langosta), fresas, etc. Por lo demás, los pediatras han llamado la atención acerca de los fenómenos anafilácticos que se desarrollan a veces en niños alimentados con leche de vaca (Finkelstein, Schlosmann).

La sobrealimentación y la insuficiencia de los jugos digestivos son las condiciones más adecuadas para que estalle el complejo de la anafilaxia alimenticia (Buettner, Lesné y Dreyfus, Guy Laroche, Richet y St. Girons). En estas condiciones hay grandes probabilidades de que atraviese la mucosa intestinal parte de la albúmina alimenticia. En dos casos de urticaria debidos a la ingestión de cangrejos, han encontrado Muhsan y Jacobshon fermentos específicos en la sangre de los enfermos. Los accidentes que en ocasiones sobrevienen después de ingerir por vez primera alguno de los productos alimenticios mencionados, entran en el cuadro de lo que Moro ha bautizado con el nombre de «hipersensibilidad constitucional», que se define como un estado de sensibilidad anormal congénita que presentan algunos individuos para determinadas substancias de carácter antigénico. No están, sin embargo, suficientemente esclarecidas las relaciones que puedan existir entre este estado y la anafilaxia genuina.

En estos últimos años se han publicado numerosos casos de **anafilaxia medicamentosa** sobrevenidos a consecuencia de la administración de diferentes medicamentos, que, por sí solos, no gozan de propiedades antigénicas. Algunos individuos particularmente sensibles presentan fenómenos tóxicos especiales (náuseas, vómitos, cefalalgia, intranquilidad, exantemas, edema) poco tiempo después de la ingestión o de la inyección de una substancia medicamentosa bien definida químicamente (Bruck, Cruveilhier, Thibierge y otros muchos). Yo mismo publiqué hace años dos casos típicos de anafilaxia al salvarsán y al mercurio. Como nosotros sabemos que ninguna de estas substancias posee carácter antigénico, se ha pensado en explicar estos fenómenos admitiendo que los medicamentos contraen combinaciones con las albúminas del cuerpo, las cuales son capaces de funcionar como verdaderos antígenos (Bruck). El hecho de que pueda trasmitirse pasivamente la anafilaxia en estos casos —inyectando al conejillo de Indias suero de un individuo hipersensible a un medicamento, e inyectándole luego una dosis del medicamento en cuestión (Bruck, Klausner)—, prueba de manera indudable que se trata de verdaderos fenómenos anafilácticos.

También se incluyen en la categoría de los fenómenos anafilácticos otros accidentes morbosos observados en el hombre. Figuran en este grupo: la eclampsia puerperal (Weichardt, Rosenau y Anderson), relacionada con la presencia de substancias antiplacentarias en la sangre materna; la enfermedad del heno o fiebre del heno (Wolff-Eisner), producida por la albúmina del pólen de aquella

gramínea, al ser inhalado con el aire; y ciertas formas de asma (asma otoñal). Algunas formas calificadas como asma puro deben de considerarse también como expresión de reacciones anafilácticas debidas al ingreso de polvillo albuminoso por vía respiratoria. Haciendo inhalar a conejillos previamente inyectados con suero de caballo partículas del suero en cuestión, proyectadas mediante un pulverizador, han obtenido Friedberger y Mitta reacción febril y un estado inflamatorio de los pulmones. Las supuestas relaciones existentes entre la anafilaxia y las crisis epilépticas y de jaqueca oftálmica, así como la pretendida patogenia anafiláctica de los ataques de gota y de las crisis de edema agioneurótico intermitente, no han sido demostradas de manera inequívoca.

Refiriéndonos a la naturaleza anafiláctica del asma, es indudable que los accesos asmáticos son reductibles, a lo menos en algunos casos, a fenómenos de hipersensibilidad para ciertas proteinas extrañas que penetran accidentalmente en el cuerpo. Como paradigma de este tipo de asma anafiláctico, podemos señalar el asma de heno, del que hicimos mención hace un momento, y además, el asma de origen equino (Walker), que padecen algunos sujetos cuando inhalan polvillo procedente de la piel de estos animales. Los investigadores americanos han estudiado en gran escala la reacción cutánea de los asmáticos para diversas proteinas de muy variada procedencia, en parte, para las proteinas de los alimentos usuales, y en parte, para las proteinas extraídas de las producciones epidérmicas (pelos y productos de descamación de la piel) de los animales que viven en contacto con el hombre (caballo, conejo, gato, cabra) y para las proteinas contenidas en el polvo de las habitaciones. Operando con diferentes antígenos, Walker descubió hipersensibilidad cutánea en el 48 °/o de los asmáticos examinados, y Coulfiel sólo en el 29 °/o; pero debe hacerse notar que gran número de sujetos asmáticos, aproximadamente el 42 °/o, presentan hipersensibilidad cutánea para varios antígenos (Cooke y Van der Veer). Cierto que las reacciones negativas no son probatorias de que las crisis de asma no sean de naturaleza anafiláctica, pues es sabido cuán grande es el número de proteinas que pueden actuar como sensibilizadoras, y es natural pensar que en tales casos no se ha empleado para la prueba cutánea el antígeno adecuado. A esto hay que añadir que la cutirreacción con un antígeno determinado puede ocasionar, en sujetos extraordinariamente hipersensibles, un súbito e intenso acceso de asma, sin que, no obstante ello, se produzca reacción local en el punto de la inyección.

Es admitido por muchos autores el origen anafiláctico de algunas dermatosis. Desde luego, esto es lo que se admite para ciertas formas de urticaria y de edema angioneurótico, y para algunos pruritos localizados (Spillmann). Ravaut también incluye en este grupo algunos tipos de dermitis bullosa y de eczema, y además, ciertas dermitis artificiales de origen medicamentoso. Aunque en muchos de estos casos no se logra descubrir la substancia sensibilizadora, en otros casos se ha podido incriminar, como causa de la dermatitis, un antígeno determinado, por lo común materiales

alimenticios de procedencia animal o vegetal. Particularmente para el eczema, White, Fox y otros autores americanos, han logrado descubrir el antígeno sensibilizante estudiando la reacción cutánea para diferentes proteinas. Por último, no puede negarse el carácter anafiláctico de algunas dermatosis de origen infeccioso, especialmente del herpes, de la erisipela y de la forunculosis recidivante.

No debe perderse de vista que los estados de anafilaxia y de inmunidad no son procesos substancialmente diferentes, sino más bien dos aspectos de un mismo fenómeno fundamental. Parece a primera vista paradójico que el estado inmunitario, que se traduce por una mayor resistencia del organismo a padecer una infección, sea en el fondo de la misma naturaleza que el estado anafiláctico, caracterizado por una exageración de la sensibilidad del organismo a las mismas substancias antigénicas productoras de la hipersensibilización; pero, a pesar de todo, los hechos demuestran que se trata en ambos estados de un proceso cuyo fondo es común. P. Courmont ha insistido especialmente sobre el hecho de que en las infecciones agudas cíclicas, v. gr., en la fiebre tifoidea, existe una primera fase de hipersensibilidad que se prolonga durante todo el tiempo que dura el período de incremento y de estadio, y que a esta primera fase sigue una segunda, durante la cual se va estableciendo paulatinamente el estado refractario. Consideradas las cosas desde este punto de vista, deben mirarse los períodos de invasión y de estadio de las enfermedades infecciosas agudas como la expresión clínica de un estado de hipersensibilidad para el antígeno microbiano correspondiente; y el período de declinación y la fase subsiguiente, como expresión de un estado de inmunidad. Según esto, el período de incubación de estas infecciones debería de identificarse con la fase preanafiláctica.

Demuestra la experiencia clínica que determinadas infecciones agudas, tales como la pneumonía, la erisipela y la poliartritis reumática aguda, dejan al organismo que las padece en condiciones de disposición para ser víctima en lo sucesivo de nuevos ataques, al contrario de lo que ocurre con otras infecciones (cólera, tifus abdominal, viruela), que dejan al individuo en un estado particular de resistencia para los microbios infectantes correspondientes. A las infecciones de la primera categoría se las designa genéricamente con el nombre de «enfermedades infecciosas anafilactizantes». Pero, sin género alguno de duda, el ejemplo típico de las infecciones hipersensibilizantes es la infección tuberculosa, como lo demuestra, por otra parte, la exquisita sensibilidad del hombre y de los animales tuberculosos a la inyección de pequeñas cantidades de tuberculina. A pesar de que la tuberculina despierta reacciones en el organismo tuberculoso, es evidente que han fracasado hasta ahora los intentos realizados con el propósito de provocar la anafilaxia en los animales preparados con tuberculina (Löwenstein, Volk y Kraus), pues los resultados positivos obtenidos por Marie, Tiffeneau, Bail y otros, deben de acogerse con suma reserva, especialmente por lo que respecta a la identificación de los síntomas obtenidos en estas condiciones con los observados en el choque anafiláctico. Si la tuberculina no goza de propiedad sensibilizante, esto parece que debe

de atribuirse a la imposibilidad de inyectar (sin que el animal sucumba) dosis suficientes de albúmina bacilar, lo que no puede lograrse prácticamente en atención a la toxicidad de las albumosas contenidas en la tuberculina. También se han obtenido resultados contradictorios por lo que se refiere a la trasmisión pasiva de la hipersensibilidad a la tuberculina, pues en tanto Yamanouchi y Bail han observado fenómenos anafilácticos en los conejillos de Indias inyectados con suero de tuberculoso o con pulpa de animales tuberculosos, y luego con tuberculina, otros autores han obtenido resultados dudosos o negativos (Kraus, Frænkel, Moro).

El fenómeno de hipersensibilidad activa ha sido utilizado como medio diagnóstico de la infección tuberculosa (reacción tuberculínica). Si se inyecta a un sujeto normal una dosis determinada de tuberculina vieja de Koch, no se observa fenómeno reaccional alguno; pero, en cambio, se aprecia un conjunto de fenómenos reaccionales siempre que se inyecta a un individuo tuberculoso. El hecho de que los enfermos tuberculosos reaccionen a la inyección subcutánea de dosis de tuberculina inactivas para personas sanas, demuestra, desde luego, que el organismo tuberculoso está dotado de una especial hipersensibilidad para la tuberculina.

Los fenómenos que presentan los individuos tuberculosos consecutivamente a la inyección de tuberculina, fenómenos que se han asimilado a los accidentes anafilácticos, consisten en una reacción general que se traduce por elevación de la temperatura y por variados síntomas nerviosos (malestar, insomnio, cefalea, taquicardia), y además, en fenómenos de reacción focal a nivel de los focos tuberculosos, traducida por fenómenos inflamatorios alrededor de éstos. Hay también reacción local, consistente en la aparición de un estado inflamatorio en el sitio en que se ha practicado la inyección. Asimismo se presenta reacción local a la tuberculina cuando se deposita ésta sobre un segmento de la piel en la que se han practicado ligeras escarificaciones (reacción cutánea de Pirquet), cuando se introduce la tuberculina en el dermis (r. intradérmica de Mendel-Mantoux), cuando se fricciona enérgicamente la piel con una pomada de tuberculina y lanolina al 50 % (r. percutánea de Moro), o en fin, cuando se instila en el saco conjuntival una gota de una solución de tuberculina al centésimo (r. oftálmica de Calmette). Siempre que la reacción es positiva, aparece en el sitio de aplicación de tuberculina una reacción inflamatoria más o menos violenta, que se traduce por la aparición de una pápula rojiza en la piel, o por inflamación de la conjuntiva, si se ha hecho la instilación de tuberculina en el saco conjuntival. La reacción local tarda en aparecer unas cuantas horas, de tres a veinticuatro horas, y se disipa con lentitud.

La demostración de la hipersensibilidad para la tuberculina prueba que el organismo del individuo en cuestión contiene anticuerpos tuberculosos, pero no es demostrativa de la existencia de una tuberculosis activa. Por lo tanto, pruebas positivas con la tuberculina demuestran solamente que el individuo ha sido víctima de la infección tuberculosa en una época cualquiera de su vida; es decir, que no sólo revela la existencia de un proceso tuberculoso activo, sino

también la existencia de focos infecciosos inactivos que no constituyen ningún peligro para el portador. Franz ha demostrado que el 60-70 % de sujetos aparentemente sanos reaccionan a la inyección subcutánea de tuberculina, y Pirquet ha visto, a su vez, que los sujetos adultos reaccionan positivamente en un tanto por ciento muy elevado, en el 70 por 100. En los niños sanos, el número de reacciones positivas aumenta con los progresos de la edad. La falta de reacción tuberculínica en casos de tuberculosis avanzada y en la tuberculosis miliar, no parece que deba de atribuirse a la falta de cuerpos inmunizantes en el sujeto enfermo, sino más bien a la aminoración de los mecanismos reactivos.

En opinión de algunos autores (Landouzy y otros), el asma idiopático estaría estrechamente ligado a una bacilosis larvada, y las crisis de asma podrían considerarse, según esto, como fenómenos anafilácticos. Por lo que respecta al eritema nudoso, cuya relación etiológica con la tuberculosis es aceptada por muchos (Pollak y otros), Moro pretende que no puede afirmarse en todos los casos si se trata de una verdadera localización tuberculosa o de simples fenómenos alérgicos.

Se ha pretendido utilizar estas reacciones de hipersensibilidad para el diagnóstico de otras muchas infecciones. La inyección de maleína a los animales muermosos produce reacción general y reacción local en el sitio de la puntura, utilizándose en Medicina veterinaria para el reconocimiento del muermo. También se produce reacción cutánea en las tricofitias con el empleo de tricofitina, y en la esporotricosis y en otras micosis, con la introducción cutánea de esporotricos muertos. La oftalmo-reacción a la toxina tífica en los enfermos de fiebre tifoidea (Chantemesse), es de un valor diagnóstico sumamente restringido, y otro tanto cabe decir de las reacciones de hipersensibilidad ensayadas para el reconocimiento de la lepra, de la infección gonocócica, etc. Por lo que respecta a la sífilis, se han utilizado como antígenos para la reacción cutánea extractos acuosos y glicerinados de chancro, de pápulas ricas en espiroquetes y de órganos de heredosifilítico (Nobl, Tedeschi, Meirowszki); pero, desgraciadamente, los resultados obtenidos han sido menos que medianos. En cambio, han resultado mucho más seguros y constantes los resultados logrados con la palidina (Fischer y Klausner), que representa un extracto de pulmón procedente de individuos muertos de pneumonía alba; y con la luetina de Noguchi, obtenida con cultivos puros de treponemas. La reacción con la luetina es muy constante, sobre todo en la sífilis hereditaria y en la sífilis terciaria (100 % y 95,6 %, respectivamente: Kammerer); resultados que concuerdan en lo fundamental con los obtenidos por otros investigadores (Nobl y Fluss, Löwenstein). En los paralíticos generales, la reacción sería positiva en 80,4 % de casos (Benedek), o en el 60 %, incluída la tabes (Noguchi). Según Nakano, el valor de la reacción cutánea de la sífilis sería comparable al de la reacción diagnóstica de la tuberculina en los tuberculosos. También se ha recomendado la reacción cutánea para el diagnóstico de la equinococosis (Casoni, Bacigalupo).

En lo tocante al diagnóstico del embarazo, los trabajos llevados a cabo por Esch, utilizando como antígeno suero fetal y extracto placentario, no dieron resultado alguno. Más recientemente, Engelhorn y Wintz pretenden haber observado una reacción específica en las preñadas empleando placentina, un extracto de placenta cuyo método de obtención no han revelado los autores. Los fenómenos cutáneos inflamatorios en el sitio de la escarificación alcanzan su máximo al cabo de 36 horas.

En la sífilis, y particularmente en el período secundario de la misma, suele existir un grado notable de hipersensibilidad. También debe interpretarse como un fenómeno de esta índole la reacción

de Herxheimer, consistente en que, al instituir un tratamiento antisifilítico, se acentúan las manifestaciones de la enfermedad, o aparecen, si estaban latentes (la reacción de Wassermann puede reaparecer en estas circunstancias!). Las fricciones e inyecciones mercuriales, las inyecciones de salvarsán o neosalvarsán, etc., provocan la aparición de la reacción de Herxheimer, y con mayor frecuencia, cuando se utilizan dosis subterapéuticas de las drogas mencionadas. Pero aparte la reacción inflamatoria que se presenta a nivel de los focos sifilíticos, se observa reacción general, traducida por elevación térmica más o menos acentuada, y reacciones por parte de diferentes órganos. Por parte del sistema nervioso central, que es, sin duda, muy sensible a la reacción, puede observarse hemiplegia transitoria, hormigueos, cefalalgia, etc.; y por parte de los nervios periféricos, parálisis en el territorio del facial, del acústico y del óptico. La causa de esta reacción está en que el organismo hipersensible reacciona ante el veneno sifilítico liberado por destrucción de los cuerpos del treponema bajo la influencia del agente quimioterápico. El llamado por Ehrlich «efecto contrario», consiste en que las dosis subterapéuticas de un medicamento activo no obran ya como parasiticidas, sino más bien como estimulantes de la vitalidad del parásito.

Queda dicho que las neuro-recidivas se observan en sifilíticos tratados insuficientemente. Las neuro-recidivas tardías, que aparecen a los dos o tres meses de inyectar compuestos arsenicales, se han considerado como fenómenos de naturaleza anafiláctica (Sicard). Otros autores consideran las neuro-recidivas como una agudización de focos preexistentes de meningitis sifilítica, hasta entonces latentes; o bien como consecuencia de la irritación meníngea producida por los venenos sifilíticos liberados por destrucción de treponemas, irritación que permite la fijación y desarrollo de los gérmenes infectantes a nivel de los puntos irritados. Pero al lado de estas neuro-recidivas tardías, las neuro-recidivas precoces, consistentes en crisis nitritoides o en fenómenos nerviosos leves y pasajeros (vértigos, cefalea), se han considerado también por algunos como expresión de fenómenos anafilácticos.

Los fenómenos álgidos de la revacunación antivariolosa son tanto más precoces cuanto menor es el tiempo que ha transcurrido entre la primera y la segunda vacunación, hasta el extremo de que aquéllos pueden iniciarse ya a partir del segundo día de practicada la inoculación del virus vacunal, al paso que la fase acméica de la vacunación aparece entre la primera y segunda semana. Cuando ha transcurrido mucho tiempo desde la primera vacunación, se producen reacciones locales con formación acelerada de la aureola, coincidiendo con escasos fenómenos generales, por más que en algunas ocasiones se presentan reacciones generales y locales violentas, que v. Pirquet ha descrito como reacciones aceleradas hiperérgicas. En los individuos revacunados con frecuencia se observa una forma de reacción temprana, caracterizada porque la pápula aparece veinticuatro horas antes que en la reacción acelerada, y porque la involución comienza ya al cabo de un día, o a lo sumo, de dos o

tres días. Von Pirquet también ha descrito un tipo de reacción hiperérgica temprana, consistente en que la pápula aparece muy precozmente, a las tres horas, y el halo a las ocho o diez horas, formándose el área al cabo de veinticuatro a treinta horas.

Von Pirquet emplea el término **alergia** para indicar toda alteración adquirida de la capacidad reactiva del organismo contra los alergenos, es decir, contra las substancias dotadas de cualidad antigénica. El estado alérgico del organismo puede traducirse, o por un estado de mayor susceptibilidad, hiperérgico, o por el estado opuesto, que corresponden fundamentalmente a los dos estados de afilaxis y de inmunidad, respectivamente. Sin embargo, por más que en ciertos casos la vacunación del organismo se orienta en un sentido o en otro, se conviene en que tanto las reacciones precoces y abortivas (vacunoides) observadas en sujetos revacunados a menudo, como las reacciones observadas en otras circunstancias, consisten en una mezcla de fenómenos de hipersensibilidad y de inmunidad simultáneos.

En páginas anteriores se ha hablado repetidamente de la «urticaria» como uno de los síntomas que se presentan en el estado de hipersensibilidad. Parece, sin embargo, que ciertos exantemas urticariformes que se presentan en las más variadas circunstancias, nada tienen que ver con los fenómenos de hipersensibilidad en sentido estricto. La urticaria medicamentosa debida a la ingestión de ciertas drogas, así como los brotes urticariformes que se presentan en algunos sujetos particularmente sensibles cuando se friccionan la piel con substancias indiferentes (lanolina, etc.), no parece que puedan atribuirse al mecanismo de la anafilaxia. Otro tanto cabe decir de la urticaria de origen intestinal que aparece en sujetos excesivamente nerviosos, en gente neurósica.

Escarificando ligeramente la piel y depositando sobre la zona escarificada pocas gotas de una solución al milésimo de histamina aparece a los pocos minutos una reacción que recuerda por su aspecto la eflorescencia de urticaria; la reacción se extiende a otras partes del cuerpo cuando se introduce 0,5—1 c.c. de la mencionada solución bajo la piel. Si se piensa ahora que la urticaria es un síntoma frecuente en el curso de la intoxicación intestinal, y si se considera, además, que la histamina se encuentra en la mucosa del intestino, según Barger y Dale, cabe la sospecha de que la histamina formada en el tracto intestinal en casos de fermentaciones atípicas, sea el agente productor de la urticaria (Eppinger y Guttmann). Recuérdese que la inyección de histamina (β-imidazoletilamina) a los animales, determina un cuadro tóxico muy parecido al del complejo anafiláctico.

El reconocimiento forense de las manchas de sangre, de esperma, etc., se funda en que los conejillos sensibilizados mediante inyección de extractos de material de las manchas en cuestión, reaccionan con fenómenos anafilácticos cuando, pasado el período de incubación, se les inyecta suero sanguíneo de la misma procedencia que el del animal que ha suministrado la sangre. Por lo tanto, preparados los animales con la inyección del extracto, se les inyectará posteriormente cierta cantidad, v. gr., 1 c. c. de suero humano, de suero de cerdo, de vaca, de caballo, etc.; si en estas condiciones el animal reacciona a la inyección de suero humano, se deducirá que la mancha examinada era de sangre humana.

Friedberger ha recomendado apelar a la reacción de hipersensibilidad para el reconocimiento de la albúmina. Se funda el procedimiento en que cuando se inyecta un animal con cantidades muy pequeñas de una albúmina extraña, se produce reacción febril; y en que la inyección ulterior del mismo antígeno empleado a una dosis mucho menor, provoca también aumento de temperatura.

Sobre las diferentes formas de hipersensibilidad a los excitantes físicos, véase especialmente los capítulos dedicados a estudiar la influencia de la luz y de las radiaciones X y de los cuerpos radioactivos.

# TUMORES

## Etiología, trasplantabilidad y sintomatología general de las neoplasias malignas

Los traumatismos y las irritaciones locales despertadas por parásitos o por venenos químicos, deben de considerarse a lo sumo como causas predisponentes para las formaciones neoplásticas. Es cierto que en algunos casos se ha observado el desarrollo de epiteliomas a seguida de traumatismos (Christiani, Hulke); pero, a pesar de esto, no es posible establecer con seguridad una relación de causalidad directa entre ambos fenómenos, por más que modernamente vuelva a insistirse sobre la existencia de carcinomas y sarcomas de origen traumático (Sauerbruch, Thieme), que, según Thieme, representarían el 2 por 100 y el 5 por 100, respectivamente, de la totalidad de los casos. Otro tanto cabe decir acerca de la pretendida influencia de las irritaciones crónicas por agentes traumáticos externos e internos y por productos químicos irritantes. Por lo que respecta a la influencia de las irritaciones crónicas de naturaleza bacteriana o parasitaria sobre el desarrollo de formaciones neoplásticas en lugares crónicamente irritados, Lazarus Barlow ha expuesto la opinión de que en tales casos juega importante papel la acumulación de materiales radiactivos en las partes irritadas, con lo cual aumentaría la capacidad proliferativa de las células. Esta hipótesis la ha basado Lazarus Barlaow sobre el hecho, desmostrado experimentalmente, de que el tejido canceroso, y en general los tejidos de los individuos afectos de cáncer, poseen mayor cantidad de materiales radiactivos que los tejidos normales, y además, sobre el hecho de que las bacterias poseen la facultad de acumular radio cuando viven en un medio que contiene esta substancia. De los componentes normales del organismo, es el potasio el que goza de cualidad radiactiva (Zwaardemaker), emitiendo radiaciones de carga eléctrica negativa (β).

Se ha incriminado a la irritación crónica producida por el cigarro y por la pipa, el desarrollo del cáncer del labio y de la lengua («cáncer de los fumadores»). Los epiteliomas de la vagina observados en mujeres que llevaban aplicado un pesario desde mucho tiempo, se han atribuído asimismo a la inflamación crónica traumática despertada por el aparato. También se ha señalado la influencia etiológica de los cálculos biliares en el desarrollo del carcinoma de la vesícula biliar, y la influencia de las irritaciones de la piel en la aparición de epiteliomas en los trabajadores en parafina. Sin embargo, si se considera que las irritaciones crónicas dependientes de las causas primeramente enumeradas, se dan en muchos sujetos en los que no se desarrollan formaciones neoplásticas, no queda otro recurso que admitir, o que se trata de meras coincidencias, o que se trata a lo sumo de influencias etiológicas ocasionales que contribuyen al desarrollo del cáncer en individuos predispuestos. En lo tocante al influjo de los agentes físicos sobre el desarrollo de las neoplasias, véase lo dicho en páginas anteriores.

Actualmente está bién averiguado que es posible provocar pro-

liferaciones epiteliales mediante la inyección de ciertos productos químicos. Inyectando una solución oleosa de rojo escarlata entre la piel y el cartílago de la oreja en el conejo, Fischer ha logrado obtener nódulos epiteliales cancroideos; pero trabajos realizados con posterioridad por otros investigadores, en especial por Haga, han demostrado que las proliferaciones atípicas determinadas por el sudan III y el rojo escarlata —en la piel y en las mucosas de la lengua, estómago, conductos biliares y conductos excretores de la mama, así como en el endotelio vascular—, no pueden considerarse como verdaderos tumores, pues les falta el carácter de malignidad y de trasmisibilidad de éstos. También se observan estados proliferativos del mismo orden mediante la inyección de otros cuerpos, tales como el indofenol (Stahr), el escatol (Borst) y las soluciones acuosas de éter (Reinck). Este último autor ha visto producirse proliferaciones epiteliales atípicas en el cristalino de la salamandra después de inyectar en aquel órgano una solución de éter al 4 por 100. En las zonas del tegumento pinceladas repetidamente con brea (en ratones y conejos), se desarrollan formaciones epiteliomatosas (Yamagiva e Ichikawa). Ultimamente demostraron Bloch y Widmer que los productos que se obtienen por destilación de la brea en el vacío, a temperaturas que no pasan de 230° C., son inactivos desde el punto de vista de la cancerogénesis, al paso que los productos que destilan por encima de 230° provocan la aparición de carcinomas.

Centanni ha visto que el indol y el escatol introducidos por vía digestiva ejercen una influencia estimulante sobre el desarrollo del carcinoma de la rata, al paso que se muestran ineficaces en este sentido el triptofano, la tirosina y la adrenalina. Es posible que la prosecución de estos estudios llegue a aclarar en lo porvenir la cuestión relativa a la influencia del régimen alimenticio sobre el desarrollo de las neoplasias, cuestión llena todavía de obscuridades. Fundándose sobre datos estadísticos, Mitchell-Banks ha expuesto la opinión de que el régimen cárneo desempeña cierto papel en la etiología del cáncer; pero, a este respecto, es sabido que las estadísticas son falaces, y que, fundándose en ellas, se ha pretendido establecer también cierta relación entre el consumo de legumbres crudas y el desarrollo de las neoplasias. Por lo demás, y aunque debe de advertirse que el cáncer se observa en multitud de especies animales que siguen una alimentación muy diferente (caballo, carnero, buey, gato, perro, rata, aves, peces), parece un hecho seguro que la dieta a que se someten las ratas y ratones influye, desde luego, en la receptividad de estos animales para el cáncer inoculado (Haaland, Saxon, Jannovics). Hasta ahora no contamos con datos seguros acerca de la influencia de las vitaminas sobre el desarrollo de los tumores.

Las neoplasias han sido consideradas también como formaciones atípicas dependientes del ingreso de determinados agentes parasitarios en el organismo. No está demostrado, sin embargo, que las bacterias halladas por diferentes investigadores (Scheurlein, Sanarelli, Kubanoff, Doyen) en los tejidos cancerosos, así como los hongos y protozoarios a los que se ha atribuído el desarrollo del cán-

cer (San Felice, Busse, Soudakewitch, Jaboulay, Schmidt), sean los verdaderos excitantes de las formaciones neoplásticas, pues la revisión hecha con el propósito de esclarecer este punto ha demostrado que se trataba, o de contaminaciones secundarias del tejido canceroso por microbios patógenos o saprofíticos, o de «formas degenerativas» proteiformes de las mismas células neoplásticas (o de leucocitos), interpretadas erróneamente como formas parasitarias. Acerca de la influencia de los vermes en el desarrollo de las neoplasias, Borrel ha señalado la presencia de un pequeño nematodo en algunos casos de cáncer espontáneo de los ratones, y Fibiger ha visto desarrollarse neoplasias cancerosas en el estómago de la rata gris bajo la influencia de un nematodo del género *Spiroptera,* cuyo huésped intermedio es la cucaracha; según Fibiger, la enfermedad podría provocarse experimentalmente en las ratas de laboratorio añadiendo a sus alimentos cucarachas infectadas con *Spiroptera.* En los roedores (ratas y ratones) también se desarrollan formaciones cancerosas bajo la influencia de un helminto, el *Gonglylonema neoplasticum.*

No cuenta con partidarios la opinión sustentada por Kelling, a saber, que el cáncer no sería otra cosa que una colonización de células embrionarias de diferente procedencia (vermes, insectos, etc.) que han penetrado accidentalmente en el organismo. Ultimamente, Peyton Rous habría logrado trasmitir a cuatro gallinas (de diez inoculadas) un sarcoma del pollo, inyectándole el producto resultante de la filtración, por bujía Berkefeld, de una emulsión de tejido sarcomatoso en suero Ringer. También Rous y Murphy sostienen que un sarcoma fusocelular del pollo estudiado por ellos, es debido a un virus filtrable, que perece cuando se calienta a 55° C por espacio de quince minutos, o cuando se trata por antisépticos. En efecto, los autores citados habrían logrado provocar el desarrollo de sarcomas en pollos inyectados con líquido obtenido por trituración de material sarcomatoso y privado de células mediante filtración por bujía Berkefeld. Depondría, asimismo, en favor de la teoría infecciosa de los neoplasmas, el hecho de que a veces se desarrolle el cáncer de una manera al parecer endémica o epidémica en numerosos animales, p. ej., en los ratones y en los salmones. En los animales últimamente citados, Gaylord y Marsh han visto sobrevenir verdaderas epidemias de cáncer tiroideo.

Importantes son los resultados logrados en época reciente por Gye acerca de la etiología del cáncer. Este autor admite que el desarrollo del cáncer está condicionado por dos factores, uno anespecífico, del tipo de los «virus», que se encuentra en los diversos tumores del hombre y de los animales; y otro, de carácter específico, que no posee las cualidades de los virus y que es el que determina la naturaleza del tumor. Gye llegó a esta conclusión operando con filtrado de sarcoma de las gallináceas del tipo Peyton-Rous. La inoculación de filtrado tumoral previamente tratado por cloroformo no va seguida del desarrollo de tumor alguno; pero si a este filtrado tratado por el cloroformo se le añade filtrado de sarcoma de pollo, o de sarcoma de rata, o de cáncer humano, la inyección de esta mezcla al pollo, da lugar a la aparición de un tumor sarcomatoso. Por tanto, de estos dos factores, el que determina la naturaleza específica del tumor se encuentra en el filtrado clorofórmico, y en cambio, el factor no específico, necesario también para el desarrollo del tumor, se encuentra en los diversos tumores, tanto del hombre como de los animales.

Sobre más sólidos fundamentos se apoya la **teoría autógena**, según la cual los elementos neoplásticos que derivan de las células normales del cuerpo deben de considerarse como células atípicas de carácter embrionario. Existe, efectivamente, un estrecho paralelismo biológico entre las células cancerosas y los elementos embrionarios, paralelismo sobre el que han llamado la atención E. Rosenthal y otros investigadores.

1. Las células cancerosas son citolizadas por el suero sanguíneo de individuos normales (Freund) y por el suero de la sangre retroplacentaria (Krauss, Ishiwara y Winternitz). Es interesante el hecho, descubierto por Freund y Kamirer, de que el suero de los niños lactantes posee una potencia citolítica mucho mayor que el suero de sujetos adultos, y que el poder citolítico va disminuyendo progresivamente hasta la época de la pubertad. El decremento del poder citolítico está relacionado probablemente con la involución fisiológica del timo. Desde el punto de vista de la citolisis, las células embrionarias del hígado se comportan como los elementos carcinomatosos.

2. El suero procedente de individuos cancerosos no disuelve los elementos neoplásticos ni los elementos embrionarios. Asimismo, el timo de los enfermos de cáncer no tiene propiedades carcinolíticas, mientras que el timo normal o de enfermos no cancerosos posee gran capacidad disolvente para las células carcinomatosas, mucho más elevada que los restantes órganos del cuerpo (Freund y Morgenstern).

3. El suero de la sangre umbilical es menos activo que los sueros normal y retroplacentario desde el punto de vista de su poder citolítico para los elementos embrionarios y para las células cancerosas (Krauss, Ishiwara y Winternitz).

4. Las células cancerosas, y lo mismo las células embrionarias, están dotadas de actividad autolítica sumamente acentuada.

5. El suero de cobayo inoculado con tejido embrionario o con material carcinomatoso, tiene idéntica capacidad anticorporal frente a ambos antígenos, conforme puede demostrarse apelando a la reacción de la epifanina.

6. Las preñadas y los cancerosos poseen cierto número de reacciones comunes.

Figuran entre estas reacciones comunes, las reacciones hemolíticas de Elsberg y de Kelling. Consiste la primera en que, inyectando bajo la piel cinco gotas de una emulsión al 20 por 100 de eritrocitos humanos previamente lavados, se produce al cabo de pocas horas una mancha roja en el sitio de la inyección, que es debida a la destrucción de los eritrocitos por las isolisinas contenidas en el organismo. La reacción de Kelling está basada en la determinación del poder hemolítico del suero de los enfermos para los glóbulos rojos de pollo.

Otro de los caracteres comunes, es el incremento del poder antitríptico en el suero de los cancerosos (Brieger, Pinkuss, etc.) y en el de las preñadas (Rosenthal). Los sueros en cuestión también se comportan de manera muy análoga desde el punto de vista de las variaciones de la tensión superficial en presencia de determinados antígenos. Apelando a la reacción meiostágmica, utilizando como antígeno una mezcla de ácidos linoleico y ricinoleico, Blumenthal y Frænkel han obtenido 92,5 por 100 de reacciones positivas en casos de cáncer del tracto gastro-entérico, y 93,5% en las embarazadas. Köhler y Luger y otros, ha-

llaron también gran número de reacciones positivas en las embarazadas y en sujetos cancerosos. Por mi parte, he descrito hace tiempo una reacción de precipitación en los sueros cancerosos utilizando como reactivo un éter glicérico yodado del ácido ricinoleico.

En vista de lo dicho, las hembras preñadas se comportan en cierto modo frente al producto de la concepción como los individuos portadores de formaciones neoplásticas carcinomatosas. Las células del embrión, y lo mismo las células tumorales, se comportan como elementos parasitarios que se desarrollan a expensas de los materiales del organismo, induciendo determinadas modificaciones en la composición de los plasmas.

7. A estas conclusiones debemos de añadir que los tejidos embrionarios privados de oxígeno producen anoxibióticamente crecidas cantidades de ácido láctico, a expensas de la fermentación de la glucosa (Negelin), en mucha mayor proporción que los tejidos adultos. También está demostrado que los tejidos carcinomatoso y sarcomatoso forman grandes cantidades de ácido dextroláctico (Warburg), pero la diferencia está en que en tanto las células embrionarias normales sucumben a las pocas horas de privarlas de oxígeno, las células tumorales perviven durante varios días.

8. Al paso que los tejidos normales no pueden cultivarse en plasma heterólogo, las células carcinomatosas y las células embrionarias (y también los leucocitos y el tejido esplénico) prosperan en medios de cultivo preparados con plasma procedente de otra especie animal.

9. Por último, A. Fischer ha visto que las células embrionarias normales, son capaces de adquirir las propiedades biológicas y culturales de las células cancerosas cultivadas in vitro. Cultivando tejido esplénico de embrión de pollo en plasma de pollo al que se injerta previamente por vía endovenosa una solución de alquitrán, ha visto Fischer que la inoculación de un fragmento del cultivo a animales de la misma especie va seguida del desarrollo de tumores con aparición de metástasis en diferentes órganos.

Tienen gran interés las investigaciones practicadas por Freund y Kamirer acerca de la **etiología química del cáncer.** Según Freund y Kamirer, la propiedad que tiene el suero normal de disolver las células cancerosas estaría relacionada con la presencia de un ácido graso. En el suero de los individuos cancerosos —suero que, según lo dicho, no disuelve los elementos neoplásticos— falta el ácido graso en cuestión, y existe, en cambio, una núcleoglobulina patológica, de la que carece la sangre del sujeto normal. Según el concepto defendido por Freund y Kamirer, en la génesis del cáncer intervienen los dos factores siguientes: 1. Una disposición general del organismo, condicionada por la existencia de una núcleoalbúmina patológica; y 2. Una disposición local, relacionada con la desaparición de un ácido graso que existe en los tejidos y en la sangre normales, que estaría dotado, según se ha dicho, de poder lísico para los elementos cancerosos. Como los extractos de tejidos crónicamente irritados no destruyen in vitro las células neoplásticas (éstas son destruídas, en cambio, por extractos del tejido normal que circunda los territorios inflamados), así se explicaría que las zonas asiento de un estado inflamatorio crónico constituyan un «lugar de menor resistencia», un

«punto débil» para el desarrollo del cáncer. A pesar de esta predisposición local relacionada con la desaparición de la substancia cancerolítica en los tejidos en estado de irritación crónica, el desarrollo de la formación neoplástica no se realizará sino a condición de que exista en el organismo la núcleoalbúmina patológica. En la actualidad está muy difundida la idea, que gana cada vez más prosélitos, de que el cáncer es la expresión de una enfermedad general, y que la formación neoplástica, el tumor, constituye una manifestación localizada del proceso constitucional.

Fuera de las investigaciones de orden experimental proseguidas por Freund y Kamirer, no contamos, por desgracia, con nuevos trabajos sobre un punto de tanta importancia como el relativo a los factores químicos que intervienen en la producción del cáncer. En el terreno puramente especulativo, debemos señalar el punto de vista expuesto por Carracido, según el cual representaría la alantoína el estímulo químico para la formación neoplástica cancerosa.

La intervención de una doble disposición, general y local, en la génesis del cáncer, es admitida por numerosos autores, entre ellos, por Theilhaber. Según este autor, la disposición local al cáncer estaría relacionada con la disminución de células conjuntivas en las proximidades de los epitelios. La influencia predisponente local de las irritaciones crónicas y de las cicatrices antiguas, dependería precisamente de la aminoración de los elementos conjuntivos subyacentes a las zonas en cuestión; pero también serían susceptibles de ejercer el mismo influjo deprimente sobre las células conjuntivas, los estados caquécticos, la senectud, etc. La causa humoral o hematógena de las neoplasias estaría relacionada con alteraciones de los órganos hematopoiéticos y, probablemente, de otros órganos del cuerpo.

En época reciente se ha estudiado la influencia de las secreciones internas sobre el desarrollo de las neoplasias (Korentchewsky, Magnini y otros). Ya los cirujanos habían llamado la atención acerca de la disminución de volumen que experimentaban los tumores malignos después de la extirpación de los ovarios (Cahen) y del tiroides (Stuart-Low); pero el estudio experimental de esta cuestión, del que se podían esperar datos más precisos, no ha conducido por ahora a resultados concluyentes. Sin embargo, Jovlew ha visto que el tejido sarcomatoso inoculado a ratas castradas se desarrolla más de prisa que en los animales testigos; y que ocurre lo mismo cuando se experimenta en ratas privadas de sus glándulas sexuales e inoculados con cáncer de rata. Las ratas jóvenes timectomizadas son menos resistentes al desarrollo de los injertos neoplásticos, y también son menos resistentes los animales esplecnotomizados (Brancati) y aquellos a los que se destruye el tejido linfoide (Murphy y sus colaboradores). Según Rohdenburg, Bullock y Johnston, la extirpación de ciertas glándulas (tiroides, testículo, etc.) disminuye la receptividad de las ratas para el cáncer; y según G. G. y H. E. Gruenbaum, la inyección de producto paratiroideo ejercería influencia favorable sobre el desarrollo del sarcoma inoculado a la rata. Lo mismo que Rohdenburg, Bullock y Johnston, otros autores han observado que disminuía la receptividad para el carcinoma de los ratones después de la castración (Almagia, Jannovics); pero tales resultados no fueron confirmados por otros investigadores, entre ellos, por Goldzieher y Rosenthal. La administración de extractos de diferentes glándulas acrece la inmunidad de los animales para el tejido neoplástico (Rohdenburg, Bu-

llock y Johnston). Experimentando en ratones con optonas preparadas con diferentes tejidos glandulares, Engel concluye que actúan como inhibidoras del desarrollo tumoral las optonas tímica y tiroidea; que obra como excitadora, la optona hipofisaria; y que no ejercen influencia marcada sobre el desarrollo de los tumores inoculados las optonas testicular y ovárica.

Por lo que respecta al papel de la herencia en la etiología del cáncer, y por lo que atañe a la inmunidad anticancerosa, véanse los capítulos correspondientes.

Desde luego, es verosímil que en el desarrollo de los neoplasmas intervengan variados factores externos e internos. Una de las diferencias más notables entre los tejidos normales y las producciones neoplásticas, es la siguiente: que las células tumorales se escapan a toda correlación orgánica, como si se desarrollasen al abrigo de las influencias reguladoras del sistema nervioso y de los productos de secreción de las glándulas vasculares-sanguíneas. Si los cambios nutritivos y la multiplicación de las células en condiciones normales suponen, desde luego, el funcionamiento de mecanismos reguladores adecuados, hay que preguntarse si ciertos disturbios de estos mecanismos coordinadores son capaces de conducir al desarrollo de los neoplasmas. En este sentido sólo sabemos que algunos tumores benignos de la piel (los papilomas) ofrecen a veces una distribución simétrica o una topografía metamérica, hecho que parece demostrar la influencia del sistema vegetativo neural en la génesis de estos tumorcitos. Cabe decir otro tanto de los tumores lipomatosos que se desarrollan en algunos sujetos, adoptando una disposición simétrica (lipomatosis simétrica), y, aunque la cosa no parezca tan clara, debemos señalar en este momento que la neurofibromatosis múltiple de Recklinghausen se considera por algunos investigadores como expresión de trastornos endocrino-simpáticos (Muto y otros). Además, debe recordarse en este lugar que las células de tejidos normales cultivadas in vitro, fuera, por tanto, de toda influencia reguladora del sistema nervioso, no reproducen nunca la arquitectónica del tejido originario.

Acerca de la influencia de las secreciones internas sobre el desarrollo de los tumores, ya se trató anteriormente. Los resultados logrados en esta dirección, así como los detalles expuestos hace un momento acerca de la influencia del sistema nervioso vegetativo, prueban, desde luego, que los desarreglos de estos complejos mecanismos reguladores influyen de algún modo en la génesis de los neoplasmas. Pero, al lado de estos factores internos, hay que contar con los factores exógenos de que se habló anteriormente, que también desempeñan cierto papel en el desarrollo de los tumores. Figuran aquí las irritaciones de toda índole, ya sean de naturaleza física, química o parasitaria, y además, las influencias de orden alimenticio. Por lo que respecta a este último extremo, se ha suscitado modernamente la cuestión de si algunos alimentos contienen substancias activadoras del crecimiento de los tumores, cosa que no parece inverosímil desde que sabemos que existen vitaminas de crecimiento que influyen sobre el desarrollo del organismo normal.

En este sentido son muy interesantes los trabajos de Haaland y Saxon, cuyo último autor pudo comprobar que los animales sometidos a una dieta purgada de aquellas substancias de crecimiento, se vuelven menos receptivos para la inoculación de tumores procedentes de animales de la misma especie.

El desarrollo de «metástasis cancerosas» en individuos portadores de un cáncer visceral o cutáneo, prueba que las partículas neoplásticas desprendidas de la masa del tumor primitivo pueden **injertarse** en diferentes partes del organismo. También se han observado en el hombre verdaderos injertos accidentales (Tuffier y otros) cuando, en el curso de la extirpación quirúrgica de un cáncer, quedan partículas cancerosas en la superficie cruenta de la herida operatoria, a cuyo nivel se desarrolla ulteriormente una nueva formación neoplástica. Pero al lado de estos casos que demuestran la posibilidad del injerto de fragmentos neoplásticos, y que constituyen hechos de observación en Patología humana (también han tenido éxito algunas inoculaciones practicadas en el hombre, inyectándole fragmentos neoplásticos extirpados al mismo individuo), hay que considerar ahora los resultados experimentales alcanzados en el curso de los estudios relativos a la **trasplantación** del cáncer de los animales. A este propósito, es un hecho sólidamente establecido que se puede trasplantar el cáncer de un animal a otro animal de la misma especie (Pfeiffer, Jensen, Wehr, Ehrlich), y que estos tumores pueden trasmitirse en serie de unos animales a otros. Hay que hacer notar, sin embargo, que en algunos casos las inoculaciones sólo van seguidas de éxito a condición de que se realice la trasplantación entre animales de la misma raza (Jensen, Michaelis). Los injertos de partículas tumorales prenden tan bien o mejor en los animales jóvenes que en los viejos (Gierke, Lewin, Bashford) y, en todo caso, entre el momento de la inoculación y el desarrollo de la neoplasia transcurre un período de incubación que dura 12 o 20 días (Jensen, Borrel), pero que, excepcionalmente, puede alcanzar mayor duración. Según experimentos de Kolle y Caan en ratones, los tejidos carcinomatoso y condromatoso prenden en el 80-100 por 100 de casos, tanto si se inoculan por vía subcutánea como por vía endovenosa, mientras que el tejido sarcomatoso no prende cuando se administra endovenosamente, pero sí si se inocula bajo la piel, y en un tanto por ciento aproximadamente igual que el condroma y el carcinoma. Champy y Coca han obtenido resultados positivos inoculando a ratones cultivos de tejido canceroso procedente de animales de la misma especie.

Acerca de la influencia de la raza en la inoculabilidad del cáncer, se ha observado que el cáncer del ratón blanco se trasmite difícilmente al ratón gris, al paso que éste es inoculado con tejido carcinomatoso procedente de un animal de su misma raza. Nowinsky habría logrado trasmitir a dos perros, de entre 15, un carcinoma nasal procedente de otro perro. Por lo que respecta a la inoculación al hombre de cánceres de procedencia humana, se habrían obtenido algunos resultados positivos, aunque, por fortuna, no han sido seguidas de éxito otras tentativas realizadas in anima nobili. Ehrlich y Apolant han visto la transformación del carcinoma en sarcoma después de una serie de trasplantaciones de un cáncer original. Idéntica observación han realizado otros investigadores, y últimamente, Nagasaki.

Intimamente relacionado con la cuestión del injerto experimental de los tumores a animales de la misma especie que el que suministra el tejido neoplástico, está el problema del injerto accidental del cáncer. Bajo la errónea expresión de «contagiosidad del cáncer» se han señalado aquellos hechos, observados alguna vez en el hombre, de transmisión de una neoplasia de un individuo canceroso a un sujeto sano. En Patología humana se han descrito casos de aparición de cánceres de la verga en sujetos que mantenían relaciones sexuales con mujeres afectas de carcinoma de la vagina; pero, dadas las nociones que poseemos actualmente acerca de la inoculabilidad del cáncer, no parece dudoso que puedan considerarse tales hechos como casos de «injertos accidentales», dependientes de la implantación, en los órganos del individuo sano, de partículas tumorales procedentes del sujeto enfermo. Hechos de esta índole han sido observados también en los animales. Schmith y Washbourg han visto desarrollarse cánceres vaginales en varias hembras cubiertas por un perro afecto de cáncer del pene, y Sticker ha observado el desarrollo de formaciones neoplásticas del pene en dos perros que habían cubierto a una hembra con cáncer de la vagina. La afirmación relativa a la contagiosidad del cáncer —basada, sobre todo, en la observación de que los ratones encerrados en ciertas jaulas son víctimas del cáncer, al paso que se libran de él los animales que viven en otros departamentos (Borrel, Gaylord)—, ha sido impugnada por Bashford.

Son muy contradictorios los resultados obtenidos en los experimentos de trasmisión del cáncer de un animal a animales de especie diferente. En cuanto a la trasmisión del cáncer humano a los animales, inoculando a éstos jugo canceroso o pequeños fragmentos tumorales, se han señalado resultados positivos (Weber, Fischer y otros), al lado de resultados negativos (Israel, Curtis, Vogel, Mayet). La trasplantación al conejo de tejido epiteliomatoso procedente de una rata, fué seguida de éxito, con la particularidad de que el tumor adquirió un carácter de malignidad particular, con producción de metástasis y de caquexia (Strauch). Los tejidos adultos implantados se reabsorben al cabo de algun tiempo (Ribbert), y la implantación de tejidos embrionarios a animales de la misma especie (Zahn, Dorn, Leopold) va seguida del crecimiento del tejido implantado, pero éste concluye a la postre por reabsorberse. Ultimamente, Carrel, inyectando en el músculo pectoral de pollos tejido embrionario de pollo tratado por ácido arsenioso, ha visto desarrollarse tumores malignos de tipo sarcomatoso, trasplantables a animales de la misma especie.

Parte de los **síntomas** despertados por las formaciones tumorales son de carácter mecánico, variando, como es consiguiente, según la localización del foco neoplástico (estenosis esofágica en el cáncer del esófago, compresión cerebral en los tumores del encéfalo, etc.) Sin embargo, hay que advertir de manera expresa que en tanto la sintomatología de los tumores benignos está en estrecha relación con los disturbios mecánicos dependientes del tamaño y de la

localización de la masa tumoral —por cuya razón estos tumores, a pesar de su benignidad intrínseca, pueden ser causa de graves trastornos y de la muerte cuando actúan mecánicamente sobre órganos de importancia vital—, los tumores de carácter maligno obran también con toda probabilidad mediante productos tóxicos originados en las células cancerosas. El crecimiento de la masa tumoral se realiza gracias a la activa proliferación de los elementos neoplásticos, y en parte, gracias a la transformación de elementos sanos en células cancerosas. La infiltración de las masas neoplásticas en los tejidos sanos circundantes está relacionada con la actividad proteolítica de los elementos cancerosos, los cuales destruyen los tejidos vecinos, y además, con la capacidad migratoria de aquéllos. A partir de los focos carcinomatosos primarios se desprenden partículas neoplásticas que ingresan en los vasos linfáticos, originándose metástasis cancerosas a nivel de los ganglios linfáticos de la región correspondiente, aunque en ocasiones estos nódulos metastásicos se localizan en ganglios muy distantes, como ocurre con relativa frecuencia en el carcinoma del estómago con metástasis en los ganglios de la región supraclavicular. En otros casos la generalización de los tumores se realiza por vía sanguínea, como acontece generalmente en el cáncer gástrico, en cuyo caso las partículas tumorales emigran del estómago siguiendo las raíces de la vena porta, originándose nódulos metastásicos a nivel del hígado. Es muy probable que en la carcinosis miliar aguda generalizada, la siembra neoplástica se realice por vía arterial; pero, sea cual fuere la vía seguida en la generalización de las neoplasias, el dato que hay que retener es que los focos metastásicos deben de ser considerados como «injertos neoplásticos», relacionados con la emigración de células tumorales desprendidas del foco carcinomatoso primario.

Modernamente se ha logrado cultivar in vitro tejido sarcomatoso (Carrel y Burrows). Lambert y Hanes han observado en cultivos de tejidos neoplásticos que las células tumorales emigraban a la masa nutritiva, gracias a la capacidad amiboidea de que están dotadas, y han observado también que poseían actividad englobadora para las partículas de carmín. Es muy natural pensar que la malignidad del carcinoma dependa, aparte otras causas, de la capacidad migratoria de los elementos neoplásticos, gracias a la cual pueden infiltrarse en los tejidos vecinos y ganar las raicillas linfáticas. Los focos carcinomatosos secundarios poseen generalmente los caracteres histológicos y químicos del tumor primitivo. En los focos metastáticos derivados de cánceres del tiroides, de las cápsulas suprarrenales, de la epidermis y del hígado, se demuestra la existencia de yodo, de adrenalina, de queratina y de materias biliares, respectivamente (Gierke, Perls y otros).

Por lo que respecta a los «sitios de predilección» de las metástasis tumorales, debe hacerse notar el hecho de que los cánceres de ciertos órganos dan lugar a metástasis que se localizan preferentemente en órganos determinados. Dejando a un lado las metástasis ganglionares, las más frecuentes, Mielecki, basándose en los datos recogidos en la autopsia de un material de 560 cancerosos, ha establecido las siguientes conclusiones: las metástasis hepáticas se encuentran, sobre todo, en el carcinoma gástrico; los focos secundarios óseos se observan preferentemente en el cáncer de la mama (56,6 %), y también en el cáncer de la próstata; en el cáncer del pulmón, los nódulos metastáticos se localizan de preferencia en el encéfalo. No obstante, parece seguro que el ingreso de células cancerosas en el torrente circulatorio no supone obligatoriamente el desarrollo de neoplasias secundarias, pues, según ha demostrado M. B. Schmid, no es infrecuente encontrar

células neoplásticas libres en la vía sanguínea, v. gr., en las pequeñas arteriolas del pulmón, sin que por ello existan nódulos metastáticos. Según la hipótesis formulada por Freund y Kamirer (véase antes), para que las células neoplásticas desprendidas de los focos primarios puedan dar lugar a metástasis, se precisa una predisposición local, dependiente, según ellos, de la falta de un producto graso cancerolítico. Por lo tanto, las células neoplásticas sucumbirán irremisiblemente siempre que sean transportadas a tejidos normales bajo este aspecto.

Aparte los síntomas dependientes de la acción mecánica de la masa tumoral, se demuestran, al mismo tiempo, alteraciones más o menos marcadas del cuadro hemático y disturbios de los cambios nutritivos. Por lo que respecta a las modificaciones de la sangre, a veces ya puede demostrarse en períodos tempranos disminución en el número de eritrocitos y de hemoglobina; este estado anémico, que ha sido observado por numerosos investigadores (Malassez, v. Limbeck), sería debido, en opinión de algunos, a la acción hemotóxica de productos derivados del tejido canceroso; pero, a la verdad, en muchos casos no puede excluirse en la génesis de esta anemia la intervención de pequeñas hemorragias que se producen a nivel de la superficie ulcerada del tumor, como ocurre en las neoplasias del tracto digestivo y de otros órganos que están en comunicación con el exterior. Al lado de la disminución del número de hematíes se demuestra generalmente hiperleucocitosis (Wirchow, Krokiewicz, Müller, Potain), especialmente en los cánceres de evolución rápida; se trata, lo más frecuentemente, de leucocitosis polinuclear, sobre todo al principio. La falta de leucocitosis digestiva en el cáncer gástrico (Schneyder), está muy lejos de ser constante, y, por otra parte, falta también en otras enfermedades no cancerosas del estómago.

Por lo que atañe a los trastornos del recambio material en los cancerosos, se demuestra incremento de la destrucción de albúmina, lo que se ha atribuído a la acción tóxica de los materiales procedentes de los elementos neoplásticos, pues Klemperer ha observado que en perros inyectados con suero de individuos cancerosos aumentaba la descomposición de albúmina. También Kepinow ha observado que los conejos inyectados con pulpa cancerosa lavada pierden más de peso que los inyectados con albúmina normal. A causa de la excesiva destrucción de materiales albuminoideos, la orina de los cancerosos contiene mayor cantidad de productos intermedios del cambio material. Salomon y Saxl han señalado aumento en la eliminación de ácidos oxiproteicos y de polipéptidos, dato este último confirmado por Falk y por otros investigadores. Según Blumenthal y Lewin, la mayor eliminación de azufre neutro y de compuestos aromáticos (fenol, escatol, indol) estaría relacionada con la exagerada destrucción de materiales proteicos. También debe señalarse aquí la disminución de urea y el aumento de amoníaco urinario, y además, el descenso en la eliminación de ácido silícico (Kahle). Según Kahle, el páncreas de los cancerosos contiene una provisión anormalmente grande de este cuerpo.

Saxl ha llamado recientemente la atención acerca del paralelismo que existe entre los fenómenos observados en el cáncer y en la

intoxicación por los cianuros, substancias que se comportan, según es sabido, como venenos paralizantes de la actividad respiratoria del protoplasma. Las alteraciones nutritivas señaladas en los cancerosos se explicarían, según Saxl, admitiendo que el organismo no es capaz de oxidar los materiales proteicos como en condiciones normales. En principio, puede establecerse que el metabolismo de los enfermos cancerosos es muy parecido al que se observa durante la fiebre y en los procesos consuntivos en general.

Fr. Müller atribuye el aumento de las pérdidas de nitrógeno a una acción específica tóxica de las células tumorales; se trataría, según esto, de una destrucción tóxica de la albúmina corporal bajo la influencia de los venenos cancerosos. Otros autores atribuyen la hiperazoturia a diversos factores, entre ellos, a la fiebre, que se demuestra en el 40 por 100 de la totalidad de casos de cáncer (Frendweiler), y además, a trastornos nutritivos relacionados con el asiento de la masa tumoral. En este sentido hay que tener en cuenta que los cánceres que determinan estenosis pilórica o esofágica, y que impiden, por tanto, el ingreso y la absorción de los materiales nutritivos, conducen a un estado de inanición crónica, que, a decir verdad, parece estar en relación con factores puramente mecánicos, pero no con una acción tóxica específica de los elementos neoplásticos. Sin embargo, Müller hace notar que en un caso de carcinoma del pene, no muy grande, ha podido demostrar aumento del nitrógeno urinario, hecho que, según él, depondría en favor de la doctrina expuesta más arriba. De todos modos, hay que advertir que en otros sujetos cancerosos el balance del nitrógeno se mantiene normal, fuera, por supuesto, del período caquéctico. En este período, y también en sujetos que, a causa de la localización del tumor, se encuentran en un estado de inedia crónica (cáncer del esófago, del píloro), se demuestran todos los signos de una intoxicación ácida, traducida por aumento en la excreción de amoníaco y por la aparición de acetona y de ácido diacético en la orina. En lo tocante a la albumosuria observada en algunos casos de cáncer de las vías digestivas, que se atribuyó por algunos a la autolisis de las albúminas tumorales; y por lo que respecta a la albumosuria mielopática, encontrada con mucha frecuencia en la mielomatosis múltiple de los huesos, véase lo que se dirá en los capítulos respectivos.

Se ha señalado como hallazgo frecuente en los cancerosos, la ausencia de ácido clorhídrico libre en el contenido gástrico. Por lo pronto, es sabido con cuanta frecuencia se observa esto en el cáncer del estómago, hecho que ha considerado Rosenheim como consecuencia de un catarro atrófico de la mucosa que se desarrolla en estas circunstancias. Sin embargo, algunos autores, Bial entre ellos, han llamado la atención sobre el hecho de que la aquilia gástrica también se observa con relativa frecuencia en cánceres de otra localización; semejante hecho se ha tratado de explicar en vista de una acción específica, tóxica, de las células tumorales, y también en consideración a alteraciones de la crásis de la sangre, relacionadas, a su vez, con el proceso tumoral. No obstante, como la falta de ácido clorhídrico en la secreción gástrica se observa especialmente en los períodos avanzados de la enfermedad, cuando los pacientes ya están caquécticos; y como, de otra parte, la aquilia gástrica es un síntoma de observación muy frecuente en todos los estados caquécticos, se tiende a admitir que la aquilia de los cancerosos no obedece a una causa específica. En rigor, cabe decir que en la caquexia carcinomatosa no existe una fórmula metabólica característica.

El 65 por 100 de cancerosos sucumbe a causa de complicaciones diversas, y el 35 por 100 restante sucumbe a los progresos de la **caquexia cancerosa** (Ivanof), estado que se traduce por un cuadro anémico acentuado con tinte amarillento sucio de la piel y por adelgazamiento progresivo con pérdida de fuerzas. Según la opinión defendida por gran número de autores, la causa de la caquexia cancerosa estaría representada por substancias tóxicas que, procedentes de las células neoplásticas, pasan al torrente circulatorio general. Sin

embargo, esta opinión, emitida por Adamkiewitz, y compartida luego por otros, no descansa sobre bases sólidas. Es cierto que Girard-Magin habría logrado provocar efectos tóxicos en los animales inyectados con extractos de cáncer, y que Howard W. Novell habría logrado más recientemente aislar del tejido canceroso una substancia sumamente tóxica; pero, desgraciadamente, la pretendida nocividad de los extractos cancerosos no ha sido comprobada por otros investigadores (Blumenthal). Según Blumenthal, el fermento proteolítico canceroso desempeñaría importante papel en la determinación del estado caquéctico.

Sin embargo, hay que convenir que en la producción del estado caquéctico intervienen diversos factores. Es indudable que las alteraciones funcionales de órganos importantes (hígado, riñón, etc.) deben desempeñar en algunos casos cierto papel en el desarrollo de la caquexia, estado que, por otra parte, se encuentra también como manifestación terminal de muchas infecciones e intoxicaciones crónicas y de variadas enfermedades constitucionales. Las hemorragias que se producen en casos de cáncer de localización determinada (matriz, estómago, intestino), así como las infecciones secundarias que con tanta frecuencia se observan en los cánceres ulcerados, y los fenómenos dolorosos que forman parte muchas veces del cuadro clínico, son otros tantos factores que contribuyen al progresivo decaimiento de los enfermos. Hansemann hace notar con sobrada razón que en muchos casos de cánceres no ulcerados que asientan en órganos de importancia secundaria (mama, matriz), no se desarrolla el cuadro de la caquexia, lo que parece demostrar que en la génesis de ésta intervienen de manera preponderante los factores últimamente citados, y no las supuestas toxinas cancerosas. No obstante, es justo recordar que en ciertos cánceres de desarrollo muy rápido, particularmente en la llamada carcinosis aguda, la caquexia aparece muy precozmente, en un momento en que todavía no se ha producido ningún proceso ulcerativo de las masas neoplásticas.

A pesar de que, prácticamente, no se puede contar con la **curación espontánea del cáncer**, es un hecho bien probado la regresión, y hasta la completa curación del cáncer en casos aislados. Ya de antiguo se habían observado fenómenos regresivos coincidiendo con la aparición de enfermedades infecciosas, particularmente de la erisipela; pero, aparte esto, en la literatura se describen algunos casos de curación después de operaciones incompletas sobre la región enferma o de simples intervenciones paliativas, y hasta curaciones espontáneas puras, en enfermos no intervenidos quirúrgicamente, ni sometidos a tratamiento físico o farmacológico alguno. Entre los únicos cuatro casos de curación referidos por Strauss, figura uno de cáncer pancreático, otro de corioepitelioma (Prüm), otro de adenoma maligno del recto, observado por Rotter, y por último, un caso de cáncer de mama, observado por Sauerbruch.

En lo tocante a la influencia de los agentes físicos sobre las células cancerosas, debemos mencionar especialmente la acción

electiva del radio. Las radiaciones del radio obran disminuyendo la capacidad proliferativa de los elementos neoplásticos (Haendly, Wassermann), y destruyéndolos. Como, según la ley, ya citada, de Bergonié-Tribondeau-Kaiserling, las células son tanto más sensibles a la influencia de las radiaciones cuanto más rápido es su crecimiento, así nos explicamos la acción perniciosa que ejercen los rayos X y las radiaciones del radio sobre la célula cancerosa, acción que se utiliza en la actualidad con éxito para el tratamiento de las neoplasias. Acerca del mecanismo de acción de las radiaciones del radio sobre los elementos tumorales, cree Werner que se trata de una influencia indirecta, relacionada con la presencia de la colina que queda en libertad al descomponerse la lecitina de los tejidos irradiados; pero, según otros, parece más verosímil que se trate de una activación de los procesos autolíticos de las células tumorales (Neuberg). También se ha emitido la hipótesis, desprovista hoy por hoy de todo fundamento serio, de que bajo la influencia del radio se activa la formación de anticuerpos cancerosos.

El tejido canceroso conserva su vitalidad por espacio de dieciocho días cuando se conserva a una temperatura de 1° a 3°, pero, en cambio, perece prontamente cuando se calienta a 47° (Jensen). La atricción muy prolongada del tejido canceroso, proseguida hasta formar una emulsión muy fina, también destruye su vitalidad; la desecación y la exposición a los rayos luminosos mata también los elementos neoplásticos. Disminuye la vitalidad de las células cancerosas cuando se las trata in vitro por multitud de substancias químicas, habiendo estudiado recientemente Jannovics la acción inhibidora de la morfina y de la cocaína sobre la trasplantabilidad de los tumores malignos. Deben citarse asimismo en este lugar, los trabajos quimioterápicos iniciados por Wassermann y Keyser con un compuesto de selenio y eosina, con el cual han obtenido la regresión de los tumores cancerosos de la rata, y, en algunos casos, hasta la completa curación. También Roffo ha logrado detener el crecimiento del cáncer de la rata con la administración de un compuesto de eosina-selenio-rubidio. Desgraciadamente, estas substancias, bautizadas con el nombre de citotroquinas, que, inyectadas por vía venosa, conducen a la fusión y reabsorción de las masas tumorales, respetando los tejidos sanos, no son aplicables a la terapéutica humana, a causa de su gran toxicidad. También producen la destrucción de las células del cáncer del ratón y de la rata, muchas combinaciones metálicas, sobre todo, de metales pesados (platino, cobalto, plomo, cobre), que no son tóxicas para las células normales (Neuberg).

Acerca de la fisiología de las células neoplásticas, nos limitaremos a señalar que, según Ehrlich, el aumento de la capacidad proliferativa debe de estar en relación con la mayor avidez de los nutroceptores protoplasmáticos. Petry ha encontrado que el tejido neoplástico es más rico en núcleoproteina que los tejidos normales de que derivan; y Brault, de otra parte, ha indicado que la cantidad de glucógeno de los elementos tumorales es proporcional a su malignidad, o en otros términos, a su capacidad proliferativa. Analizando los cambios respiratorios de tejidos normales y neoplásticos procedentes de ratones, Rusell y Woglon han llegado a la conclusión de que los tumores de crecimiento rápido sacan su energía de los hidratos de carbono, y por el contrario, los tumores de crecimiento len-

to, de las substancias grasas. En un tumor de la primera categoría, el cociente respiratorio era de 0,951 ∓ 0,018; y en un tumor de crecimiento lento, de 0,674 ± 0,013; el cociente respiratorio de la piel de embrión es igual a la unidad. Tanto in vivo como in vitro, las células tumorales producen anoxibióticamente crecidas cantidades de ácido dextroláctico, a expensas de la glucosa (Warburg).

Se ha logrado aumentar la fuerza proliferativa de las células tumorales mediante pases por animales, y también mediante la inyección de emulsiones tumorales previamente calentadas (Flexner y Jobling). No obstante, el crecimiento y multiplicación de las células neoplásticas experimenta, según Hertwig, períodos de aumento y declinación, que pueden compararse en cierto modo al ritmo descrito por Woodruff y Ehrmann en los protozoarios, con sus dos fases de aumento y decremento de la velocidad de partición. Por lo que respecta a los fenómenos de secreción de las células tumorales, véase lo dicho al hablar de las metástasis.

En páginas anteriores se han expuesto las aplicaciones de los diferentes métodos serológicos para el diagnóstico general de las neoplasias malignas. Entre las reacciones propuestas con este objeto, figuran:

1. La reacción de Freund-Kamirer, basada sobre el hecho de que las células cancerosas son citolizadas por el suero de individuos normales, al paso que permanecen intactas en presencia del suero procedente de sujetos cancerosos.—Según Freund, el poder disolvente, lísico, de la sangre normal sería debido a una substancia exenta de nitrógeno, soluble en el éter, y que, por sus propiedades, podría considerarse como un ácido graso. Prescindiendo de su complejidad técnica (preparación de una suspensión de células cancerosas y recuento en la cámara numeradora), la reacción de Freund-Kamirer no puede considerarse como absolutamente específica. Debemos citar también aquí la reacción descrita por Achard, Berard, y Gagneux. Según estos autores, el valor opsónico de los leucocitos de individuos cancerosos para las células de levadura, aumentaría bajo la influencia de extracto canceroso; en cambio, bajo la acción del mismo extracto disminuiría el poder fagocitario de los leucocitos procedentes de individuos sanos.

2. Las reacciones hemolíticas.—Cuando se inyecta bajo la piel de un canceroso cinco gotas de una solución al 20 % de eritrocitos humanos previamente lavados, se observa, al cabo de pocas horas, una mancha roja debida a la destrucción local de los eritrocitos inyectados (Elsberg). Según Richarz, la investigación de isolisinas puede practicarse in vitro, añadiendo a una suspensión de glóbulos rojos humanos el suero del individuo examinado. La reacción isolítica sería positiva en el 100 % de sujetos cancerosos, y sólo en el 3 % de otros enfermos y de individuos sanos. Crile halla isohemolisinas en el 82-85 % de los casos de cáncer, y en el 92 % de tuberculosos. La reacción de Kelling, basada en el poder héterohemolítico del suero de los cancerosos, sería positiva en el 93 % (Kelling), o en el 60 % de casos (Wiederve). También se ha pretendido utilizar con fines diagnósticos, la disminución del poder antihemolítico del suero canceroso contra la hemolisis provocada por el sublimado (Kentzler), y la reacción de activación del veneno de cobra. A próposito de esta última, Aperlo ha visto que el suero de cancerosos activa la hemolisis por el veneno de cobra en el 68 % de casos.

3. Las reacciones anafilácticas.—Pfeiffer ha descubierto que el cobayo inyectado con suero procedente de un sujeto canceroso, y, 48 horas más tarde, con jugo canceroso, presenta reacción anafiláctica, caracterizada por descenso térmico. Utilizando este método, que, a la verdad, ha sido objeto de críticas muy duras, Ransohoff ha obtenido 92 % de reacciones positivas. La inyección intradérmica de extractos cancerosos (Claret y Gi, Achard y Flandin), así como la inyección de antimeristem Schmit, no son utilizables con fines diagnósticos.

4. Las reacciones basadas sobre la demostración del incremento del poder antitríptico de la sangre, y sobre la demostración de fermentos protectores específicos.—La determinación del poder antitríptico del suero sanguíneo, empleada por Brieger para el diagnóstico de las neoplasias malignas, constituiría un recurso bastante seguro y de relativa simplicidad técnica. El incremento del índice antitríptico sería positivo en el 85 % (Pinkus), en el 90 % (Citronblatt) o en el 90,4 % de casos (Escudé); según el último A., el tanto por 100 de reacciones positivas sería menor en el epitelioma (55,5 %) que en el carcinoma. También se encuentra aumentado el poder antitríptico del suero en el curso de muchas infecciones, en el mal de Basedow, en el embarazo, etcétera.

Desde el punto de vista práctico está desprovisto de todo valor el hecho, descubierto por Abderhalden, de la descomposición atípica de los polipéptidos por la célula cancerosa. Al paso que el tejido normal desdobla la alanil-glicil-glicina en alanina y glicil-glicina, el tejido canceroso descompone el tripéptido en glicina y alanil-glicina. Mucho mayor interés tiene la investigación de fermentos protectores específicos, según el método introducido por Abderhalden (Abderhalden, Gambaroff, Erpicum, Markus, Clarence, Epstein). Erpicum ha obtenido 100 % de reacciones positivas; Franck y Heimann, que utilizaron casos ginecológicos (enfermas con cáncer de matriz), 98,2 %; sin embargo, al paso que para algunos autores (Lowy) se trataría de una reacción específica, otros investigadores niegan este carácter a la reacción de Abderhalden. Oller y Stephan sostienen que la prueba no es aplicable al diagnóstico de los tumores, a causa de la imposibilidad de separar de la masa tumoral empleada como antígeno el tejido conjuntivo. Según Gambaroff, el suero de cancerosos descompone la albúmina cancerosa, pero no la sarcomatosa.

5. La reacción de desviación del complemento, estudiada primeramente por v. Dungern.—Se obtendría desviación del complemento en el 89,2 % (Dungern), o en 89,8 % (Alpern) de casos examinados. Petridis, que ha estudiado la reacción en diferentes casos de cáncer, ha obtenido 10 reacciones positivas en 12 casos de cáncer de estómago; en cambio, Beniamino y Anselmi han alcanzado tan sólo un 66 % de reacciones positivas, al lado de 19 % de r. dudosas y 15 % de r. negativas. En los individuos no cancerosos, la reacción sería negativa, de 100 casos, en 92,8. Según Edzard, los sifilíticos dan a veces reacción positiva.

6. Las reacciones meiostágmica y epifánica.—Ascoli e Izar han obtenido con la r. meiostágmica 93 % de r. positivas, cifra que concuerda con la obtenida por otros investigadores (90 %, Micheli y Cattoreti; 96,8 %, Roosen y Blumenthal). La dificultad del método estriba, al parecer, en la preparación y conservación de un antígeno adecuado. Se han utilizado como antígenos para el diagnóstico meiostágmico de las neoplasias malignas, extracto de carcinoma y extractos alcohólicos y acetónicos de páncreas y de eritrocitos humanos; pero, a partir de los interesantes trabajos de Izar (1912) acerca de los «antígenos sintéticos», se han utilizado diferentes substancias. Köller y Luger han obtenido 76,9 % de reacciones positivas empleando como antígeno un extracto alcohólico de lecitina; Zarcycki, que ha utilizado el mismo antígeno, afirma que si bien las reacciones negativas no excluyen el diagnóstico de cáncer, las reacciones positivas hablan casi con seguridad en pro de la existencia de un carcinoma; Ferrari y Urigio han obtenido 98 % de r. + con el antígeno toluol-lecitina, y casi la misma cifra (97,6 %) con alcohol amílico-lecitina; y en fin, Nehemia Blumenthal y Frankel, utilizando como antígeno una mezcla de ácidos linoleico y ricinoleico, obtuvieron en un total de 106 casos de cáncer, 74,5 % de r. +. Según Blumenthal y Frankel, si se consideran aisladamente los casos de carcinoma del tracto gastro-intestinal, el tanto por 100 de reacciones positivas es bastante mayor (92,5 %). En lo tocante a los resultados de la reacción de la epifanina para el diagnóstico del cáncer, Józsa y Tokeoka han hallado 81,5 % de r. + en casos de cáncer clínicamente seguro.

7. La reacción precipitante de Freund-Kamirer, empleando como antígeno un extracto canceroso. Por mi parte, he descrito una reacción precipitante empleando como reactivo un éter glicérico yodado del ácido ricinoleico.

8. No nos incumbe tratar aquí otras reacciones, tal como la reacción con el rojo neutro de Roffo, la reacción de Botelho, etcétera.

Advirtamos, por último, que algunas enfermedades se califican como enfermedades o lesiones **precancerosas**, con cuyo término se quiere indicar que tales lesiones pueden ser el punto de partida de formaciones neoplásticas genuinas. Desde luego, se incluyen en este grupo las lesiones de naturaleza metaplástica, caracterizadas, según expuso Orth, por la transformación de un tejido bien caracterizado en otro tejido, también definido, pero morfológicamente y funcionalmente diferente del primero. La leucoplasia de las mucosas, de observación tan frecuente, puede servir como ejemplo. También

se consideran como lesiones de carácter precanceroso el xeroderma pigmentosum y el keratoma senil (Dubreuilh), el eczema provocado por la aplicación de preparados de brea, la dermitis crónica debida a la acción de los rayos X, y, según Alexander, la psoriasis. En lo tocante a las lesiones viscerales, ha de advertirse que todas las proliferaciones epiteliales atípicas benignas y las ulceraciones crónicas (de estómago, matriz, etc.) deben de considerarse, en principio, como lesiones precancerosas. Recordemos a este respecto la cancerización de la úlcera crónica del estómago (Hauser, Peyser).

---

## Tumores

POR EL

† Prof. Abelardo Gallego, de Madrid (*)

Se consideran como formas patológicas del crecimiento, la reparación inflamatoria, la regeneración (comprendiendo en ella la hipertrofia y la hiperplasia) y los tumores. Entre estos tres procesos existen profundas diferencias, pues en tanto la neoformación inflamatoria y la regeneración son consecuencia de lesiones destructivas y tienden, respectivamente, a la reparación y a la reconstrucción de los tejidos, resultando procesos de autorregulación útiles al organismo, en cambio, los tumores no se originan por virtud de pérdidas de substancia, ni, al parecer, por perceptibles estímulos externos, ni poseen carácter protector, ni, menos aún, representan procesos beneficiosos a la economía. Los tumores son como órganos de existencia independiente, que se nutren a expensas de los demás, esto es, órganos parasitarios (Borst), pero que, al contrario de los parásitos, y con excepción del corioepitelioma, se originan del mismo patrón (Mallory). Por tanto, los tumores, neoplasmas o blastomas, son neoformaciones celulares, generalmente circunscritas, que proliferan continuamente, con tendencia a diferenciarse en forma análoga a las células de que proceden, aunque careciendo de su disposición estructural, sin función útil para el organismo y originados por causas hasta ahora desconocidas. Son, pues, fundamentales características de los tumores: 1, su crecimiento ilimitado o casi ilimitado; 2, su carácter autónomo; y 3, su falta de función específica, excepto quizá para los tumores originados en las glándulas de secreción interna (Herxheimer).

Son tan variables los **caracteres anatómicos** de los tumores,

---

(*) Cuando el Prof. Gallego se disponía a revisar este capítulo, le sorprendió la muerte después de una rápida enfermedad pulmonar. A causa de esto, se incluye en esta nueva edición, sin que haya sido modificado en lo más mínimo, el capítulo que el Prof. Gallego había redactado para las anteriores ediciones.

que no se prestan a una descripción de conjunto. Baste decir solamente que los tumores que se desarrollan en el interior de los órganos, aparecen como nódulos circunscritos o como infiltraciones difusas, mientras que los originados en la superficie adquieren formas papilar, fungosa, poliposa o dendrítica. Tienen, desde luego, más interés para nosotros los caracteres histológicos de los neoplasmas, no sólo porque se prestan a una descripción general, sino, sobre todo, por su significación diagnóstica.

En todos los tumores existe un estroma conectivo, portador de vasos, y un parénquima constituído por células neoplásicas específicas. Las proporciones entre uno y otro varían grandemente, pudiendo predominar el estroma, dando al tumor un aspecto organoide, o preponderar el parénquima, comunicando al neoplasma un carácter histioide. El estroma de los tumores procede del tejido u órgano en que se desarrollan, pero, en algunos casos, dicho estroma es de nueva formación (sarcomas linfadenoides con retículo neoformado, tumores mixtos con estroma y hasta con vasos de nueva formación). En algunos neoplasmas benignos las relaciones entre estroma y parénquima son típicas (adenomas); en los malignos existe, por lo general, un estímulo del estroma, provocado por los elementos específicos del parénquima, como ocurre en algunos cánceres que suscitan la formación de tejido óseo en el estroma. El estroma contiene vasos linfáticos, aunque no tan completamente desarrollados como en los tejidos u órganos normales, pero carece de nervios. En fin, el estroma de los cánceres suele ser rico en vasos sanguíneos, pero nunca de gran calibre, sino precapilares, que se ramifican en seguida, asemejándose a los capilares embrionarios (Goldmanns).

El parénquima de los tumores, que, como queda dicho, está constituído por células neoplásicas específicas, ofrece para nosotros un interés de primer orden, ya que, por los caracteres de estos elementos, es posible establecer en definitiva el diagnóstico. Por lo que respecta a las **alteraciones morfológicas y estructurales de las células tumorales**, debemos advertir, ante todo, que las células neoplásicas ofrecen en conjunto grandes analogías con los elementos normales de que se originan. Es posible observar en ellas las partes fundamentales de toda célula: membrana, citoplasma (con sus mitocondrias y sus derivados), centrosoma, aparato de Golgi, núcleo y nucleolo. Las células tumorales son generalmente de mayor talla que las normales, pero hay casos raros en que ocurre todo lo contrario, como es el caso en el sarcoma globo- y fusocelular de células pequeñas. La relación núcleo-plasmática (Hertwig) está, por lo común, alterada en favor del núcleo, es decir, que el núcleo es proporcionalmente más voluminoso que el citoplasma. Con frecuencia el núcleo está desplazado (desviación hacia el polo basal o apical en los carcinomas de células cilíndricas). En muchas ocasiones el núcleo aparece lobulado, dendrítico, y aun fragmentado y generalmente es muy rico en cromatina. Con extraordinaria frecuencia se observan en las células neoplásicas figuras de división directa o carioquinética. La carioquinesis es muchas veces

anómala, pudiendo apreciarse divisiones multipolares, asimétricas, abortivas o degenerativas (fragmentación de la cromatina en pequeños bastones, ya uniformes o con dilataciones varicosas, aislados o formando grupos que recuerdan diplo- o estreptobacilos, leptotrix y aun cladotrix; o bien en granos distribuídos por todo el citoplasma o agrupados, semejantes a diplococos o estafilococos; o en fin, en polvo finísimo). Tales alteraciones de la carioquinesis están llamadas a adquirir una gran importancia y a explicar quizá muchas de las propiedades de las células neoplásicas, por ser opinión dominante en la actualidad la de que los cromosomas son los verdaderos portadores de los factores hereditarios.

La división amitótica está también profundamente alterada en muchas células tumorales. Así, es frecuente observar divisiones directas repetidas, sin partición del citoplasma, originándose las células gigantes multinucleadas de tipo plasmodial, aunque, como es sabido, hay también en los tumores células gigantes por la fusión de los citoplasmas de varias células, es decir, células gigantes multinucleadas de tipo sincytial. Tales figuras de división celular anómala, y sobre todo las carioquinesis atípicas, son bien conocidas desde hace tiempo, y han dado lugar a discusiones, llegando algunos autores, como Tripier y Lukjanow, a considerarlas, no como carioquinesis patológicas, sino como cariorrexis, en atención a que, en muchas células con carioquinesis atípicas, el protoplasma aparece sensiblemente alterado por degeneración hialina, vacuolar, etcétera.

En fin, en el citoplasma de las células tumorales no es raro observar vacuolas, pigmentos, restos de leucocitos, microbios, etc., alteraciones que han sido consideradas por los autores, ya como signos de degeneración, bien como reveladoras del acrecentamiento del poder fagocitario de las células neoplásicas. No hay que exagerar, sin embargo, la importancia de las alteraciones de forma y estructura, sobre todo, de las carioquinesis atípicas de las células tumorales, hasta afirmar que basten por sí sólas para distinguir los tumores de otros procesos patológicos, pues se las observa, aunque con menos frecuencia, en procesos reparadores de origen inflamatorio (Mallory). En definitiva, puede afirmarse que las células tumorales no son morfológicamente específicas (Borst). Por tanto, el diagnóstico histológico de los tumores no se establece casi nunca por el examen microscópico de una sola célula, sino de grupos o colonias de células neoplásicas. El histopatólogo experimentado llega casi siempre al diagnóstico de los tumores mediante el examen microscópico a pequeños aumentos, y sólo excepcionalmente, cuando esto no basta, utilizando objetivos y oculares de gran poder amplificante.

## Alteraciones funcionales de las células neoplásicas

En estos últimos años los investigadores de más nombre han puesto decidido empeño en estudiar las perturbaciones funcionales de las células neoplásicas, logrando aportar gran caudal de datos, en

extremo interesantes, para el esclarecimiento de la fisiología patológica de los tumores.

Numerosos experimentos realizados con el fin de conseguir la trasplantación de los tumores, han puesto de manifiesto la diferente conducta de las células normales y neoplásicas frente a los diversos agentes físicos y químicos. En efecto, las células neoplásicas del cáncer del ratón se conservan 18 días a la temperatura de 1°-3°, y 12 días a la temperatura ambiente, en tanto que las células normales sucumben a las 24 horas, por lo que hay que suponer que las células neoplásicas son susceptibles de adquirir un estado de vida latente (Jensen). Ha sido posible conservar células neoplásicas durante 2 años a la temperatura de 8°-10° bajo cero (Ehrlich), y, lo que es aún más notable, lograr trasplantar células procedentes de un linfosarcoma de gallina después de trituradas en mortero y desecadas durante varios meses (Jensen y A. Sticker). Esta resistencia de las células tumorales frente al frío y a la desecación, contrasta con la facilidad con que son destruídas por otros agentes. Así, los rayos X y las radiaciones del radio destruyen rápidamente las células cancerosas, como lo demuestran los casos de curación de miomas y carcinomas de útero mediante el empleo de ambos agentes (Kröning, Gauss, Aschoff, Hansemann, Oberndofer, Durk, Versé). El poder citolítico de los rayos X y del radio para las células neoplásicas, es tanto más intenso cuanto más rápido es su crecimiento (ley de Bergonié-Tribondeau-Kaiserling), y parece ser debido a la descomposición de un lipoide, la lecitina, con liberación de colina (Werner). Se trata, pues, no de una influencia de carácter físico, sino de una acción puramente química.

Por lo que respecta a la acción destructora de los agentes químicos sobre las células neoplásicas, se conocen hoy interesantes hechos que merecen ser puntualizados. Las células neoplásicas disminuyen su vitalidad por la acción de la morfina y de la cocaina (Joannovics); de los metales pesados, como el platino, cobalto, cobre, etc. (Neuberg, Caspari, Löhe); de los compuestos de oro coloidal (Lewin), de las substancias fotodinámicas, de los compuestos arsenicales (atoxil) y de los compuestos de selenio y eosina (Wassermann, Hansemann).

La nutrición de las células tumorales ofrece particularidades curiosísimas. Por de pronto, es un hecho comprobado que las células neoplásicas son más ricas en glucógenos (Brault), en catalasas, en núcleohistona —sobre todo las sarcomatosas— (Bang) y en núcleoproteinas (Petry). Las células neoplásicas de los tumores de crecimiento rápido consumen más hidratos de carbono; y las de los de crecimiento lento, más grasas (Rusell y Woglon). En general, la nutrición de las células tumorales es más activa que en las normales, y esto es debido a la mayor avidez de sus nutroceptores protoplasmáticos (Ehrlich). De otra parte, en las células neoplásicas abundan los fermentos proteolíticos, por lo cual, en los cancerosos, se observa mayor eliminación de polipéptidos y ácidos oxiproteicos (Falk), de azufre (Salomon, Saxl) y de fenol, escatol e indol (Blumenthal y Lewin); y una menor eliminación de urea (con

consiguiente aumento de amoníaco) y de ácido silícico (Kahle). Las células cancerosas desdoblan el tripéptido alanil-glicil-glicina, en alanil-glicina y glicina, en tanto que las células normales lo excinden en alanina y glicil-glicina (Abderhalden).

Estas alteraciones en la composición química y en el metabolismo de las células tumorales, especialmente de las cancerosas, se traducen por modificaciones serológicas, bien estudiadas en estos últimos años, tales como la desviación del complemento, aparición de amboceptores, etc. (Weil, Abderhalden, Neuberg, Maragliano, Dunger, Blumenthal, Wolff, Harold, Prigle, Morgenroth, Bieling y otros), que, aunque no se manifiesten por reacciones absolutamente específicas, no dejan de constituir un poderoso medio auxiliar para el diagnóstico de los tumores. Efectivamente, multitud de observaciones y experimentos han demostrado los hechos siguientes: 1.°, la citolisis de las células cancerosas por el suero normal (Freund, Kamirer); 2.°, el estado anafiláctico en los cancerosos (Pfeiffer); 3.°, el aumento del poder antitríptico del suero (Brieger); 4.°, la formación de anticuerpos, demostrables por el método de Abderhalden (Erpicum, Gambaroff, Markus, Clarence, Epstein); 5.°, reacciones meiostágmica y epifánica (Ascoli, Izar, Micheli, Cattoreti, Rosein, Blumenthal; 6.°, la aparición de precipitinas (Freund y Kamirer); y 7.°, desdoblamiento del glicil-triptofano (Neuberg, Fischer). Asimismo, los investigadores que han creído en la semejanza, y hasta en la identidad, entre las células neoplásicas y las embrionarias, afirman: 1, que ambas son citolizadas por el suero sanguíneo normal y por el de la sangre retroplacentaria (Freund, Krauss, Ishiwara, Winternitz); 2, que el suero sanguíneo umbilical es menos activo para unas y otras células que el normal y el retroplacentario (Krauss, Ishiwara, Winternitz); y 3, que los cancerosos y las preñadas presentan algunas reacciones comunes (Elsberg, Kelling).

Estando perturbadas las funciones de nutrición en las células tumorales, están también alteradas las funciones especiales de las células neoplásicas. En las células glandulares neoplásicas los productos de secreción difieren de los normales y, en la mayoría de los casos, no son útiles a la economía. En los órganos de excreción y de secreción, las células neoplásicas elaboran substancias que, aún siendo químicamente semejantes a las normales, lo que es muy dudoso, estando perturbadas las reacciones arquitectónicas, no desempeñan el papel que les está encomendado en condiciones normales (cánceres de hígado y de intestino, en que las células tumorales, aun en los nódulos metastáticos, segregan, respectivamente, bílis, moco, etc.) No sucede lo mismo, sin embargo, en los tumores, sobre todo, en los cánceres de los órganos de increción, pues es raro observar signos de insuficiencia glandular, aún en los casos en que el tumor destruye totalmente la glándula, o ésta es eliminada por procedimientos quirúrgicos (cánceres de tiroides, páncreas, suprarrenal). Estos hechos prueban que si, en general, las células tumorales realizan una labor egoista, hay circunstancias en que también ejecutan un trabajo altruista, como podrían hacerlo las células normales; y que no hay razón para usar, y aún abusar, de térmi-

nos que, como el de independencia anárquica de las células tumorales, no están casi nunca justificados.

Otra característica de las células tumorales es que, al parecer, no se hallan sometidas a la correlación orgánica del sistema nervioso y de las glándulas de secreción interna.

Más importante que las particularidades ya señaladas de las células neoplásicas es, sin duda alguna, la perturbación de la diferenciación celular, ya que ha sido motivo de las más vivas discusiones entre los anatomopatólogos, puesto que, mientras para unos, las células tumorales representarían células indiferenciadas, para otros serían elementos desdiferenciados. La indiferenciación o escasa diferenciación de las células neoplásicas no significaría la imposibilidad absoluta de terminar su ciclo evolutivo, sino que la tendencia a diferenciarse en forma análoga a las células de que proceden (Mallory) estaría dificultada por la rapidez de su multiplicación, ya que, precisamente en los tumores de crecimiento lento es bien manifiesta la diferenciación celular, en tanto que ocurre lo contrario en los neoplasmas de crecimiento rápido. En cambio, la desdiferenciación de las células neoplásicas indicaría una regresión al estado embrionario (Ribbert) y, a la vez, la incapacidad para formar órganos (Hansemann). A estas células indiferenciadas o desdiferenciadas se las ha llamado «nuevas razas celulares» (Haussers); y a la incapacidad para formar órganos, anaplasia (Hansemann) o cataplasia (Benekes).

Es muy discutible si las nuevas propiedades de las células tumorales son adquiridas o congénitas, manifestándose solamente a causa de la cesación de acciones inhibitorias que radicarían fuera de las células (Borst). En todo caso, las células tumorales se convierten en células distintas de las normales; pero no hay razón para comparar las células neoplásicas con las embrionarias (Borst). En las células tumorales la fuerza vegetativa domina sobre la actividad funcional (Benekes)

Todavía es de más transcendencia la perturbación en la reproducción celular, desde más antiguo conocida y mejor estudiada. Las células tumorales se reproducen con más rapidez que las normales, y de un modo atípico. La perturbación en la multiplicación de las células tumorales ha sido cuidadosamente analizada modernamente por W. T. Horvard y O. Schulz, basándose en los importantes estudios de Hertwig y sus discípulos. Según Hertwig, la relación núcleo-plásmica es el cociente que resulta de dividir la masa nuclear por la masa protoplasmática. En toda célula, al nacer, la relación núcleoplásmica está alterada en favor del núcleo; pero pronto se restablece la relación núcleoplásmica, creciendo rápidamente el protoplasma y lentamente el núcleo (crecimiento funcional del núcleo). Llega un momento en que nuevamente se trastorna la citada relación núcleoplásmica, y ahora en favor del protoplasma, ocasionándose un aumento de tensión (tensión núcleoplásmica) que precede inmediatamente a la multiplicación celular y que se traduce por aceleración del crecimiento del núcleo (crecimiento divisional del núcleo), rom-

piéndose nuevamente la relación núcleoplásmica y restableciéndose, finalmente, gracias a la división celular en las células hijas. La relación núcleoplásmica en las células tumorales está perturbada en favor del núcleo por hiper-o hipofunción, hiperactividad, cambios de temperatura, rápidas y repetidas divisiones, y se hace ostensible por hipertrofia nuclear e hipercromatismo; o lo que es más raro, en favor del protoplasma, por excesiva actividad funcional o por desintegración del material nuclear. El restablecimiento del equilibrio se realiza por uno de los mecanismos siguientes: 1, por crecimiento del citoplasma, con aumento de la actividad funcional y diferenciación celular; 2, por división celular; 3, por reabsorción nuclear y cromidiosis; 4, por fraccionamiento y disolución del núcleo; y 5, por renovación de la cromatina durante la fase de descanso. Pero en las células tumorales el trastorno de la relación núcleoplásmica tiende a restablecerse casi exclusivamente por la multiplicación celular. Las células tumorales se multiplican rápidamente, la distribución de la cromatina se perturba rápida y repetidamente, y la diferenciación celular es escasa. Hay, pues, manifiesta oposición entre la división celular rápida y la perfecta diferenciación. Por eso, en los tumores de crecimiento lento (benignos) las figuras mitósicas son poco abundantes y de carácter típico y la diferenciación celular casi completa, mientras que en los neoplasmas de crecimiento rápido (malignos) las mitosis son numerosas y atípicas, y la diferenciación celular, escasa o nula.

## Génesis de los tumores

En la génesis de los tumores, como en la de cualquier proceso patológico, intervienen factores internos (disposición) y externos (exposición). Hay necesidad de distinguir la génesis formal y la génesis causal (Borst), o dicho de otro modo, la histogénesis y la etiología.

Toda **teoría histogenética** es una teoría celular. Las células neoplásicas son descendientes de las células normales, indiferenciadas, según unos; desdiferenciadas, según otros; pero siempre patológicas, enfermas. En la actualidad admiten todos los anatomopatólogos que los tumores proceden, o de tejidos ya diferenciados, adultos, o aun no diferenciados, de verdaderos gérmenes embrionarios. Por tanto, los neoplasmas pueden dividirse en dos grupos: hiperplasógenos y disontogenéticos; sin embargo, hay, de día en día, más marcada tendencia a admitir para la generalidad de los tumores el origen disontogenético.

Los progresos de la Histología han revelado que en todos los órganos existen verdaderos centros de proliferación o de crecimiento (tejido perivascular, centro germinativo de los ganglios linfáticos, estrato germinativo del epidermis, criptas de las mucosas), de los cuales pueden originarse procesos de regeneración y tumores. Asimismo, la Embriología y la Histología han demostrado que muchos tumores proceden de gérmenes embrionarios que todavía con-

servaban sus relaciones de continuidad —hamartomas—, o que habían perdido tal relación, es decir, de gérmenes embrionarios desplazados —coristomas (Albrecht). Esta idea genial fué expuesta ya hace mucho tiempo por Cohnheim, en vista de la frecuencia de la aparición de órganos accesorios o supernumerarios a partir de gérmenes del bazo, páncreas, suprarrenal, etc., aunque en la época de este sabio anatomopatólogo no se sospechaba siquiera que tales gérmenes embrionarios fueran tan abundantes como los trabajos de los modernos histólogos han comprobado. En efecto, se han encontrado gérmenes embrionarios desplazados, formando pequeños grupos celulares, en las inmediaciones del tejido u órgano matriz, tales como células epidérmicas en las capas superficiales del dermis cutáneo, epitelios glandulares en la mucosa y submucosa, etc. Naturalmente, la existencia de gérmenes embrionarios, persistentes en el adulto, no significa que necesariamente hayan de convertirse en tumores, sino que muchos de ellos desaparecen por falta de condiciones de existencia; otros, que conservan su multipotencia, se transforman en órganos imperfectos u organoides (Albrecht); y en fin, algunos, verdaderos progonoblastomas (Mathias), dan origen a tumores. Los gérmenes embrionarios serían, en todo caso, puntos de predilección para el desarrollo de los tumores, esto es, crearían la disposición, pero necesitarían la intervención de ciertos estímulos, de la exposición, para transformarse en tumores.

Esta teoría, tan seductora, para explicar la génesis de algunos tumores ha sido ampliada modernamente por Ribbert, hasta convertirla en una teoría general de los neoplasmas, admitiendo que también en la vida extrauterina, células o grupos de células pueden perder sus relaciones normales, constituyendo así gérmenes desplazados capaces de convertirse en tumores. Las causas de estos desplazamientos celulares serían, según Ribbert, los procesos inflamatorios crónicos. Esta ingeniosa hipótesis histogenética ha sido combatida por Hansemann, Hanaut, Ziegler, Schwalwe y, sobre todo, por Borst, quienes han hecho observar que los desplazamientos de células y tejidos, realizados experimentalmente, jamás han dado ocasión a la producción de tumores; que la mayoría de las veces tampoco dan lugar a tumores los procesos inflamatorios; y por último, que muchos tumores se desarrollan sin haber sido precedidos de inflamación.

Pero, aun admitiendo la teoría de Cohnheim, modificada por Albrecht y Ribbert, no pueden considerarse las células neoplásicas como células embrionarias, puesto que el ciclo evolutivo de las células tumorales es siempre patológico, y el de las embrionarias siempre normal (Borst). En todo caso, quedarían por determinar las condiciones en que se realiza la transformación de las células embrionarias o adultas en nuevas razas celulares (Hausers), anaplásticas (Hansemann) o cataplásticas (Benekes), de crecimiento citotípico (Hertwig), es decir, en células tumorales. Este es el problema que se plantea al estudiar la génesis causal o la etiología de los tumores.

El problema de la **etiología** no puede ser resuelto parcialmente para determinada clase de tumores, sino en totalidad, para todos los tumores (Borst).

Diversas hipótesis han sido propuestas para explicar el origen de los tumores. La más antigua, y quizá la mejor fundamentada, es la teoría de la irritación. En todo tiempo se ha observado la aparición de tumores a consecuencia de la irritación producida por agentes mecánicos, físicos y químicos. Tales agentes ocasionarían trastornos histomecánicos e histoquímicos de los tejidos, por los cuales las células normales se convertirían en células neoplásicas. A consecuencia de traumatismos se han observado, p. ej., osteomas del maxilar inferior en el caballo, condromas en el hombre y en los animales, fibromas en las vainas tendinosas en los solípedos, y en la lengua en el buey, etc., etc. También por acción de la luz solar se han producido cánceres en individuos que padecían xeroderma pigmentosum, que, como es sabido, es de origen hereditario. Asimismo, son hoy bien conocidos casos de carcinoma provocados por aplicaciones repetidas o de demasiada intensidad con los rayos X.

Igualmente ha sido comprobada la aparición de tumores por agentes químicos, y es de antiguo conocido el llamado cáncer de los fumadores, atribuído a la irritación producida por la pipa y por el cigarro en los labios y en la lengua. Modernamente, el origen de los tumores por agentes químicos ha entrado de lleno en el período experimental, consiguiendo resultados en extremo interesantes. Bernard y Fischer han inyectado subcutáneamente en la oreja del conejo mezclas de aceite de oliva y rojo escarlata o sudan III, y han logrado provocar una inflamación seguida de una proliferación del epitelio de la piel hacia la profundidad, formando cordones y aun perlas epiteliales, imposibles de distinguir microscópicamente de los que se observan en los cánceres verdaderos de la piel. Pero tales proliferaciones epiteliales no tienen tendencia a persistir, y menos, a invadir los tejidos inmediatos, sino que, al poco tiempo, cuando han sido definitivamente absorbidos el rojo escarlata y el sudan III, desaparecen. Stoeber, Reincke, White y Askanazy han logrado parecidos resultados con inyecciones de soluciones acuosas de éter, ácidos grasos saturados con ácido carbónico, y con naftilamina. Wacker y Stoeber, con indol y escatol, tanto en el conejo como en el hombre. Igualmente, Yamagiwa e Ishikawa han logrado efectos análogos con pincelaciones de trementina en la oreja del conejo. En todos estos casos las proliferaciones canceroides serían provocadas porque tales agentes químicos actuarían como atraxinas (Fischer) o, lo que es más probable, porque ocasionarían procesos inflamatorios y degenerativos, causando a la vez desprendimientos mecánicos de dichas células (Borst); o en fin, por la liposolubilidad de tales substancias, que les permitiría penetrar en las células y causar en ellas alteraciones químicas y perturbaciones del cambio de materia, capaces de hacerlas comportarse como células tumorales. Estos experimentos han traído consigo la explicación del llamado cáncer de los deshollinadores, de los trabajadores en parafina, alquitrán y anilinas, y de los transportadores de carbón en Cachemira. Demuestran, asimismo, que tales cánceres no son debidos a una acción específica de tal o cual agente químico, sino a una acción indirecta, ya que son varias las substancias químicas capaces de producir las mismas clases de tu-

mores. En fin, como consecuencia de inflamaciones crónicas por causas variadas, se explicarían los cánceres de mama, a consecuencia de grietas; el cáncer del estómago, por úlcera gástrica; el de la vesícula biliar, por litiasis; el de la boca, por caries dentaria; el del pene, por fimosis; el de la piel, por eczema; el del hígado, por cirrosis; el del útero, en las multíparas; el del intestino, por éstasis fecal, etc., etc.

En la imposibilidad de explicar el origen de los tumores por agentes mecánicos, físicos y químicos, se ha pretendido que los tumores reconocen un origen parasitario o infeccioso. Se han atribuído los tumores a micrococos *(Micrococcus neoformans,* Doyen) o a protozoarios, esporozoarios, blastomicetos (Leopold, Sanfelice, Roncali). La hipótesis parasitaria se basa en el examen de preparaciones microscópicas teñidas, en las que se han encontrado procesos degenerativos del núcleo y del citoplasma, restos de cromosomas, esferocristales, productos de secreción celular, restos de fibras elásticas o colágenas fagocitadas, etc., etc., que han sido tomados, con manifiesto error, por parásitos. Pero contra la hipótesis parasitaria de los tumores deponen la diferente constitución de los mismos y el origen congénito de muchos de ellos. Las endemias de cánceres se explican hoy, como ha podido demostrarse en los estudios experimentales del cáncer de los ratones, por una mayor receptividad, quizá hereditaria, ya que determinadas familias de ratones son más sensibles, y otras más resistentes para los injertos de cáncer.

En estos últimos años los anatomopatólogos han intentado y conseguido producir experimentalmente tumores, no ya con agentes infecciosos (algas, hongos, protozoarios, y aun virus filtrables), sino con parásitos propiamente dichos (vermes, sobre todo). Se conocía ya, desde mucho tiempo, el cáncer de la vejiga producido por huevos de *Bilharzia;* pero Fibiger ha logrado provocar experimentalmente papilomas y cánceres de estómago en las ratas, haciéndolas comer un nematodo o huevos del mismo *(Spiroptera neoplasica),* aunque ni el verme ni los huevos han sido vistos en los nódulos metastáticos, por lo que el mismo Fibiger cree que tales cánceres son ocasionados por una toxina elaborada por el parásito y que causaría primeramente una inflamación crónica, que más tarde, a los tres-cuatro meses, originaría el cáncer. Esta misma *Spiroptera neoplasica* produce el cáncer en los ratones, pero mucho más tardíamente y con caracteres de menor malignidad.

Ultimamente Rhödenburg, Bullock y Curtis han conseguido producir sarcomas de hígado en ratas alimentadas con heces de gato que contenían huevos de *Tenia crassicolis.* En el hígado de estas ratas se desarrolla primero un quiste (larva) y en sus inmediaciones, a los 1-15 meses, un sarcoma, que produce metástasis y que es posible trasplantar con resultados positivos en un 90 por 100 de los casos.

Fracasadas las tentativas de explicación del origen de los tumores por estímulos externos (mecánicos, físicos, químicos, infecciosos y parasitarios), se han atribuído los tumores a **condiciones individuales,** orgánicas, considerándolas decisivas en la producción de los mismos.

Por de pronto, la influencia de la especie y raza no parece de capital importancia para el desarrollo de los tumores, puesto que los neoplasmas se observan en el hombre, en los diversos mamíferos domésticos y salvajes, en las aves, en los anfibios y peces, y aun en las plantas. Sin embargo, en los ensayos de trasplantación, Jensen no consiguió injertar el cáncer de un ratón danés a otro berlinés, y Ehrlich tampoco logró trasplantar el cáncer de un ratón de Francfort a otro noruego. Es de notar también que el cáncer humano es más frecuente en las razas civilizadas, y que su frecuencia aumenta con la cultura en todos los países.

Algo más decisiva parece la influencia de la edad, observándose mayor número de cánceres en la edad avanzada, y ocurriendo lo contrario con los sarcomas. En el perro, p. ej., el cáncer no aparece antes de los dos años, y a partir de esta edad aumenta su frecuencia, hasta los 5 a 7 años (Fröhner). En el hombre, el 70 % de los cánceres aparecen entre los 40 y los 70 años. La influencia del sexo es manifiesta, como asimismo las diferentes fases de la vida sexual (pubertad, embarazo, etc.), observándose tumores de mama, útero y ovario en las épocas de mayor actividad de estos órganos. Frecuentes son los miomas del útero en la mujer, en la vaca y en la cerda, atribuíbles a que, en la involución uterina que sigue al parto, quedan ínsulas de fibras musculares que no retrogradan y que son el punto de partida de tales tumores.

También es de presumir que influyan en el desarrollo de los tumores, los hormones. Ha sido observado, p. ej., que ciertos tumores malignos disminuyen de volumen después de la castración (Cahen) y por la extirpación del tiroides (Stuart-Low). Las ratas jóvenes timectomizadas o esplecnotomizadas son menos resistentes al desarrollo de los injertos neoplásicos (Brancati). En las ratas castradas a las que se les injerta tejido sarcomatoso, el sarcoma se desarrolla más rápidamente (Jowlew). La extirpación de ciertas glándulas (tiroides, testículo) disminuye la receptividad de las ratas para el cáncer (Röhdenburg, Bullock y Johnston).

La influencia del régimen alimenticio en la génesis de los tumores parece ser nula o casi nula, ya que los neoplasmas se observan en animales de especies muy distintas (carnívoros, herbívoros, omnívoros).

A pesar de todo, hay que reconocer que hay individuos con gran disposición para padecer tumores, en tanto que otros son en extremo resistentes. Deben de existir en los individuos inmunes ciertos cuerpos protectores, citolíticos, que impiden el desarrollo de las células neoplásicas. Así, Freund y Kamirer admiten que el suero normal es cancerolítico, porque posee un ácido graso, que falta en el suero de los cancerosos, en el que existe, en cambio, una núcleoalbúmina patológica. La receptividad para el cáncer estaría condicionada por una disposición general, debida a la existencia de una núcleoalbúmina patológica, y por una disposición local, relacionada con la ausencia de un ácido graso existente en los tejidos y en la sangre normales, que tendría propiedades cancerolíticas. Esta disposición local aparecería en los procesos inflamatorios, pues los extractos de tejidos in-

flamados no actúan como cancerolíticos. La inflamación crearía un punto de débil resistencia para el desarrollo del cáncer. Pero, como ya se ha dicho, el papel de la inflamación en el desarrollo del cáncer es mucho menos decisivo de lo que creen Freund y Kamirer, ya que hay muchos cánceres que se desarrollan sin previo proceso inflamatorio.

En fin, es hoy muy admitida la hipótesis de que el cáncer es la expresión de una enfermedad general, y que el tumor canceroso constituye una manifestación localizada del proceso constitucional.

## Trasplantación de los tumores

La circunstancia de ser relativamente frecuentes los cánceres en el ratón y en la rata, ha permitido a los investigadores el estudio de la trasplantación de estos tumores, logrando curiosísimos resultados, que enseñan mucho respecto a la biología de los neoplasmas, y que vamos a reseñar sintéticamente.

Los primeros ensayos de trasplantación de tumores en la rata fueron realizados por Hanau (1889), utilizando como material un cáncer espontáneo de la piel, e inyectándole en la cavidad abdominal de otra rata. Después Morau (1894) consiguió resultados positivos trasplantando un adenocarcinoma de un ratón a otro ratón. Más tarde Jensen (1914) consiguió, asimismo, trasplantar un cáncer de ratón a varios ratones, hasta un total de 13 generaciones. Por último, los experimentos de trasplantación que se realizaron en gran escala en el Instituto de Terapéutica experimental de Francfort, bajo la dirección del gran experimentador P. v. Ehrlich, donde, en poco tiempo, se consiguió abundante material de investigación, pues se llegó a disponer de 400 tumores espontáneos de ratas y ratones (adenocarcinomas de mama, cánceres de glándulas sebáceas, de pulmón y de otros órganos), pudiendo hacer una buena selección de tumores y consiguiendo así troncos que daban un ciento por ciento de resultados positivos.

Ante todo, importa decir que los cánceres de la rata y del ratón difieren por algunas particularidades de los cánceres de los animales superiores y del hombre. Estas son: 1.ª, su tendencia a crecer por expansión más que por infiltración; 2.ª, la rareza de sus metástasis, al menos macroscópicas; 3.ª, la falta de caquexia, a no ser en los casos de tumores ulcerados; 4.ª, su frecuente curación espontánea; y 5.ª, su resistencia a la curación por los rayos X.

La trasplantación de los tumores del ratón y de la rata puede ser autoplástica e isoplástica, pero no heteroplástica. Es condición necesaria para lograr la trasplantación de los tumores, que sus células estén vivas; sin embargo, los sarcomas de la gallina pueden trasplantarse después de la trituración y de la desecación, y aun de la filtración por bujía Berkefeld. El sarcoma de la gallina ofrece, pues, caracteres completamente extraordinarios, que han causado, y siguen causando, la admiración de los biólogos.

Los ensayos de trasplantación del cáncer de la rata y del ratón, han puesto de relieve el importante papel que en la inmunidad de estos animales para tales tumores desempeñan la raza, la edad, la nutrición, la dosis y modo de utilización del material tumoral, el paso por el organismo de los animales y la acción de determinados agentes físicos y químicos sobre las células tumorales. Pero, seguramente, el más importante de los resultados ha sido el de poder estudiar científicamente el problema de la inmunidad contra los tumores. Se ha averiguado que existe una verdadera inmunidad adquirida después de la curación espontánea de los tumores. Asimismo, se ha logrado una inmunidad artificial mediante la inoculación de material tumoral previamente debilitado o atenuado. Borst resume así los resultados referentes a la inmunidad de los tumores experimentales: la inmunidad puede ser absoluta y relativa, que alcanza su máximo a los 10 días, y desaparece a los 80 días; se logra mejor con material tumoral vivo (Hirschfeld), aunque es también posible con productos de autolisis; la inmunidad no parece tener un carácter tan específico como en las infecciones, pues el material canceroso

permite inmunizar contra el sarcoma, el sarcomatoso contra el cáncer, etc.; y en fin, hasta es posible inmunizar contra los tumores por injerto de tejidos normales y productos embrionarios. Sin embargo, en la sangre no se ha podido determinar la existencia de anticuerpos específicos. La inmunidad sería debida a la atrepsia (Ehrlich), esto es, a la carencia de materias nutritivas específicas para las células tumorales, pues trasplantado el cáncer del ratón a la rata los resultados son siempre negativos; pero si, antes de que el injerto se reabsorba, es trasplantado otra vez al ratón (inoculación en zig-zag), vuelven a lograrse resultados positivos, y es posible trasplantar dicho tumor a otros ratones; pero esta hipótesis de Ehrlich ha sido rechazada por Bashford, Murray, Haaland y otros. El resultado más inesperado en los ensayos de trasplantación, es el cambio en la morfología de los tumores. Por trasplantación, ciertos tumores de mama pierden su carácter hemorrágico, y asimismo, se ha observado la transformación de un cáncer en un sarcoma (Apolant, Ehrlich), de un adenocarcinoma en un cáncer perlado (Lewin), de un tumor mixto en tumores simples, y de tumores simples en mixtos.

Tan interesantes como los trabajos de trasplantación de los tumores realizados por Hanau, Morau, Jensen, Jobling, Lewin y Ehrlich, son los efectuados por el ilustre veterinario alemán A. Sticker, bajo la dirección de su maestro Ehrlich. A. Sticker logró por vez primera la trasplantación de un tumor de un perro a otro perro, y con tal fortuna, que el tumor trasplantado no sólo prendió y creció lujuriosamente, sino que hasta produjo metástasis, y por fin, se generalizó. El tumor objeto de las investigaciones de A. Sticker, era un linfosarcoma del prepucio, que apareció espontáneamente en un perro y que logró trasplantar, bajo la dirección de Ehrlich, a 200 perros y dos zorros, con un total de 18 generaciones. A. Sticker injertó el tumor en el tejido conjuntivo subcutáneo, en las cavidades abdominal, torácica y craneana, en huesos previamente taladrados, en la mucosa bucal, en el ojo y en la fosa orbitaria. Después de un tiempo de latencia de tres semanas aproximadamente (en un caso, a los 14 días), el tumor formaba ya un nódulo bien manifiesto, adquiriendo, al final de la cuarta semana, el tamaño de un huevo de gallina. La extirpación del tumor fué seguida de recidiva, y luego se observaron metástasis. Sobre todo, cuando A. Sticker injertó el tumor en las cavidades abdominal y torácica, logró producir cientos de nódulos, que, en totalidad, alcanzaron el tamaño de un puño y hasta el de una nuez de coco. Asimismo, observó A. Sticker que en algunos casos los tumores curaban espontáneamente, quedando entonces inmunes los animales para nuevas trasplantaciones, lo que probaba la inmunidad para el linfosarcoma del perro. Más tarde consiguió A. Sticker la trasplantación de un sarcoma fusocelular del antebrazo de un perro a otro perro. Los ensayos realizados por A. Sticker para lograr la trasplantación del linfosarcoma del perro al conejo y a la cabra, no dieron resultado. En fin, A. Sticker consiguió la trasmisión por contacto de un sarcoma vaginal de una perra a tres perros, de cuatro que la cubrieron, al cabo de un período de latencia de 4 meses, adquiriendo el citado tumor, en los perros contaminados, dimensiones enormes.

Modernamente se han realizado ensayos de explantación (cultivo in vitro) de carcinomas y sarcomas, habiéndose observado el amiboismo y la fagocitosis en las células tumorales y la agrupación de éstas para constituir nidos cancerosos (Hugening, Carrel, Burrow, Lambert y Janes).

## Crecimiento, metástasis y generalización de los tumores

Sea cualesquiera su origen, los tumores crecen siempre por proliferación continuada de sus propias células (Ribbert). Jamás tiene lugar nada parecido a una infección por contacto, a una contaminación de las células normales vecinas por las células cancerosas, ni menos aun, una especie de fecundación de unas y otras (Borst). El examen microscópico de las partes periféricas de un tumor nunca da conclusiones respecto al origen del mismo. El crecimiento de los tumores es siempre central.

En la actualidad se admiten dos formas de crecimiento en los tumores: crecimiento por expansión, y crecimiento por infiltración. El crecimiento por expansión es característico de los tumores benignos y es comparable al de «un balón de goma que se sopla» (Ribbert); así, que el tumor no hace más que rechazar las partes inmediatas, de las cuales, generalmente, está separado por una cápsula. En cambio, el crecimiento por infiltración, agresivo (Herxheimer), es característico de los tumores malignos. Las células tumorales, en virtud de su amiboismo, se insinúan en los intersticios de los tejidos, en los espacios linfáticos y vasos sanguíneos, o a lo largo de los nervios y conductos glandulares, avanzando «como las raíces de una planta en el terreno», no sólo rechazando los tejidos inmediatos, sino alterando su estructura, sustituyéndolos, gracias a la acción de los fermentos citolíticos de las células neoplásicas. La rapidez del crecimiento, es muy variable. Hay tumores (los malignos) que crecen rápida y constantemente, hasta la muerte del sujeto que los padece; otros, los benignos, en que el crecimiento se realiza lentamente, deteniéndose, a veces, por tiempo más o menos largo, y hasta cesan de crecer y desaparecen por calcificación o por degeneraciones de diversa índole. No obstante, pueden observarse tumores malignos de crecimiento lento, y tumores benignos de crecimiento rápido. En el crecimiento de los tumores influyen, además de las condiciones intrínsecas (naturaleza de las células tumorales), las extrínsecas (traumas, inflamaciones, ciertas fases de la vida, como la pubertad, el embarazo y la senilidad).

Lo más frecuente es que el tumor sea al principio único, aunque hay casos raros de tumores primariamente múltiples, y otros, todavía más raro aun, en que el tumor es difuso desde el comienzo (cánceres difusos del estómago, riñón, hígado, pulmón). Existen, pues, tumores unicéntricos y pluricéntricos.

El crecimiento de los tumores se realiza gracias a que está asegurada la nutrición de sus elementos específicos. Los tejidos sanos en que el tumor se desenvuelve contribuyen, a la vez que a la formación del estroma tumoral, a suministrar al neoplasma las substancias nutritivas que le son necesarias a sus células específicas. Es creencia generalmente admitida la de que la ganga conjuntivo-vascular que constituye el estroma tumoral, al contrario de lo que ocurre con el parénquima neoplásico, no sufre apenas modificación, cuando, en realidad, «el tejido principal y el accesorio se influencian recíprocamente» (Bard). En el tumor más benigno siempre es posible observar dilatación más o menos considerable de los vasos del estroma. En muchos malignos, como en el sarcoma, las modificaciones vasculares alcanzan el máximo de intensidad (sarcomas telengiectásicos). Estas modificaciones circulatorias y, por consiguiente, nutritivas, del estroma, determinan el desarrollo de verdaderas hiperplasias análogas a las inflamatorias, originando así cápsulas fibrosas (adenomas, fibromas, miomas), hasta con hiperproducción de fibras elásticas (esclerosis elastígenas de algunos carcinomas de la piel), o esclerosis difusas que dificultan y hasta detienen la marcha invasora del tumor; a veces, verdaderos tumores mixtos (adenofibromas, mixosar-

comas, carcinosarcomas); y en fin, en circunstancias especiales, transformación del tejido accesorio en principal (conversión, por trasplantación, del carcinoma en sarcoma).

Ya se trate de tumores de origen unicéntrico o pluricéntrico, las células neoplásicas del nódulo o nódulos primordiales invaden por sus movimientos amiboides las partes inmediatas, constituyendo nuevos nódulos tumorales, denominados nódulos metastáticos o metástasis. Hay metástasis locales, que aparecen en la vecindad del tumor primario; metástasis regionales, que asientan en los ganglios más próximos; y metástasis a distancia, en parajes muy apartados del neoplasma primitivo. Las metástasis de los tumores son debidas al amiboismo y penetración de las células neoplásicas en los vasos linfáticos y sanguíneos, siendo de notar que las metástasis en el carcinoma se realizan preferentemente por vía linfática, mientras que las del sarcoma son, sobre todo, por los vasos sanguíneos, pudiendo ocurrir que sigan la dirección de la corriente sanguínea o linfática o, lo que es más raro, que marchen en dirección retrógrada.

Es muy interesante el hecho de que las metástasis tienen sitio de predilección, como si ciertos tejidos poseyesen atraxinas (Fischer) para determinadas especies de células neoplásicas (metástasis óseas en los cánceres del tiroides y de la próstata), y faltasen en otros (rarezas de las metástasis musculares). Influyen, asimismo, en las metástasis el tamaño de las células tumorales, la amplitud de los capilares y la riqueza vascular de los órganos, la lentitud de la corriente linfática o sanguínea, etc. Los tumores primarios que asientan en el territorio de la vena porta provocan metástasis en el hígado, y los que asientan en el territorio de la circulación general, en el pulmón.

En las metástasis no hay casi nunca transporte de las células que integran el estroma del tumor, sino de las células específicas. El estroma de los nódulos metastásicos se forma a expensas del tejido conectivo del lugar en que se implantan las células específicas. Las células tumorales de los nódulos metastásicos poseen, en general, caracteres análogos a las del nódulo tumoral primario, en virtud de la llamada propiedad organogenética de las células tumorales (Letulle); pero, a veces, llegan a un mayor grado de diferenciación, o al contrario. No es raro observar que los nódulos metastásicos alcanzan un tamaño superior al del tumor primitivo, porque, por motivos desconocidos, las condiciones de nutrición y crecimiento resultan más favorables en el nuevo sitio de implantación.

No siempre las metástasis se realizan por vía linfática o sanguínea, sino por la superficie de las serosas. En los tumores que irrumpen en estas membranas es frecuente observar la aparición de nódulos metastásicos muy numerosos, como si hubiera habido una verdadera siembra de células tumorales en la superficie de las citadas membranas. Esto ocurre en los cánceres del aparato digestivo y genital. A esta forma de metástasis se la denomina «metástasis por implantación». Hay que considerar, además, las metástasis por contacto entre dos superficies (metástasis del labio superior en el cán-

cer del labio inferior; metástasis del melanosarcoma de la conjuntiva bulbar en la conjuntiva palpebral). En este grupo puede ser también incluído el llamado «carcinoma del marido», esto es, el cáncer del pene, mediante el coito, en casos de carcinoma del aparato genital femenino; y también los casos observados por A. Sticker, de linfosarcoma de la verga en el perro, por el coito con una perra que padecía un linfosarcoma de la vagina.

No todas las células desprendidas del tumor primitivo forman nuevos nódulos, pues, muchas veces, los elementos tumorales degeneran, como ha sido comprobado histológicamente (Schmit, Goldmann), quizá porque el organismo elabora substancias protectoras. Quizá sea esta la explicación del hecho, muy frecuentemente observado, de la desaparición de un tumor, aun en los casos de extirpación incompleta del mismo, y la curación de tumores metastáticos después de la extirpación del tumor primario.

Los cirujanos han hecho observar que los tumores ofrecen una mayor o menor tendencia a las metástasis, según la fase de su evolución, admitiendo que en el desarrollo de los neoplasmas hay dos fases: fase premetastática, y fase metastática. Esto se explicaría admitiendo que, en la fase premetastática, el organismo dispone todavía de substancias protectoras, mientras que en la fase metastática desaparecen (Borst). Cuando se producen metástasis en el pulmón y las células neoplásicas ingresan en las venas pulmonares, llegando al ventrículo izquierdo y haciendo irrupción en el árbol arterial, tiene lugar la generalización de los tumores.

## Recidiva de los tumores

Extirpado un tumor pueden ocurrir dos casos: la curación definitiva, o su reaparición. A la reaparición de los tumores después de extirpados, se llama recidiva. La recidiva es la regla en los tumores malignos, y la excepción en los benignos. Hay recidiva local (en el sitio del tumor extirpado) y regional (en sus inmediaciones), y aún en los ganglios linfáticos regionales —aunque en este último caso es preferible emplear el término de metástasis regionales—, precoz y tardía. Raras son las recidivas a los tres años de la operación, pero han sido observadas hasta a los 5 y 7 años. Algunos tumores, clínica e histológicamente benignos, recidivan con iguales caracteres de benignidad; pero, a veces, con las características de los tumores malignos. La recidiva se presenta: 1.°, por extirpación incompleta o por trasplantación de células tumorales durante las maniobras quirúrgicas. Este es el caso, generalmente, de las recidivas precoces, si bien no hay que olvidar que en ciertas circunstancias la recidiva no aparece a pesar de haber quedado gérmenes neoplásicos, gracias a que el organismo dispone de cantidad suficiente de substancias protectoras para destruir tales gérmenes; 2.°, por nueva enfermedad (Borst), recidiva indirecta (Herxheimer), es decir, por disposición especial de la región para el desarrollo de nuevos tumores (así se explican las

recidivas tardías). Es indudable que en las operaciones extensas, en las que se extirpa no sólo el tumor, sino tejidos y ganglios próximos y aun distantes, son menos frecuentemente seguidas de recidiva; pero en muchos casos ni aun esto es suficiente. Operaciones extensas, en las que el examen macro y microscópico no permite poner de manifiesto, no ya colonias celulares neoplásicas, pero ni siquiera alteraciones patológicas de ninguna índole en las zonas limítrofes de la región operada, son a veces seguidas de recidiva. En tales casos hay necesidad de admitir que la región correspondiente ofrece disposición y exposición adecuadas para el desarrollo de los tumores.

## Reacciones generales provocadas por los tumores. Caquexia

En general, los tumores benignos ocasionan trastornos de carácter mecánico, con todas sus consecuencias, que varían, como es natural, según el tamaño y la localización del neoplasma (estenosis esofágicas en los papilomas del esófago, compresión cerebral en los tumores benignos encefálicos y craneanos, etc.), mientras que los tumores malignos producen perturbaciones generales por acción química. Se observa en estos casos adelgazamiento progresivo y pérdida de fuerzas, que tienen gran semejanza con lo que ocurre en la inanición y en los envenenamientos crónicos. A este estado de depauperación orgánica ocasionado por los neoplasmas malignos, se le da el nombre de **caquexia tumoral.** En realidad, las causas de la caquexia tumoral pueden ser múltiples. La caquexia es debida: 1, a estar dificultado o imposibilitado el ingreso de alimentos (cánceres de esófago); 2, a que éstos son mal utilizados o elaborados (cánceres de estómago e intestino); 3, a la retención, seguida a veces de descomposición de ciertas substancias (tumores de los órganos huecos); 4, a la infección (tumores ulcerados); 5, a disturbios sucesivos o simultáneos de diversos órganos atacados por el mismo tumor (tumores con metástasis múltiples), sobre todo, si las metástasis radican en órganos de increción, pues en tales casos se alteran las correlaciones hormonales; y 6, a la autointoxicación, o sea, a la caquexia tumoral en sentido estricto.

El autoenvenenamiento que engendra la verdadera caquexia, obedece a las fermentaciones atípicas y, en cierto modo, tempestuosas, provocadas por las diastasas de las células tumorales (Abderhalden), a los fermentos heterolíticos elaborados por las células cancerosas (Neuberg y Blumenthal); o bien a productos de secreción de las células neoplásicas que no son eliminados por su vía natural, ocasionando formas de caquexia específica (cánceres de estómago en que las glándulas invaden la submucosa, la muscular, etc., y el jugo gástrico, más o menos alterado, digiere las substancias celulares con que se pone en contacto).

Por todas estas circunstancias, en los individuos con caquexia tumoral se observan alteraciones del cuadro hemático y del recambio material. Entre las manifestaciones hemáticas son fre-

cuentes la oligocitemia y la oligocromemia (Malassez, Limbeck y otros), que, en parte, obedecen a pequeñas hemorragias en la superficie ulcerada del tumor, y en parte, a substancias hemolíticas elaboradas por las células tumorales. También se modifica el número de leucocitos, siendo muy frecuente la leucocitosis polinuclear, sobre todo en los cánceres de evolución rápida (Wirchow, Krokiewicz, Müller, Potain). Por lo que respecta a los trastornos del recambio material, se demuestra en los casos de tumores malignos incremento en la destrucción de albúmina, que se acompaña de aumento en la eliminación urinaria de ácidos oxiproteicos y de polipéptidos (Falk), de azufre neutro (Salomon y Saxl), de compuestos aromáticos (Blumenthal y Lewin), de amoníaco (con consiguiente disminución de urea), y de acetona y ácido diacético. Hay disminución de ácido silícico (Kahle).

Puesto que el cuadro clínico que queda reseñado no es absolutamente característico, se ha intentado modernamente establecer el diagnóstico de los neoplasmas, sobre todo del cáncer, por procedimientos de laboratorio, habiéndose propuesto diversas reacciones.

## Curación de los tumores

En tumores de crecimiento rápido no es raro observar metamorfosis regresivas (degeneración grasosa, hialina y necrosis), debidas a trastornos nutritivos, ya primarios, ya secundarios, por falta de relación entre la rapidez de la proliferación celular y la vascularización del tumor. Pueden también presentarse procesos regresivos por influencia de cuerpos protectores elaborados por el organismo. Existen, por tanto, casos de curación espontánea parcial de los tumores, consecuencia de procesos regresivos, seguidos de neoformación conjuntiva, es decir, de verdadera cicatrización. Procesos de esta índole han sido observados en el hombre, no sólo en el tumor primario, sino hasta en los nódulos metastásicos (sobre todo, en el corioepitelioma); pero son mucho más frecuentes en los animales.

Por lo que respecta a la terapéutica de los tumores, puede afirmarse que, en la actualidad, todavía son más eficaces los medios quirúrgicos que los farmacológicos. Los rayos X, el radio y el mesotorio han sido utilizados principalmente en el tratamiento de los tumores superficiales; pero, en la época actual, se emplean también para la curación de tumores que asientan más profundamente, tales como el mioma y el cáncer del útero (Krönig, Gauss, Aschoff, Döderlein). El examen histológico de tumores irradiados ha revelado la existencia de procesos degenerativos y, finalmente, destructivos, de las células tumorales, acompañados de intensa proliferación conjuntiva. Sin embargo, algunas células o grupos de células neoplásicas resisten a los citados agentes, y no sólo continúan viviendo, sino proliferando activamente (Aschoff, Hansemann, Oberndofe, Durek, Versé).

La experimentación en los animales demuestra la acción curativa de los compuestos de selenio y eosina (Neuberg, Caspari, Löhe) y de los compuestos de oro coloidal (Lewin). Desgraciadamente, las tentativas de tratamiento quimioterápico de los tumores no han dado resultado en el hombre.

## Tumores en los animales mamíferos y en otros vertebrados. Tumores en las plantas.

Las estadísticas de los tumores en los animales no son tan completas, ni mucho menos, como las referentes a los neoplasmas en el hombre. No obstante, hace ya algún tiempo que eminentes veterinarios (Johne, Fröhner, Casper, Sticker, Kitt, Joest) se han preocupado seriamente de este asunto, y, gracias a ellos, contamos hoy con datos lo suficientemente precisos para juzgar sobre la frecuencia de los tumores en los animales domésticos. Hay, sin embargo, una gran dificultad para lograr buenas estadísticas de los neoplasmas en los citados animales, y es que, algunos de ellos (el buey, la cabra, la oveja y el cerdo) son sacrificados para alimento del hombre, precisamente en edad en que todavía no es frecuente el cáncer.

Las estadísticas de Fröhner, Casper y Sticker, nos enseñan que el cáncer es más frecuente en el perro que en el caballo, y más en éste que en el gato. En el perro, el cáncer no aparece antes de los dos años, y, a partir de esta edad, aumenta la frecuencia de este tumor, como lo prueba el que, según la estadística de Fröhner, el 87 % de los cánceres del perro han sido observados en animales de 5 años, aproximadamente; y el 54 % en los de 7 años. En el hombre, el 70 % de los cánceres se presenta entre los 40 y 70 años. Es por lo demás curioso el hecho de que la localización del cáncer en los mamíferos domésticos difiere grandemente de la que se observa en el hombre. Los cánceres del labio, estómago y útero, tan frecuentes en la especie humana, son raros en los mamíferos domésticos. La localización más frecuente del cáncer en los carnívoros y en los solípedos es: en el perro, el ano; en la perra y gata, la mama; en el caballo, el glande, paladar (epitelioma terebrante de los veterinarios franceses) y párpados. Claro está que también se observan, aunque más raramente, cánceres en otros órganos (cáncer del tiroides y de la piel en el perro; del riñón, de la vejiga urinaria y del hígado en el caballo, etcétera).

El sarcoma es más frecuente en el buey y en el cerdo; y el melanosarcoma, en el caballo, sobre todo en los caballos blancos y tordos. Como acontece en el hombre, también el sarcoma es más frecuente en los animales jóvenes que en los viejos. El sarcoma se localiza en los animales preferentemente en los huesos (en el maxilar, en el perro y caballo); en los huesos del cráneo (en el buey), en los ganglios linfáticos y en el bazo (en el perro y en el buey) y en el intestino (en el buey). Por lo demás, son frecuentes en los mamíferos domésticos casi todos los tumores benignos (papilomas, adenomas, fibromas, condromas, osteomas, miomas, hemangiomas). En los mamíferos salvajes también han sido encontrados tumores, como leiomiomas, en la leona (Malevicini) y en la hembra del elefante (Joest).

Los tumores de las aves son muy frecuentes, sobre todo en la gallina. Los tumores más importantes de la gallina son: el sarcoma fuso- y globocelular, el adenocarcinoma y el cistoadenoma del ovario, pero también se han visto hemangiomas, condromas y teratomas (Joest, Ernest, Kitt). Se ha observado repetidamente que los tumores malignos de la gallina son primitivamente múltiples, y que las metástasis por implantación (en la serosa abdominal) se presentan tan a menudo como las metástasis por vías linfática y sanguínea. Los sarcomas de las gallinas son muy fáciles de trasplantar, no sólo utilizando fragmentos del tumor, según técnica general, sino con el producto de la trituración y de la filtración del neoplasma, y en fin, hasta con productos desecados. Tales particularidades del sarcoma de la gallina tienen grandemente preocupados a los anatomopatólogos de todo el mundo.

Las investigaciones de Plehn y L. Pick, realizadas en estos últimos años, han

demostrado que los tumores no son una rareza en los anfibios y en los peces. Se han observado en la rana adenomas y carcinomas de la piel, ovario y riñón; en la salamandra, fibromas y carcinomas; en los peces de agua dulce y de agua salada, fibromas, osteomas, miomas, hemangiomas, endoteliomas, sarcomas con todas sus variedades, adenomas y carcinomas. Entre los tumores de los peces, el mejor estudiado, sin duda alguna, es el cáncer del tiroides del salmón (Plehn), habiéndose observado ya más de 2.000 casos, siendo su imagen histológica muy semejante a la del cáncer del hombre, y, como en éste, también crece y produce metástasis. En los peces de estanque aparecen, en ocasiones, tal número de casos de tumores, que hace sospechar en la posibilidad de un proceso infeccioso.

Hay muchas proliferaciones en las plantas que no tienen sino una semejanza morfológica con los tumores de los animales, pues son ocasionados por la influencia de ciertos parásitos (el llamado carcinoma de la col, que es provocado por la *Plasmodiophora brasicæ),* por lo que son más bien comparables a los granulomas infecciosos; otras neoformaciones son simplemente procesos hipertróficos, también originados por agentes externos. Pero los interesantes estudios de Henbeck y C. O. Jensen han revelado la existencia de verdaderos tumores en los vegetales. El mejor conocido es un tumor de la remolacha, que se presenta en forma de nódulos del tamaño de un puño, y aun de la cabeza de un feto, y de un peso hasta de medio kilogramo, en la superficie de la raíz de la remolacha, a la que está unida por un pedículo de uno a dos centímetros. Este tumor está constituído, en parte, por tejidos iguales a los de la remolacha, y en parte, por otros con marcada atipia. El tumor de la remolacha se trasplanta o injerta con facilidad y da origen a nuevos tumores, fáciles de reconocer, pues cuando se trasplanta uno de estos tumores de la remolacha azucarera, que es roja, a la forrajera, que es amarilla, el tumor que en ésta se desarrolla es amarillo, y viceversa. El tumor comienza en la capa de cambio y llega a adquirir un tamaño superior al de la remolacha de donde procede; posee mayor afinidad para las substancias nutritivas que la parte normal de la remolacha, y es más rico en nitrógeno y en azúcar invertido; y finalmente, no crece por infiltración, ni ocasiona metástasis. La rapidez del crecimiento es bien manifiesta, pues puede adquirir el tamaño de un huevo de paloma en seis semanas.

---

## Herencia

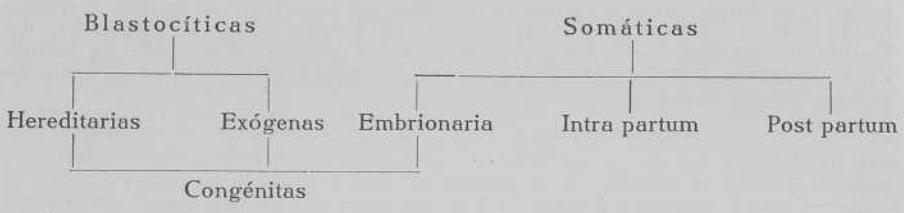
Desde el punto de vista patológico acostumbra a distinguirse las anomalías y enfermedades congénitas y las afecciones y enfermedades de carácter netamente hereditario. En realidad, las alteraciones que figuran en esta última categoría son, al mismo tiempo, «congénitas», en el sentido de que el nuevo organismo viene al mundo con los signos de la enfermedad hereditaria, aunque puede ocurrir, y de hecho ocurre muchas veces, que las manifestaciones del proceso patológico hereditario estallan en una época más o menos avanzada del desarrollo extrauterino del sujeto. Cuando la trasmisión hereditaria depende de modificaciones en las propiedades del plasma germinativo, hablamos de **herencia** en sentido estricto; en cambio, la trasmisión de «elementos infectantes», de microorganismos, mediante las células germinales, constituye un caso de **infección del germen**, y no de herencia propiamente dicha (Weissmann). Según esto, y conforme también a la opinión de Ortte, las llamadas infecciones he-

reditarias, la tuberculosis y la sífilis hereditarias, entre ellas, son verdaderas enfermedades adquiridas durante el desarrollo embrionario o fetal, y no constituyen, por tanto, casos de herencia en sentido puro. En armonía con lo dicho, cabe distinguir los tipos siguientes:

1. Enfermedades congénitas in sensu strict, esto es, adquiridas por el organismo en una fase cualquiera del desarrollo intrauterino.

2. Enfermedades hereditarias propiamente dichas, relacionadas con modificaciones del plasma germinativo. En este caso puede ocurrir una de estas dos eventualidades: o que el nuevo organismo venga al mundo con las manifestaciones de la enfermedad hereditaria (enf. hered. de aparición congénita); o bien puede acontecer que el proceso morboso hereditario haga su aparición en una época avanzada del desarrollo del individuo. Esto último es lo que se observa en buen número de enfermedades familiares del sistema nervioso, que pueden incluirse, desde luego, en el grupo de las enfermedades hereditarias de aparición tardía.

Desde el punto de vista del carácter hereditario o no hereditario de las disnomalías y enfermedades, pueden catalogarse éstas en los grupos siguientes, según Günther:




Cuando en el curso del desarrollo embrionario dejan de soldarse los labios del tubérculo genital y de la hendidura uro-genital, produciéndose, en consecuencia, una conformación viciosa de la uretra (hipospadias), entonces decimos que se trata seguramente de una anomalía congénita adquirida en el curso del desarrollo embrionario, cuyas causas no podemos precisar. Si este individuo, una vez llegado a la madurez sexual, procrea hijos hipospádicos, y, con mayor motivo, si el vicio de conformación se extiende a varias generaciones, en este caso hablamos de una anomalía genuinamente hereditaria. Como en el primer caso los ascendientes están libres de tal deformidad, la anomalía aparecida esporádicamente en un miembro de la familia se considera como un defecto acaecido en el curso del desarrollo embrionario, en virtud de causas imprecisas que han obrado sobre el embrión; en cambio, en el segundo caso tendemos a considerar la viciosa conformación de la uretra en los descendientes como expresión de fenómenos hereditarios.

En lo tocante a las enfermedades infecciosas, las cosas son algo más complejas. Refiriéndonos al ejemplo de la sífilis, es, desde luego, evidente que cuando la madre contrae la infección durante el segundo o tercer mes del embarazo, y el niño, hijo de padre sano, viene al mundo con lesiones sifilíticas, se trata de un caso de lúes congénita no hereditaria, dependiente de la contaminación del organismo en vías de desarrollo por los agentes infectantes procedentes del cuerpo de la madre. Según esto, cuando después da la fecundación del huevo por el elemento masculino penetran en el embrión o en el feto gérmenes infectantes cualesquiera, consideramos este fenómeno como una forma de infección adquirida in utero, pero no como una protozoosis o bacteriosis hereditaria. No obstante, puede ocurrir que ya antes de la fecundación uno de los elementos germinales, huevo o espermio, contenga el parásito infectante, en cuyo caso se

acostumbra a hablar de «infección hereditaria», aún cuando, según algunos, debería reservársele el nombre, más adecuado, de «infección del germen». La infección del germen, admitida en algunos raros casos para explicar la trasmisión de ciertas infecciones a los descendientes, ha sido observada directamente por Pasteur por lo que respecta a la pebrina de los gusanos de seda. Recientemente ha podido demostrarse la existencia de otros parásitos en las células ovulares de algunos invertebrados, p. ej., espiroquetas de la fiebre recurrente africana (en *Ornithodorus moubata)* y piroplasmas (en los tiques). Los elementos parasitarios pueden trasmitirse aquí de generación en generación, por intermedio del huevo infectado y fecundado.

Muchos zoólogos tienden a admitir que en tanto las «mutaciones» son hereditarias e irreversibles, las «modificaciones» son, por el contrario, de carácter reversible, pero no hereditarias. Los naturalistas entienden con el nombre de mutaciones todas aquellas alteraciones cimentadas en la substancia hereditaria, en el idioplasma, y designan con el nombre de «modificaciones» las propiedades concernientes a la parte somática del individuo. Las mutaciones son debidas a alteraciones cualitativas de la substancia de uno o más cromosomas, o bien a alteraciones cuantitativas en el número de cromosomas o en la cantidad de substancia cromatínica de éstos. El aumento o disminución del número de cromosomas es debido por lo común a la no disyunción (Bridges) o no separación de los cromosomas durante el proceso de formación de los elementos sexuales. Como quiera que la sífilis y otras infecciones deben de considerarse como meras «modificaciones», de ahí que, ajustándose a este criterio, no puedan interpretarse los estados infecciosos como enfermedades hereditarias.

La trasmisión hereditaria de los caracteres fisiológicos y patológicos adquiridos por el individuo, parece un hecho al abrigo de toda duda, a pesar de haber sido negado por autoridades de prestigio, entre ellas, por Weissmann, uno de los naturalistas que más se han distinguido en el estudio de los problemas de la herencia. Es evidente que las mutilaciones no se trasmiten de padres a hijos, aún cuando aquéllas hayan recaído en numerosas generaciones. No obstante la circuncisión practicada desde hace siglos en la raza judía, los niños judíos vienen al mundo sin deficiencia alguna, al igual que los infantes de otras razas, en las que no figura la circuncisión como práctica ritual. Otro tanto ocurre con las deformaciones craneanas y de los pies que se practican desde tiempo inmemorial en ciertas razas, a pesar de lo cual no se trasmiten hereditariamente; y lo mismo cabe decir de ciertas mutilaciones practicadas sistemáticamente en algunos animales (sección de las orejas y de la cola en ciertas razas de perros) y de las mutilaciones accidentales sobrevenidas en el hombre a consecuencia de intervenciones quirúrgicas o de accidentes desgraciados. Sin embargo, ciertas anomalías sobrevenidas en el curso de la vida embrionaria (polidactilia, ectrodactilia, labio leporino, polimastia, nœvi, hipospadias, etc.) se trasmiten hereditariamente, comprometiendo a veces numerosas generaciones.

En un caso de hipospadias, la anomalía ha podido seguirse en diez generaciones sucesivas, y en un caso de polidactilia, Poulton ha observado la deformidad en siete generaciones. Horner ha observado una familia de daltonianos en la cual también se extendió el defecto a siete generaciones. Algunas de las anomalías dichas, tales como la polimastia y el labio leporino, son referidas por algunos al **atavismo.** Admitiendo el principio de la «descendencia», y existiendo, como existen, entre nuestros antepasados especies en las que se encuentran caracteres morfológicos que recuerdan las referidas anomalías, se ha pretendido que se trata en tales casos de la reaparición de caracteres ancestrales. Sin embar-

go, semejante explicación no parece satisfactoria. La aparición de los vicios de conformación citados más arriba debe explicarse por anomalías del desarrollo, dependientes de causas indeterminadas, pues las investigaciones de Boas acerca de la polidactilia del caballo —entre cuyos ascendientes extinguidos figuran animales con tres y cinco dedos, en el *Hipparion* y en el *Architerium*, respectivamente—, han demostrado que aquella anomalía se debe al desdoblamiento de un rayo digital, y no a la aparición de rayos digitales suplementarios.

La herencia de los caracteres adquiridos, negada por algunos, ha sido objeto de numerosos trabajos, especialmente por parte de los zoólogos. Por lo que respecta a la trasmisión de los caracteres adquiridos en los organismos monocelulares, sabemos desde los trabajos de Ehrlich que algunas razas de tripanosomas se vuelven arsénico-resistentes, y que este carácter es trasmisible hereditariamente a varias generaciones. Las investigaciones de Standfuss y de Fischer en los lepidópteros, y las de Kammerer en los anfibios, deponen también en pro de la herencia de los caracteres adquiridos.

En lo tocante a la herencia de las cualidades psicológicas, sostiene R. Meyer que el desarrollo del intelecto está condicionado en gran parte por la trasmisión hereditaria de las «capacidades» o cualidades adquiridas. A propósito de la cuestión relativa a la trasmisión hereditaria de las cualidades psicológicas, se ha sostenido que las «aptitudes» de los descendientes están bajo la dependencia de la educación y de la orientación impresa al cultivo de la inteligencia; pero, a pesar de todo, no puede negarse que de la misma manera que se heredan los caracteres morfológicos y fisiológicos, se heredan también las disposiciones psicológicas, cuyo substrato está representado por la organización anatómica y funcional de las células nerviosas del cerebro. Como paradigma de herencia psicológica, acostumbra a citarse el caso de la familia suiza Bernouilli, en la que figura una serie de matemáticos insignes, y puede citarse también la familia alemana Bach, que dió al Arte un número crecido de músicos eminentes. En lo tocante a la herencia de la disposición al crimen y a otros delitos, puede servir de ejemplo el caso de la familia Chretien, referido por Dejérine, y la historia, recogida por Galton, relativa a la descendencia de un mendigo alcohólico, en la cual se contaron más de setecientos delincuentes y pervertidos morales, en un total de ochocientos individuos pertenecientes a más de seis generaciones.

Para explicar la trasmisión hereditaria de los caracteres adquiridos es preciso admitir que las cualidades morfológicas de los ascendientes determinan modificaciones especiales en las células germinativas. Los fenómenos de inducción del soma sobre el plasma germinativo están relacionados probablemente con las variaciones cualitativas y cuantitativas que experimentan los estímulos químicos endógenos, representados principalmente por las secreciones internas, y por las modificaciones que estos estímulos imprimen al plasma reproductor. Sin embargo, parece ser que, además de estos fenómenos de inducción del soma sobre el germen, hay que considerar los fenómenos inductivos sobre el organismo en vías de desarrollo, fenómenos que no entran, según lo dicho, en la categoría de hereditarios. Se ha visto, en efecto, que las lesiones traumáticas de diferentes órganos (hígado, riñón) determinadas experimentalmente en conejas preñadas, dan lugar a la aparición de lesiones orgánicas en las

vísceras homónimas del feto. Como al lesionar el riñón de la madre se forman productos solubles que circulan en la sangre y que tienen propiedades disolventes, es decir, nefrolíticas, sobre el tejido renal sano, así se explica que estos productos, al pasar al organismo del feto, puedan dañar los riñones de éste. Por lo demás, la inyección de sueros nefrotóxicos a la madre produce alteraciones renales en los órganos similares del organismo en vías de desarrollo.

Las modificaciones del plasma germinativo por inducción del soma, explica satisfactoriamente la trasmisión hereditaria de las cualidades fisiológicas y patológicas adquiridas. Pero al lado de estos casos de inducción del soma sobre el plasma germinativo, y del soma materno sobre el organismo en vías de desarrollo, hay que considerar el caso, mucho más raro, de inducción del organismo en vías de formación sobre el organismo materno y sobre los elementos germinales de éste. Consiste el fenómeno en que una hembra fecundada por un primer macho puede trasmitir a los hijos de un segundo macho los caracteres del primero que la ha fecundado. Cuando esto ocurre, se habla de herencia por impregnación, de **telegonia.**

Por lo que respecta a la herencia por impregnación, se cita el caso de Flint, referido por Spencer, de una mujer blanca fecundada primeramente por un negro y que tuvo luego hijos de un individuo de raza blanca, que presentaban caracteres evidentes de la raza negra. También es muy notable el caso de Lingard: un miembro de la tercera generación de una familia de hipospádicos se casa con una mujer bien conformada, y de este matrimonio tuvo tres hijos hipospádicos; al año y medio de enviudar, se casa la mujer con un individuo no hipospádico, en cuya ascendencia no se había observado aquel vicio de conformación de la uretra; no obstante esto, ha dado al mundo cuatro hijos hipospádicos. El caso de la yegua de Lord Morton es también muy ilustrativo en este sentido: una yegua con mezcla de sangre árabe ($^7/_8$) es fecundada por vez primera por una especie de zebro; cubierta posteriormente por un caballo negro de la misma sangre que ella, dió potros zebroides (rayados), como si tuviesen $^1/_{16}$ de sangre de zebro.

Aun admitiendo la exactitud de estas observaciones, es lo cierto que todavía no se ha podido confirmar experimentalmente la realidad de la herencia por impregnación, de la telegonia. Experimentando con ratas, Rabaud no ha observado hecho alguno de esta naturaleza, y Faltz-Fein y Vanov tampoco observaron que las yeguas cubiertas primeramente por un zebro dieran más tarde potros zebroides al ser fecundadas por caballos. Insisten también los autores en que a veces se observan caballos listados, zebroides, sin que en su ascendencia figure ningún zebro.

En armonía con lo dicho anteriormente, los fenómenos de inducción pueden reasumirse en la forma siguiente:

1. Inducción del soma sobre el plasma germinativo.
   - *a)* Inducción del soma paterno sobre el elemento germinal masculino.
   - *b)* Inducción del soma materno sobre el huevo. En ambos casos se trata de fenómenos hereditarios en sentido estricto.
   - *c)* Inducción del soma materno sobre el organismo en vías de desarrollo. Las enfermedades que se producen en estas condiciones en los descendientes no tienen carácter hereditario; se trata de fenómenos congénitos pseudohereditarios, que pueden designarse con el nombre de «impregnación del embrión».

2. Inducción del organismo en vías de desarrollo sobre el soma materno, e indirectamente (?) sobre los elementos germinativos de la madre. «Impregnación del organismo materno», «herencia por impregnación» o telegonia.

Se ha atribuído al matrimonio entre **consanguíneos** la aparición, en los descendientes, de estigmas degenerativos y de multitud de vicios de desarrollo, tales como la sordomudez, la polidactilia, etc. La aparición, en una familia, de variaciones o mutaciones desfavorables que se trasmiten hereditariamente y que se acrecientan de generación en generación por causas desconocidas e inevitables, constituye el hecho de la **degeneración** en sentido estricto. Las anormalidades degenerativas consisten, ya en vicios morfológicos, tales como deformaciones del cráneo, implantación irregular de los dientes, prognatismo, polidactilia, etc. (estigmas degenerativos somáticos); ya en anormalidades funcionales variadas, por ejemplo, ceguera congénita, sordomudez, tics, trastornos de la sensibilidad, alteraciones de los reflejos (estigmas degenerativos funcionales); ya, en fin, en anomalías psíquicas de muy variada naturaleza, que corresponden a los llamados estigmas psíquicos degenerativos. El defecto constitucional se traduce en ocasiones por estigmas en la esfera psíquica, al paso que no se descubren defectos graves del desarrollo, como ocurre, p. ej., en los degenerados superiores, entre ellos, en los individuos que se conocen habitualmente con el adjetivo de «excéntricos». Por el contrario, en los casos más graves de degeneración se demuestra, al lado de graves defectos del desarrollo somático y de acentuadas perturbaciones funcionales, un estrechamiento mayor o menor del campo intelectual y de la esfera moral. Esto es lo que ocurre en la imbecilidad, en la que se demuestran profundas lagunas morales y restricción en la esfera de la inteligencia; y en la idiocia, en la que existe un déficit pronunciado o absoluto de la inteligencia y del campo moral.

En contra de lo que se ha sostenido por muchos autores, parece ser que no es posible incriminar a la consanguinidad de los padres, cuando éstos están libres de todo defecto, la aparición de fenómenos degenerativos en la descendencia. Evidentemente, se han señalado muchos casos de esterilidad entre matrimonios consanguíneos, pero tampoco faltan argumentos que demuestren la escasa o nula influencia de la consanguinidad en tal sentido (Bourgeois, Bemmis). La aparición de estigmas degenerativos en los descendientes de consanguíneos tampoco puede atribuirse directamente a la consanguinidad de los padres, y, según Peiper, tampoco está demostrada la influencia perniciosa de la consanguinidad en el desarrollo de psicopatías en los descendientes. Como no es infrecuente que los consanguíneos posean los mismos defectos, aparentes u ocultos, hay más probabilidades de que los descendientes sean víctimas de ellos, en razón de la acumulación hereditaria trasmitida por ambos generadores. Estos hechos se estudian con el nombre de herencia **cumulativa** o convergente. Según lo dicho el apareamiento de consanguíneos sanos no ofrece ningún peligro para la descendencia; pero, según Davenport, los estados degenerativos deben de atribuirse a la conver-

gencia de caracteres recesivos latentes en ambas líneas generadoras.

Tiene gran interés el conocimiento de la herencia **mendeliana** (mendelismo), de cuyos primeros trabajos somos deudores al fraile agustino Gregorio Juan Mendel, y sobre cuyo asunto se han publicado numerosos trabajos por los naturalistas. En el terreno médico ha alcanzado modernamente interés extraordinario el estudio de la herencia mendeliana de ciertas enfermedades.

Según la 1.ª regla de Mendel, los bastardos resultantes del cruce de dos razas poseen, o bien una forma intermedia entre los dos troncos originales, o bien el carácter de uno de los troncos —carácter dominante—, no manifestándose el carácter del otro (carácter recesivo). Cuando se cruza una raza blanca pura constante de *Mirabilis Jalappa* con una raza, también pura, de flores rojas (raza roja), los bastardos son de color rosa, esto es, poseen el carácter intermedio entre el rojo y el blanco. Como los individuos de la raza roja constante provienen de la fusión de dos células sexuales, representamos la raza roja por RR, y por BB los individuos de la raza blanca procedentes de la fusión de los dos elementos sexuales. El bastardo resultante del cruzamiento de las dos razas puras RR y BB se representará por RB o BR, con lo cual se quiere indicar que la forma intermedia del mismo depende de la mezcla de los caracteres de ambos progenitores.

Ocurre en otros casos que los bastardos poseen el carácter de una de las razas cruzadas, el cual se comporta como dominante, al paso que queda como recesivo el carácter de la otra raza. Cuando se cruza una raza de guisantes de flores rojas con otra raza de flores blancas, todos los bastardos poseen flores rojas, lo que se interpreta diciendo que el color rojo es carácter dominante. También se observa un fenómeno análogo cuando se cruzan ratones blancos con ratones grises, en cuyo caso todos los bastardos son de color gris (Guénot); en este caso el color gris es dominante, y el blanco, recesivo.

Según la 2.ª regla de Mendel, en el cruzamiento de los bastardos de la primera generación (véase la regla primera) puede darse una de estas dos eventualidades:

a) En el caso, citado anteriormente, de *Mirabilis Jalappa*, los caracteres de los bastardos de la segunda generación se reparten en la relación $n : 2n : n$, es decir, que 25 por 100 de los bastardos resultantes de este segundo cruzamiento son de color rojo (carácter de un abuelo), 50 por 100 son rosa (carácter intermedio), y el 25 por 100 restante, blanco (carácter del otro abuelo). El 25 por 100 de bastardos rojos está representado por RR, es decir, son homozigóticos; el 25 por 100 de bastardos blancos, también homozigóticos, está representado por BB, y finalmente, el 50 por 100 de los descendientes que poseen carácter intermedio se descompone en un 25 por 100 RB y 25 por 100 BR, es decir, son heterozigóticos.

Raza B × Raza R

Descendencia rosa
(forma intermedia)

| 25 % *(n)* | 25 % *(n)* | 25 % *(n)* | 25 % *(n)* |
|---|---|---|---|
| rojo puros, homozigóticos | rosa, heterozigóticos | rosa, heterozigóticos | blanco puros, homozigóticos |
| R R | R B | B R | B B |

50 % (2*n*) rosa = 25 % R B + 25 % B R.

b) En un segundo caso, cuando en los bastardos de la primera generación predomina el carácter de una de las razas progenitoras (tipo «pisum», de pisum = guisante), el 75 por 100 de los bastardos de la segunda generación posee carácter dominante, y el 25 por 100 carácter recesivo puro, es decir, se hallan en la relación 3 : 1. Del 75 por 100 de guisantes de flores rojas, 25 por 100 son rojo puros, y el 50 por 100 restante son heterozigóticos con carácter rojo puro dominante.

Raza B × Raza R

Descendencia de flores rojas
(el rojo es carácter dominante)

| 25 % | 25 % | 25 % | 25 % |
|---|---|---|---|
| rojo puros, homozigóticos | rojo dominante, heterozigóticos | rojo dominante, heterozigóticos | blanco puro, homozigóticos |
| R R | R B | B R | B B |

75 % de bastardos de flores rojas

25 % de bastardos de flores blancas

Los ratones grises resultantes del cruzamiento de una raza blanca y de una raza gris, darán, por lo tanto, 25 por 100 de bastardos de pelaje blanco puro (recesivo) y 75 por 100 de pelaje gris. De los bastardos grises, 25 por 100 son gris puro homozigóticos, y 50 por 100 son heterozigóticos con dominancia del carácter gris.

En el esquema siguiente consta el resultado del cruzamiento de dos razas puras tipo «pisum» y de los bastardos resultantes de este cruzamiento:

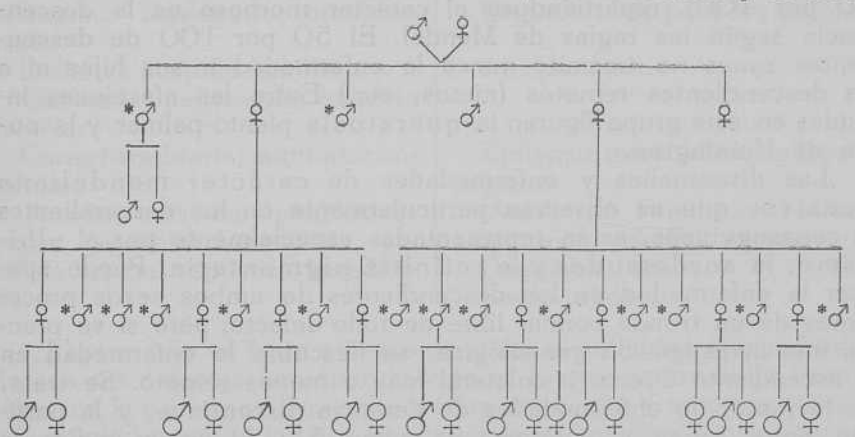
| R R × B B | | | | R B × R B | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| R B | R B | R B | R B | R R | R B | B R | B B |
| Todos rojos, heterozigóticos. 100 % | | | | 25 % rojo puros + 50 % rojo dominantes (heterozigóticos) | | | 25 % blanco puros |

| R B × R R | | | | R B × B B | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| R R | R R | B R | B R | R B | R B | B B | B B |
| Todos rojos. 50 % r. homozigóticos, puros. 50 % rojo dominantes, heterozigóticos | | | | 50 % rojo dominantes, heterozigóticos. 50 % blanco puros, homozigóticos | | | |

El tipo de letra grueso indica siempre el carácter dominante.

Según la 3.ª regla de Mendel, la partición de los caracteres en la descendencia (véase la segunda regla o «regla de partición») se realiza, cuando se trata de varios caracteres, con entera independencia unos de otros. Las excepciones aparentes a esta regla se interpretan en el sentido de que algunos caracteres considerados como simples, son, en realidad, debidos a varios factores que pasan independientemente unos de otros a la descendencia, pero ajustándose a la regla mendeliana de partición. De experimentos practicados en ratas, se deduce que la variedad del pelaje del animal depende de los siguientes factores: del factor que determina el color del pelaje (negro, gris, etc.); del factor que determina el tono moteado o uniforme; y en fin, de un tercer factor que permite la manifestación de los precedentes.

Determinadas enfermedades y variaciones hereditarias tienen carácter dominante. Tal ocurre con el daltonismo (ceguera para los colores rojo y verde), con la hemeralopia o ceguera nocturna, con ciertas formas de ptosis y de ectopia del cristalino, con la catarata presenil, con la braquidactilia, con ciertas formas de diabetes insípida y con multitud de afecciones tegumentarias (queratosis palmar y plantar, xantoma, hipotricosis familiar congénita, telengiectasias múltiples). En el campo de las enfermedades mentales se observa a veces un tipo hereditario mendeliano (Reiss). Debe señalarse, no obstante, que en ciertos casos las variaciones y enfermedades de carácter hereditario se trasmiten hereditariamente a los descendientes del mismo sexo, respetando los del sexo contrario. Figuran entre éstas, las **afecciones matriarcales**, cuya particularidad consiste en que se extinguen en la línea masculina, y en que algunas de ellas respetan a los descendientes del sexo femenino. La hemofilia, el daltonismo y la neuri-



Caso de herencia en una familia de hemofílicos, según Lossen.
Los individuos afectos están señalados con *

tis óptica hereditaria figuran en este grupo. En lo tocante a la hemofilia, la enfermedad se trasmite casi exclusivamente por las mujeres, en tal forma que las mujeres descendientes de hemofílicos

trasmitirán la enfermedad a sus descendientes varones, aun cuando ellas no hayan presentado ningún accidente; en cambio, los individuos hemofílicos del sexo masculino no trasmiten generalmente la enfermedad a su descendencia, a condición de que la mujer esté libre de la enfermedad y de que ésta no figure en su ascendencia. Por tanto, son las hermanas o las hijas de hemofílicos quienes trasmitirán la enfermedad a sus descendientes, aun en el caso de que ellas no hayan experimentado accidente alguno. En la descendencia de estas mujeres, los varones pueden estar afectados de hemofilia en la proporción del 50 %, al paso que quedará indemne la descendencia femenina, la cual podrá trasmitir a su vez la enfermedad a los descendientes varones en la misma proporción que en la generación antecedente.

Al lado de los hechos de herencia matriarcal limitada a los varones, deben mencionarse los casos de herencia matriarcal contínua, entre los que figuran, entre otros, la ceguera para los colores. Tanto en este caso como en el anterior, la descendencia de los varones afectos queda siempre indemne, y únicamente son susceptibles de padecer la enfermedad los descendientes originarios del tronco común por vía femenina; pero, en contra de lo que ocurre con la herencia matriarcal limitada a los varones, en la herencia matriarcal contínua las mujeres están a su vez afectas, y la herencia se perpetúa siguiendo la línea femenina, esto es, de madres a hijas, continuándose solamente por las hijas y extinguiéndose en la descendencia de los hijos.

En otros casos se trata de enfermedades hereditarias de carácter dominante, pero que se trasmiten sin discontinuidad de padres a hijos. De la unión de individuos afectos con sujetos sanos nacen hijos enfermos, en una proporción próximamente igual (50 por 100), repartiéndose el carácter morboso en la descendencia según las reglas de Mendel. El 50 por 100 de descendientes sanos no trasmite nunca la enfermedad a sus hijos ni a sus descendientes remotos (nietos, etc.) Entre las afecciones incluídas en este grupo figuran la queratosis planto-palmar y la corea de Huntington.

Las disnomalías y enfermedades de carácter mendeliano recesivo, que se observan particularmente en los descendientes de consanguíneos, están representadas especialmente por el albinismo, la sordomudez y la retinitis pigmentaria. Puede aparecer la enfermedad en los descendientes de ambos sexos procedentes de un tronco común libre de todo defecto; pero si se practica una investigación genealógica, se descubre la enfermedad en un ascendiente directo o colateral más o menos remoto. Se trata, por lo tanto, de enfermedades de herencia discontínua, y la partición entre sanos y enfermos es como 3 : 1, según indica la 2.ª regla mendeliana expuesta más arriba. También figura en este grupo la alcaptonuria, una enfermedad de la nutrición caracterizada por la eliminación de ácido homogentisínico por la orina, y que, desde el punto de vista de la herencia, se comporta como un carácter mendeliano recesivo.

Tiende a admitirse por algunos que las enfermedades hereditarias de carácter dominante están relacionadas con la existencia de ciertos factores, representados verosímilmente por substancias químicas especiales capaces de provocar la afección. Por el contrario, los estados morbosos de carácter mendeliano recesivo se atribuyen a la falta de productos químicos especiales; así, la alcaptonuria parece estar relacionada con la falta de un fermento capaz de destruir el ácido homogentisínico; y el albinismo, con el déficit de una substancia (enzima?) necesaria para la formación del pigmento melánico. Para explicar algunos hechos, entre los que podemos contar, desde luego, determinados hechos patológicos, parte Bateson de la hipótesis de que las variaciones se deberían en casos especiales a la desaparición de ciertos factores inhibitorios o «epistáticos», que, por el hecho de su desaparición, permitirían la manifestación de caracteres ocultos.

En el siguiente cuadro, tomado de H. Günther, constan algunas de las disnomalías y enfermedades que se heredan según el tipo mendeliano dominante o recesivo:

| Herencia dominante | Herencia recesiva |
|---|---|
| Poli-, braqui- y clinodactilia; exostosis múltiples cartilaginosa. | Acondroplasia? Luxación congénita de la cadera. |
| Efélides; hipotriquia; hiperqueratosis. | Albinismo; xeroderma pigmentosum; epidermolisis bullosa distrófica. |
| Neurofibromatosis. | |
| Miopia; hemeralopia. | Retinitis pigmentaria. |
| Catarata congénita; glaucoma; nistagmus hereditario; otoesclerosis. | Ceguera total para los colores. |
| Diabetes insípida familiar. | Alcaptonuria. |
| Cistinuria; pentosuria; ictericia familiar. | |
| Corea hereditaria; miotonia congénita. | Epilepsia mioclónica; epilepsia; jaqueca. |
| Atrofia muscular progresiva; ataxia cerebelar hereditaria; parálisis espinal espástica hereditaria, etc. | Ataxia de Friedreich; idiocia amaurótica; parálisis agitante. |
| | Demencia precoz. |
| | Sordo-mudez. |

Al paso que en buen número de casos el individuo viene al mundo con sus defectos hereditarios (esto es lo que ocurre en la hemofilia, en la polidactilia, en la polimastia, etc.), en otros casos la enfermedad hereditaria hace su aparición en una época más o menos avanzada de la existencia, generalmente alrededor de aquella época en que hizo su aparición en los ascendientes. En este caso el nuevo ser, al venir al mundo, se halla completamente libre de todo defecto aparente; mas si el individuo no sucumbe a una enfermedad intercurrente cualesquiera, se verá aparecer, andando el tiempo, y a veces

en edades bastante avanzadas, el correspondiente defecto hereditario. Por lo tanto, se trata aquí de enfermedades hereditarias de aparición tardía, como ocurre con la parálisis muscular pseudohipertrófica y con otras afecciones del sistema nervioso que también poseen carácter familiar, entre ellas, la heredoataxia y la atrofia esencial hereditaria del nervio óptico.

Según lo dicho, en las enfermedades que se trasmiten de modo contínuo a la manera de un carácter mendeliano dominante, la descendencia está afecta justamente en la mitad de los casos, o sea, en el 50 por 100; en cambio, en las enfermedades de tipo mendeliano recesivo la repartición se hace con arreglo a las leyes de Mendel, es decir, que el 25 por 100 de los descendientes son enfermos, otro 25 son normales, y el 50 por 100 son enfermos latentes, capaces, por tanto, de trasmitir la enfermedad a su descendencia. Sin embargo, hay ciertos factores perturbadores que hacen que, a primera vista, algunas enfermedades familiares no se distribuyan con arreglo a las leyes formuladas por Mendel. Esto es precisamente lo que ocurre con las enfermedades matriarcales de que se hizo mención más arriba; pero cuando se tienen en cuenta aquellas influencias perturbadoras, entonces se comprueba que tales enfermedades siguen las reglas mendelianas. En el grupo de las enfermedades matriarcales se distinguen dos tipos: 1. Tipo matriarcal discontínuo limitado a los varones, en el que sólo enferman los individuos del sexo masculino, y la enfermedad se trasmite exclusivamente por vía femenina, como es el caso en la hemofilia; y 2. Tipo matriarcal contínuo, en el que la enfermedad no se trasmite por filiación masculina, sino por vía matriarcal, pero que no respeta a los individuos del sexo femenino, como ocurre con el daltonismo. Por tanto, para obtener en el primer caso la cifra de repartición de 50 por 100 de los caracteres mendelianos dominantes, deberá hacerse el cálculo, no sobre la descendencia total (machos y hembras) del sujeto enfermo, sino sólo sobre la descendencia masculina; mientras que en el segundo caso deberá hacerse sobre la descendencia total, de tal suerte que la enfermedad no difiere de los caracteres mendelianos dominantes más que por el hecho de no trasmitirse a la descendencia de los varones. Entre estos dos tipos se describe un tipo de tránsito intermedio, en el cual la enfermedad sólo se trasmite, como en los casos anteriores, por vía femenina, pero que unas veces respeta a las hembras, otras se reparte por igual en la descendencia de ambos sexos, y otras veces, en fin, afecta a un número muy limitado de mujeres. Como ejemplo de este tipo intermedio se señala el daltonismo.

Otra de las influencias perturbadoras a que aludíamos hace un momento, ha sido señalada ya al exponer la tercera regla de Mendel. Hay que considerar, en efecto, que algunos caracteres resultan de la integración de dos o más factores que pueden trasmitirse independientemente a la descendencia. Como para que el carácter dominante pluriunitario se distribuya en los descendientes con arreglo a la ley de la partición se precisa la trasmisión de todos los factores que lo integran, así nos explicamos que en muchas enfermedades familiares no se descubra la proporcionalidad numérica establecida por Mendel.

Algunos autores consideran que la ley formulada por Galton acerca de la proporción en que entran en un individuo los caracteres ancestrales, no es más que una forma de enunciar los mismos hechos mendelianos, cuya expresión quedó formulada en las reglas anteriores. Según Galton, los caracteres de un individuo provendrían $^1/_2$ de los ascendientes de la primera generación, es decir, de los padres; $^1/_4$ de la segunda generación; $^1/_8$ de la tercera, y así sucesivamente. Por tanto, un ascendiente de la generación $N$ contribuye a la individualidad conforme a esta fórmula general:

$$X=\frac{1}{2^{2n}}$$

De acuerdo con esta ley de la herencia ancestral de Galton, la serie que expresa la influencia de los ascendientes en la constitución del individuo es esta:

$$\frac{1}{2}=0{,}5,\ \frac{1}{4}=0{,}250,\ \frac{1}{8}=0{,}125,\ \frac{1}{16}=0{,}0625,\ \text{etc.};$$

pero Pearson ha introducido una corrección a estos datos, señalando que la in-

fluencia de las generaciones decrece más de prisa a partir de la cuarta generación, de tal manera que cada vez resulta proporcionalmente más atenuada la influencia de las generaciones más remotas.

Las **infecciones** adquiridas por el organismo en vías de desarrollo no entran, según lo dicho, en la categoría de enfermedades hereditarias. Durante el embarazo, los gérmenes productores de estados infecciosos de la madre pueden pasar a través de la placenta y determinar, en consecuencia, la infección del embrión o del feto; esto es precisamente lo que puede ocurrir con el agente de la sífilis, con el bacilo tuberculoso y con los virus de la roseola y de la viruela, entre otros. Se trata en estos casos de una forma especial de contagio, que se designa con el nombre de heredo-contagio fetal o de herencia uterina, pero que, según se comprende, no tiene nada que ver con los fenómenos hereditarios en sentido estricto. Conforme se ha dicho en páginas anteriores, la llamada «herencia concepcional» en las infecciones corresponde a los casos de «infección del germen»; sin embargo, esta forma de trasmisión de los estados infecciosos debe de ser sumamente rara en comparación con el contagio fetal, y, en verdad, no hay por el momento prueba alguna que demuestre la realidad de esta forma de trasmisión en Patología humana. Unicamente es demostrativo en este sentido el hecho, descubierto por Pasteur, de que en la enfermedad pebrina de los gusanos de seda, los huevos contienen el germen infeccioso, y que de estos huevos infectados nacen gusanos contaminados, de los que derivan crisálidas y mariposas enfermas.

Carecen de valor los argumentos aducidos para demostrar la pretendida trasmisión hereditaria de la tuberculosis por vía paterna. Se observa a veces que los hijos de padre tuberculoso y madre sana sucumben en edad temprana víctimas de la tuberculosis, al paso que los descendientes de la mujer en cuestión y de un hombre vigoroso se crían robustos, libres, por tanto, de toda infección tuberculosa. Hechos parecidos se han observado en la infección tuberculosa experimental de los animales, en cuyo caso puede ocurrir que los cachorros de padres tuberculizados y hembras sanas sucumban generalmente en edad temprana y mueran algunos de ellos víctimas de la infección tuberculosa; pero, de todas suertes, falta todavía por demostrar que se trata en tales casos de una infección del elemento germinal masculino, y no de una infección adquirida con posterioridad por la descendencia. La presencia de bacilos tuberculosos en el esperma de los animales y del hombre afectos de tuberculosis genital y de otras formas de tuberculosis sin lesiones del aparato de la generación (Gaertner, Fiore Spano), así como la demostración de bacterias tuberculígenas en las células ovulares de algunos animales (M. Koch, Rabinowitsch), no demuestran en forma segura la posibilidad de la trasmisión de la tuberculosis mediante infección de las células germinativas. De todas suertes, es un hecho al abrigo de toda crítica que, en casos aislados, se puede demostrar la existencia de tuberculosis congénita relacionada con la infección del embrión o del feto por bacterias procedentes casi siempre de la madre tuberculosa. También puede ocurrir que los fetos procedentes de hembras tuber-

culosas contengan bacilos tuberculosos, o el virus filtrable de este germen, a pesar de no presentar ninguna lesión y de ofrecer el aspecto de la más completa sanidad.

El hecho de que los descendientes de tuberculosos sean víctimas con harta frecuencia de la infección tuberculosa, debe de atribuirse en gran parte a la multiplicación de los riesgos de contagio, relacionados, sobre todo, con la íntima convivencia de los miembros de una misma familia, riesgos exagerados todavía por las deficientes condiciones higiénicas en que viven. Por lo tanto, la frecuencia de la tuberculosis en la descendencia de estos enfermos no es imputable tanto a la infección embrionaria y fetal, como al contagio que sobreviene frecuentemente en la edad infantil y que está favorecido por la convivencia con individuos enfermos. En apoyo de esta proposición habla el hecho, repetidamente comprobado, de que la reacción tuberculínica en los niños es tanto más frecuente cuanto mayor es la edad de los sujetos examinados, de tal manera que en tanto la frecuencia de la reacción tuberculínica es sólo de 2 por 100 durante el primer año de la vida, alcanza la cifra de 95 por 100 cuando se practica el examen en jovencitos de 11 a 14 años aparentemente sanos.

En 100 niños aparentemente sanos pertenecientes a la población pobre de Viena, Hamburger ha visto que reaccionaban a la tuberculina: en el primer año de la vida, 2 %; en el segundo, 10 %; entre el tercero y el cuarto, 25 %; entre los 5 y 6 años, 50 %; entre los 7 y 10, 75 %; entre los niños de 11 a 14 años se obtiene el 95 % de reacciones positivas. Los niños de pecho de menos de seis meses casi no dan ninguna reacción, y tampoco la dan los recién nacidos de padres tuberculosos (Schreiber). Prueban estos datos que el incremento del número de reacciones positivas en relación con la edad, depende seguramente de la contaminación de los niños, gracias a la difusión de los gérmenes en el medio social en que viven. Debemos recordar también que, según lo dicho en páginas anteriores, las poblaciones rurales más castigadas por la tuberculosis son precisamente aquellas que tienen más relaciones con los grandes focos urbanos de infección.

Lo más común es que los padres tuberculosos engendren hijos enclenques y miserables, que, con frecuencia, serán víctimas más adelante de infección tuberculosa activa, a pesar de vivir en unas condiciones de vida en que otros sujetos robustos no correrían riesgo alguno en este sentido. Parece tratarse entonces de que los venenos tuberculosos que impregnan los plasmas de los progenitores modifican las condiciones de los correspondientes elementos germinativos, o bien los propios tejidos embrionarios o fetales, en el caso de que esté enferma la madre. Sin embargo, parece ser que la descendencia de individuos tuberculosos no es obligatoriamente hipersensible a la infección de este nombre, pues a veces se comprueba en ella cierto grado de inmunidad (M. Ring).

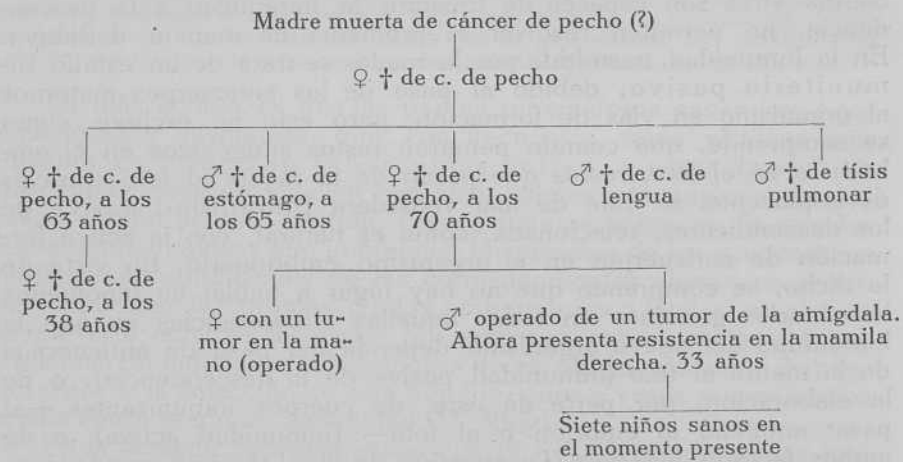
En la llamada impropiamente sífilis hereditaria —cuyas manifestaciones pueden aparecer en el momento del nacimiento o algunas semanas o meses después, o en fin, al cabo de varios años, en la sífilis hereditaria tardía— se trata seguramente de una infección dependiente del paso del agente infeccioso de la madre al feto (heredo-contagio intrauterino), y en menor número de casos, de una infección específica de los elementos germinativos. Los autores que admiten la infección del germen masculino (Parker, Diday) aducen en

defensa de su criterio el hecho de que los hijos de un sifilítico y de una mujer sana pueden ser sifilíticos, en tanto la madre continúa sana. Según la ley de Baumés-Colles, la madre que ha engendrado un niño sifilítico y que está aparentemente indemne, queda inmunizada contra la infección y podrá, por tanto, lactar a su hijo sifilítico sin riesgo alguno. No obstante, apropósito de la pretendida ley de Colles, se ha visto que la madre, al parecer indemne, puede engendrar niños sifilíticos en un segundo matrimonio con un sujeto completamente sano (Balzer), lo que demuestra que la madre ha sido contaminada y que está afecta de sífilis latente, como lo demuestra, por lo demás, el resultado positivo de la reacción de Wassermann. Según la ley de Profeta, a la que también se han señalado excepciones, el niño aparentemente sano, nacido de madre sifilítica, no puede ser contaminado por ésta; sin embargo, según Bobrie, estos niños, aparentemente indemnes, son sifilíticos latentes.

La **inmunidad** natural de las especies se trasmite hereditariamente. Por lo que respecta a la trasmisión hereditaria de la inmunidad adquirida, Ehrlich ha demostrado que las hembras inmunizadas contra la ricina y la abrina trasmiten la inmunidad a sus descendientes, al paso que no se observa semejante fenómeno cuando se inmuniza activamente al macho. Según esto, los machos hipervacunados contra las toxinas vegetales, al igual que los vacunados contra diferentes bacterias, no son capaces de trasmitir su inmunidad a la descendencia; pero los resultados contradictorios obtenidos por otros investigadores (Tizzoni), que han realizado la observación de que los conejos machos vacunados contra ciertos virus son capaces de trasmitir la inmunidad a la descendencia, no permiten resolver el problema de manera definitiva. En la inmunidad trasmitida por la madre se trata de un estado inmunitario pasivo, debido al paso de los anticuerpos maternos al organismo en vías de formación; pero esto no excluye, como se comprende, que cuando penetran restos antigénicos en el embrión o en el feto, restos que pasan de la madre al feto a través de la placenta, se trate de una verdadera inmunidad activa de los descendientes, relacionada, como es natural, con la activa formación de anticuerpos en el organismo embrionario. En vista de lo dicho, se comprende que no hay lugar a hablar de fenómenos hereditarios genuínos en todas aquellas circunstancias en que la inmunidad del nuevo organismo dependa del paso de anticuerpos de la madre al feto (inmunidad pasiva de la descendencia), o de la elaboración, por parte de éste, de cuerpos inmunizantes —al pasar antígeno al embrión o al feto— (inmunidad activa), o de ambos factores a la vez. La cuestión de si el huevo puede contener antitoxinas procedentes de la madre, ha sido resuelta afirmativamente por Dzierzgowsky; pero todavía no sabemos si la propia célula ovular es capaz de formar cuerpos inmunizantes bajo el estímulo de los antígenos que han penetrado en el organismo; o en otros términos, ignoramos si se forman en los propios elementos germinales receptores específicos trasmisibles a todas las células que derivan de ellos.

El **estado anafiláctico** puede trasmitirse por vía materna (Rosenau y Anderson), y también por vía paterna (Schenk). Scaffidi ha demostrado que la hembra del conejillo de Indias sensibilizada antes de todo indicio de preñez, trasmite la hipersensibilidad a la descendencia, y que ocurre lo propio cuando se sensibiliza el animal en el curso del embarazo. Según Scaffidi, se trataría en este último caso de una forma de anafilaxia activa de los descendientes, debida a que los tejidos fetales producen el anticuerpo anafiláctico bajo la acción del antígeno inyectado a la madre y que pasa a través de la placenta; en cambio, en el primer caso se trataría de una forma de anafilaxia pasiva, relacionada con el paso, al organismo fetal, de los anticuerpos anafilácticos producidos por el organismo materno.

En lo tocante al papel de la herencia en la etiología del **cáncer**, son muy contradictorias las opiniones. Algunos autores conceden papel muy importante al factor hereditario, y es, por lo demás, evidente que existen «familias de cancerosos», muchos de cuyos miembros sucumben a la enfermedad. El caso referido por Broca —mujer muerta de cáncer de mama; cuatro hijas cancerosas y 18 descendientes de éstas muertos también de cáncer—; y el publicado recientemente por Peiser, hablan en favor de la intervención de factores hereditarios en la etiología de las neoplasias malignas. Muy instructiva en este sentido es también la observación de Rüder, referente a una familia cuyos siete hijos varones padecieron epiteliomas cutáneos, al paso que quedaron indemnes sus cinco hermanas.




Koenig sostiene, sin embargo, que la proporción de cancerosos no es mayor en la parentela de los individuos afectos de cáncer, que en la de sujetos sanos o en la de enfermos que padecen una enfermedad quirúrgica cualesquiera. En opinión de algunos autores, la herencia tendría un papel más importante en la etiología de los carcinomas localizados en determinadas vísceras, v. gr., en el estómago, en la matriz y en la mama, y menos, en la etiología de las neoplasias de

otra localización, por ejemplo, en los tumores de la lengua y de los labios. Las investigaciones de Bashford acerca del papel de la herencia en la aparición del cáncer de los ratones, no han suministrado prueba alguna en su favor.

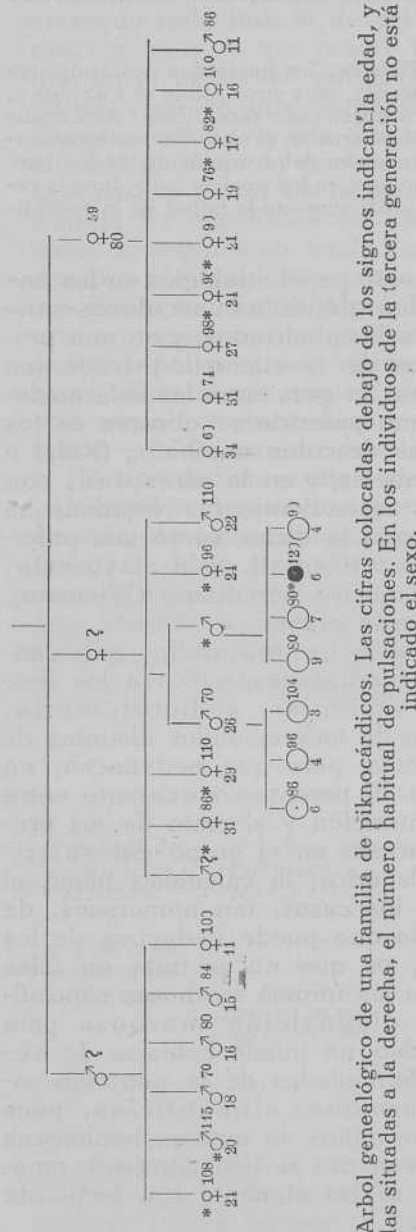
Según los recientes trabajos de Loeb y Fleisher, los bastardos descendientes del cruzamiento de una raza americana de ratones, muy susceptible al sarcoma, con una raza europea, muy poco receptible, resultan poco receptibles. Aun cuando Loeb y Fleisher no han obtenido resultados claros en el curso de las experiencias que han realizado con los animales procedentes del cruzamiento de los bastardos y la raza troncular, creen, sin embargo, que en los nuevos individuos la receptividad para el crecimiento del tumor es próximamente la mitad de la receptividad de los padres.

La herencia juega también importante papel etiológico en las **enfermedades de la nutrición y de las glándulas vasculares-sanguíneas.** En el 50 % de los gotosos hospitalizados, y en una proporción algo mayor en los enfermos de la clientela privada (en el 75 %), Garrod ha podido encontrar la gota entre las enfermedades de los ascendientes. Un fenómeno parecido se observa en los diabéticos, en cuya ascendencia se descubre un 23 % (Külz) o 26,7 % (Cantani) de enfermos de diabetes; y en la obesidad, con una cifra de 70 % de obesos en los ascendientes (v. Noorden). La alcaptonuria, que se comporta, según lo dicho, como una enfermedad de carácter hereditario recesivo (Garrod), y la cistinuria, que ofrece frecuentemente carácter familiar y hereditario (Wiemann, Abderhalden), figuran asimismo en este grupo.

Al lado de la herencia similar u homeomorfa, que consiste en la trasmisión de la forma morbosa específica a los descendientes, se habla de herencia disimilar, s. heteromorfa, cuando los descendientes son afectos de enfermedades distintas de las que han padecido los progenitores, pero que pertenecen, no obstante, al mismo grupo patológico. El parentesco existente entre las enfermedades ya citadas de la nutrición y el resto de los procesos incluídos por los autores franceses en el grupo del «artritismo», en el que figuran la litiasis úrica, la calculosis biliar, el reumatismo crónico, etc., explicaría los casos, tan numerosos, de herencia disimilar. Sin embargo, lo que puede deducirse de los hechos observados en este terreno, es que no se trata en tales casos de la trasmisión hereditaria de las formas morbosas específicas, sino de la trasmisión de una disposición morbosa para un grupo de enfermedades. En cambio, no puede hablarse de herencia propiamente dicha en enfermedades de la nutrición caracterizadas por la deficiencia de hormones alimenticios, pues aún cuando es cierto, p. ej., que los niños de madres beribéricas caen enfermos de beriberi, esto sólo ocurre si los niños son amamantados por su madre, pero no si se les alimenta con leche de mujeres sanas o con leche de vaca.

Por lo que atañe al influjo de la herencia en las enfermedades de las glándulas de secreción interna, debe hacerse observar que lo que se hereda no es tanto la predisposición a una enfermedad determinada, como un estado de fragilidad de todo el

sistema endocrino, que se manifiesta en los descendientes por disturbios de diferentes glándulas (Marañón). Así y todo, determinadas enfermedades de las glándulas hormónicas adoptan en ocasiones carácter familiar, como ocurre con la enfermedad de Basedow, con el eunuquismo y con la acromegalia. El árbol genealógico adjunto pertenece a una familia en la que muchos de sus miembros están afectos de taquicardia permanente, encontrándose entre ellos algunos basedowianos.



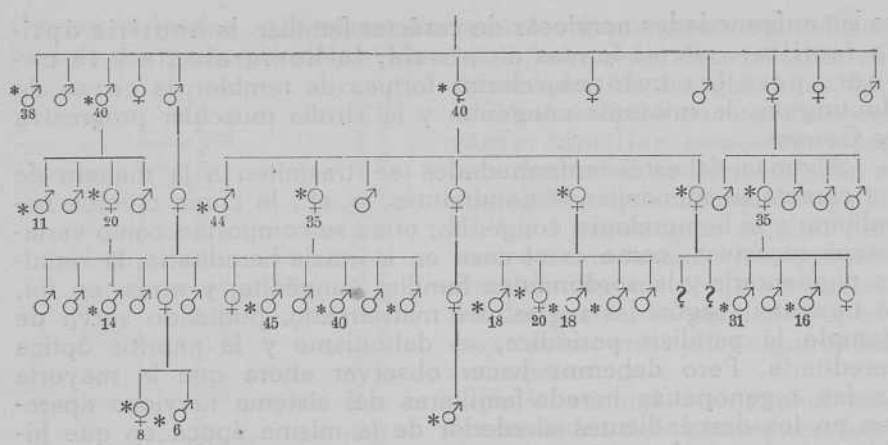
Arbol genealógico de una familia de piknocárdicos. Las cifras colocadas debajo de los signos indican la edad, y las situadas a la derecha, el número habitual de pulsaciones. En los individuos de la tercera generación no está indicado el sexo.

En la etiología de muchas **enfermedades del sistema nervioso** intervienen en gran escala factores hereditarios. En la epilepsia y en la histeria se trata con mucha frecuencia de herencia disimilar o de transformación, y, en otros casos, de herencia similar o directa. Entre las enfermedades nerviosas de carácter familiar, que se reconocen porque atacan ordinariamente a numerosos individuos de la misma familia y porque adoptan igual forma y evolución en todos los miembros comprometidos, figuran, en primer término, la ataxia hereditaria de Friedreich, la heredoataxia cerebelosa de Marie, ciertas formas de parálisis bulbar progresiva, la paraplegia familiar espástica de Strümpell y ciertas formas de diplegia cerebral (Freund). En todos estos casos se trata de alteraciones del plasma germinativo, que se ponen de relieve a consecuencia de los progresos del desarrollo, e independiente de toda acción patógena extrínseca. Por lo tanto, debe admitirse que el individuo viene al mundo con una fragilidad particular de ciertos sistemas sensitivos o motores de los centros nerviosos, que se manifestará en una época determinada de la vida por característicos trastornos funcionales. Esto ocurre bajo la influencia de causas nocivas insignificantes, o bien sin causa exterior ostensible. También entran en el grupo

de las enfermedades nerviosas de carácter familiar, la neuritis óptica familiar, ciertas formas de ptosis, la hemeralopia y la ceguera para los colores, ciertas formas de temblor, la corea de Huntington, la miotonia congénita y la atrofia muscular progresiva de Gowers.

Algunas de estas enfermedades se trasmiten a la manera de los caracteres mendelianos dominantes, p. ej., la corea crónica hereditaria y la hemeralopia congénita; otras se comportan como variaciones recesivas, como es el caso en la ataxia hereditaria, la retinitis pigmentaria y la sordomudez familiar congénita; y otras, en fin, se trasmiten según las reglas del matriarcado, pudiendo servir de ejemplo la parálisis periódica, el daltonismo y la neuritis óptica hereditaria. Pero debemos hacer observar ahora que la mayoría de las organopatías heredo-familiares del sistema nervioso aparecen en los descendientes alrededor de la misma época en que hicieron su aparición en los ascendientes. Se trata, por lo tanto, de un tipo de **herencia homocrona.** Cierto que aún en los casos más típicos, es decir, en aquellos casos en que la enfermedad acostumbra a aparecer en una misma edad en todos los hermanos, puede ocurrir que se adelante en alguno de ellos, a causa de influencias exógenas definidas, de intoxicaciones o infecciones (Tooth), o de estados de debilidad congénita de los centros o de las vías nerviosas que han de enfermar más tarde; pero lo más curioso es que, en otros casos, la aparición de estas enfermedades heredo-familiares se realiza con arreglo a un tipo heterocrono progresivamente anteponente. Esto es lo que se ha observado en la heredoataxia (Brown) y en la atrofia miopática progresiva, entre otras enfermedades. Al examinar entonces el árbol genealógico de una de estas familias, se observa que la enfermedad va apareciendo cada vez en edades más tempranas, es decir, que si en la primera generación aparece la dolencia a los cuarenta años, en la segunda aparece ya a los treinta o treinta y cinco, y a los quince o veinte en la tercera generación. Además, coincidiendo con esta aparición cada vez más precoz de la enfermedad, se observa a veces, según hace notar Newmark, que a cada generación se acrecienta la gravedad del padecimiento.

Por lo que respecta a la intervención de la herencia en la etiología de las enfermedades mentales, es incuestionable que se trata muchas veces de «herencia de transformación», de tal manera que los descendientes no heredan precisamente la misma forma morbosa de sus antepasados, sino una disposición general que conduce al polimorfismo de las afecciones en la misma familia. Según demuestran las investigaciones estadísticas de Diem, la tara hereditaria total no difiere mucho cuando se compulsan los individuos sanos y enfermos, siendo la relación de 66,9 % y 77 %, respectivamente; pero, en cambio, los individuos enfermos están mucho más cargados en línea directa, esto es, por línea paterna (18,2 %, contra 2,2 % los sanos) y también por línea colateral (hermanos, 9,3 %, contra 1 %), y menos cargados por línea indirecta y átavica.



Genealogía de una familia de heredoatáxicos, según Sanger-Brown

Los individuos señalados con un * indican los sujetos enfermos, y las cifras, la edad a que apareció la enfermedad. Los signos ? indican sujeto sano de sexo desconocido.

La herencia juega cierto papel en la aparición de otras enfermedades diferentes de las señaladas hasta ahora. Por lo que respecta a las enfermedades del aparato digestivo, se ha señalado el carácter hereditario de la úlcera del estómago (Plitek), de la aquilia gástrica congénita y de la ptosis gastroentérica. También se han descrito como enfermedades familiares ciertas formas de colemia (Gilbert) y de cirriosis biliar congénita, así como algunos tipos de ictericia hemolítica, sobre todo, el tipo descrito por Minkowski, por más que en este último caso se trate más bien de una enfermedad de la sangre. En tre éstas, debemos mencionar, además de la hemofilia, ya señalada como tipo de enfermedades matriarcales, la hemoglobinuria familiar y ciertas formas de eosinofilia (Klinkert) y de policitemia familiar (Engelking), relacionadas verosímilmente con alteraciones de las secreciones internas.

En lo tocante a la **herencia de los grupos sanguíneos** (pg. 225), adviértase que el carácter A es dominante, y el O, recesivo. En la descendencia de A × O se repartirán los caracteres hereditarios en la siguiente forma:

AA 25 — AO 25 — OA, 25 — 00,25 por 100.

Teniendo en cuenta que el carácter A (aglutinógeno A) puede perderse de padres a hijos, resultan posibles las combinaciones siguientes:

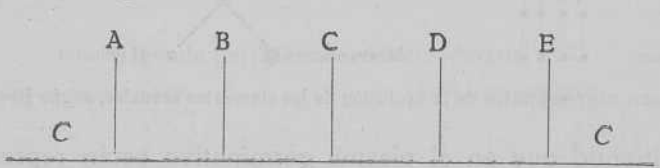
O × O = O
O × A = O A
O × B = O B
O × AB = A B
A × A = A O

A × B = A B O
A × AB = A B AB
B × B = B O
B × AB = A B AB
AB × AB = A B AB

Finalmente, deben citarse en este momento ciertos tipos de albuminuria, de poliuria y de debilidad renal congénita y familiar, y, por parte del aparato circulatorio, el pulso lento precoz y la taquicardia familiar. En lo tocante a la influencia de las afecciones crónicas del aparato respiratorio de los padres sobre los descendientes, se ha hecho notar que éstos vienen al mundo con una mayor susceptibilidad para padecer afecciones broncopulmonares (asma, enfisema juvenil, bronquitis de repetición, bronquitis crónica).

Para concluir, debemos consagrar unas cuantas líneas al estudio de las **bases citológicas de la herencia.**

La cromatina de las células germinales representa la base física de la herencia (O. Hertwig, Weissmann), y, según la teoría de la continuidad del plasma germinativo, defendida por Weissmann, los elementos germinativos no derivan del soma, sino de las células germinales de los ascendientes, en tal forma que el cuerpo del individuo, esto es, el soma, puede considerarse como un producto, como una excreción del plasma germinativo, y no a la inversa (Gruber). En el esquema siguiente, las líneas verticales A, B, C, D y E representan cinco generaciones sucesivas, y la línea contínua *CC* el plasma germinativo, que forma un nexo a través de todas las generaciones.

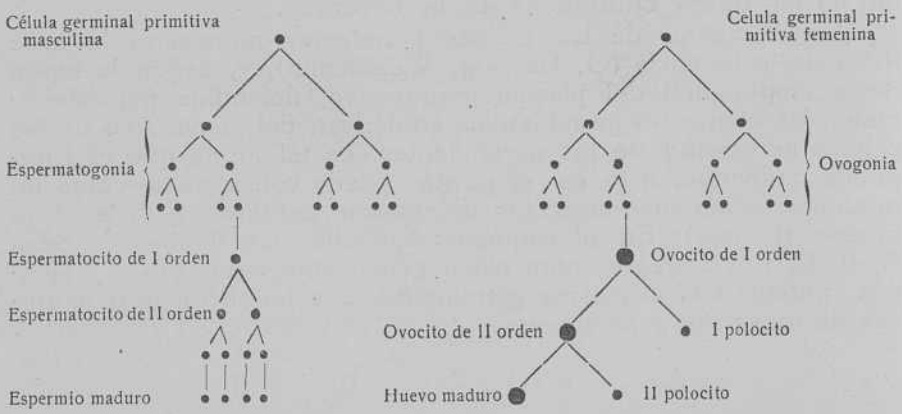



Durante la fase de maduración de los elementos germinales, éstos sufren un proceso de reducción, gracias al cual cada uno se desprende de una parte de su cromatina, y por tanto, de cierto número de unidades hereditarias. A partir de la célula germinal primitiva se originan los elementos sexuales maduros en la siguiente forma:

Del elemento macho se forman las espermatogonias, de las que derivan los espermatocitos de 1.° y de 2.° orden, y de éstos derivan a su vez las espermátidas, que se transforman en espermios maduros y aptos para la fecundación. Por otra parte, a partir de la célula germinal primitiva femenina se originan las ovogonias, que se transforman en ovocitos de 1.er orden; el ovocito de 1.er orden se transforma en ovocito de 2.° orden por expulsión del corpúsculo polar (1.er polocito), y el ovocito así formado se transforma en huevo maduro, apto para ser fecundado, por expulsión de un segundo polocito. En tanto los glóbulos polares procedentes de la reducción de la célula sexual femenina se destruyen (cuerpos abortivos), los que derivan de los espermatocitos se transforman en espermios maduros.

Al paso que de los espermatocitos se originan cuatro espermios maduros, de

los ovocitos no se origina más que un solo óvulo maduro, pues los corpúsculos polares representan formaciones abortivas que terminan por sucumbir. La mitosis productora del primer corpúsculo polar (I polocito) tiene el carácter de una «partición igualitaria» (Æquationsteilung), y la formación del segundo corpúsculo polar, la significación de una «partición reductriz» (Reduktionsteilung). Gracias al proceso reductor no se duplica la cantidad de cromatina contenida en el núcleo resultante de la fusión de los elementos sexuales, como ocurriría necesariamente si a la amphimixis no precediese la reducción del número de cromosomas; pero, además de esto, la reducción trae como consecuencia una selección de los cromosomas de los antepasados, lo que permite, según se comprende, el progreso de la especie. En algunos animales, el proceso de reducción se limita a la formación de un solo corpúsculo polar (en el *Amphioxus*, Sobotta).




Esquema representativo de la evolución de los elementos sexuales, según Boveri.

Admitiendo que en el plasma germinativo están representados como en «mosaico» todos los caracteres fisiológicos y patológicos del individuo, se comprende que al realizarse la reducción de los cromosomas se eliminará parte de las «unidades hereditarias» representativas de algunos de estos caracteres, y que, por tanto, el descendiente originado heredará tan sólo aquellos caracteres correspondientes a las «unidades» que hayan quedado en los elementos sexuales maduros. Por lo tanto, si se admite que en el esquema de la página siguiente, reproducido de la obra de Martius, Konstitution und Vererbung, representa a una «unidad hereditaria» correspondiente a una variación patológica de la madre, resultará que el descendiente representado por el último cuadro de la línea final no heredará la mencionada variación, al paso que sí la heredarán los otros tres descendientes representados en el esquema.

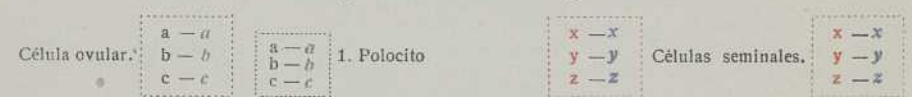
Los estudios experimentales de Morgan y sus discípulos en la mosca *Drosophila ampelophila*, le han conducido a establecer que un solo cromosoma debe ser portador de varias propiedades mendelianas, puesto que, conteniendo el núcleo en estado de reducción sólo cuatro cromosomas, y siendo el número de factores mendelianos simples mucho mayor, un solo cromosoma no puede ser portador de un factor único. Por tanto, cada cromosoma debe de estar constituído por un cierto número de unidades o «cromómeros» ordenados de una cierta manera. El número de cromosomas es constante para cada especie animal; así, p. ej., se encuentran 8 cromosomas en la mosca drosofila; 26, en *Rana sculenta;* y 48, en los antropoides y en el hombre (Painter). De trabajos recientes se desprende

que el número de cromosomas en la hembra es par, y que en los machos existe generalmente un cromosoma menos; así, en el caballo, 38-37; en el perro, 22-21; en el ratón, 24-23; y en el hombre 48-47 (Winiwarter y Oguma). Las células somáticas poseen doble número de cromosomas que los elementos sexuales.

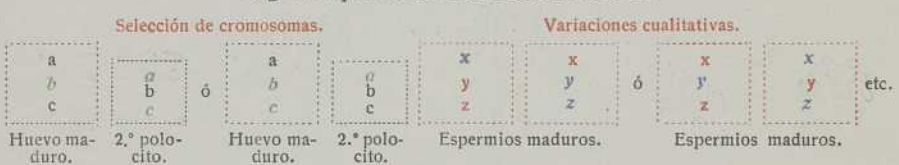
### Gametos antes de la maduración.

### Formación de tetradas.

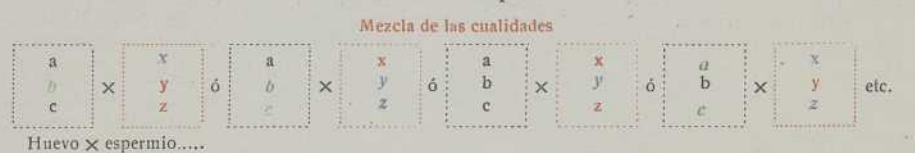
### Primera partición. Partición igualitaria.



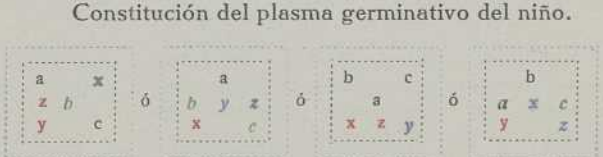

### Segunda partición. Partición reductriz.




### Fecundación. Amphimixis.

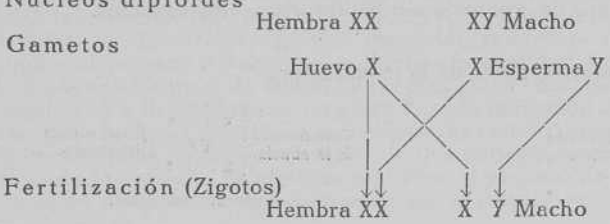



### Constitución del plasma germinativo del niño.




Parece ser que la herencia del sexo se ajusta también a las leyes de Mendel. Fundándose en el hecho de que en algunas especies animales hay dos cromosomas X en el macho, y un solo cromosoma X en la hembra (coincidiendo o no con la existencia de otro cromosoma Y), Mc. Clung sugirió la idea de que la diferencia entre los sexos está en relación con la distribución de estos cromosomas.

En el siguiente esquema de Morgan está indicado el carácter sexual heredado para el tipo XX-XY (mosca drosófila).




Es decir, después de la maduración, el espermio contiene un cromosoma X o Y, y por tanto, la fecundación de un huevo (X) por el espermio con cromosoma X dará lugar a la formación de una hembra, XX, al paso que la fecundación por un espermio provisto de cromosoma Y conduce a la formación de un macho, XY. Para el tipo XX—X, téngase en cuenta que, en el estado de reducción, el gameto femenino contiene o no el cromosoma X, de tal manera que si el huevo X es fecundado por un espermio se producirá un macho, XX, al paso que la fecundación de un huevo desprovisto de cromosoma X originará una forma femenina, X.

A la doctrina que considera la cromatina de los elementos sexuales como el único soporte físico de la herencia, se ha opuesto otra teoría, según la cual son el protoplasma y el núcleo en donde están vinculados los factores hereditarios (R. Fick, Godlewsski, Verworn). Pero, sea lo que fuere, lo que parece averiguado es que la cromatina de las células germinales se reparte por igual en todos los elementos que derivan de ellas, de tal manera que se ha erigido en principio que todas «las células del soma desarrolladas a expensas del huevo contienen igual cantidad de cromatina paterna y materna» (Weissmann).

Fig. 30

Grupos de cromosomas femeninos y masculinos en *Protenor*, según Wilson.

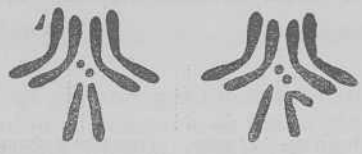


Fig. 31

Cromosomas femeninos y masculinos en *Drosophila*, según Morgan.

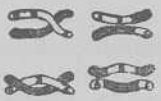


Fig. 32

Arriba, sinapsis con cruce sencillo y cambio en uno de los lados de cada cromosoma; abajo, sinapsis con doble cruzamiento y cambio en dos lados de cada cromosoma, según Müller.

La substancia del espermio es el excitante normal para el desarrollo del huevo; sin embargo, las experiencias de partenogénesis artificial realizadas principalmente por Loeb, han demostrado que los óvulos no fecundados de estrella de mar pueden segmentarse y dar lugar a larvas partenogenéticas cuando se les trata por ciertos agentes químicos (cloruros de manganeso, de calcio y de potasio, urea, etc.) Estos resultados, comprobados por otros investigadores (Yves Delage, Wilson, etc.), demuestran que el espermio no es el único excitante para la segmentación del huevo. También puede iniciarse el desarrollo embrionario a partir de óvulos privados de su núcleo y luego fecundados. Los «extraovats», es decir, los fragmentos ovulares obtenidos por desgarramiento de la membrana vitelina (sumergiendo, p. ej., huevos en agua de mar diluída), dan lugar a la formación de embriones (Loeb, Morgan), aun cuando aquéllos estén desprovistos de materia nuclear (Hertwig, Boveri). En estos casos, los fenómenos hereditarios son unilaterales.

Acerca de las complejas cuestiones de la herencia considerada desde el punto de vista de la Biología general, cuestiones que no pueden ser tratadas en un libro de esta índole, consultará el lector las obras especiales.

La **Ciencia eugenética**, de cuyas primeras bases somos deudores a F. Galton, tiende a aplicar a la especie humana el principio de la selección, con el objeto de mejorar los caracteres somáticos y psíquicos de la raza. El problema consiste, por lo tanto, en eliminar del plasma germinativo de las generaciones futuras los «factores» perjudiciales a la raza. Esto se logra, en parte, oponiéndose al matrimonio entre sujetos degenerados o afectos de enfermedades agudas o crónicas trasmisibles a la descendencia (eugenética negativa), y en parte, mediante una sabia educación de la juventud, que tienda a constituir para lo futuro padres y madres en disposición de generar una prole sana.

---

## Influencia de las emociones y del trabajo físico y mental en el desarrollo de algunas enfermedades

Dejando a un lado los casos de muerte súbita consecutiva a **emociones violentas**, lo más común es observar el desarrollo de manifestaciones histéricas bajo la influencia de choques morales bruscos. La mayoría de los clínicos (Janet, Raymond y otros) están de acuerdo en considerar las emociones terroríficas, la cólera, las penas profundas, etc., como uno de los principales factores etiológicos de los accidentes histéricos. Según el criterio sustentado por la escuela de Freud, la causa determinante de los accidentes histéricos sería reductible en todos los casos a un trauma psicosexual ocurrido generalmente en la época infantil, no desempeñando la emoción que desencadena los accidentes nerviosos más que el papel de simple causa ocasional. Las emociones lentas, tales como las preocupaciones y los disgustos repetidos, figuran también como factores causales de las manifestaciones histéricas, y desempeñan asimismo un papel etiológico de importancia en la determinación de otros estados psiconeurósicos, de la neurastenia y de la psicastenia.

Las conmociones física y psíquica experimentadas con ocasión de accidentes múltiples (descarrilamientos, naufragios, cataclismos cósmicos, guerras) determinan frecuentemente la aparición de estados neurósicos, que se incluyen en el grupo de las neurosis traumáticas. Los síntomas de semejantes estados neurósicos, entre los que figuran la neurastenia y la histeria traumáticas y las formas mixtas histeroneurasténicas, aparecen a veces inmediatamente después de ocurrir el accidente desgraciado, pero, con mayor frecuencia, después de un período mayor o menor de latencia, que puede prolongarse semanas y hasta meses. Debe advertirse, no obstante, que la conmoción física experimentada por la víctima, conmoción muchas veces insignificante, no juega más que un papel secun-

dario en la etiología de estos estados nerviosos; el factor etiológico de mayor importancia está representado por el trauma psíquico, sobre todo, por el pánico y por la preocupación de la víctima acerca de las posibles consecuencias del accidente. La disposición nerviosa del sujeto interviene de manera preponderante en la etiología de las neurosis traumáticas. Es compartida por muchos neurólogos la opinión de Strümpell, de que el deseo de obtener una indemnización, una renta, de la compañía culpable del accidente o de las sociedades de seguros, juega papel esencial en la génesis de las neurosis postraumáticas. Debe hacerse notar también que los traumatismos ligeros ocurridos en las circunstancias dichas, pueden obrar favorablemente sobre una neurosis existente de antemano. Oppenheim ha visto, en efecto, regresar en estas condiciones un caso de hemicránea y otro de asma nervioso.

Si las conmociones del ánimo desempeñan papel importante en la etiología de un grupo bastante numeroso de enfermedades nerviosas y mentales, es evidente, de otra parte, que también intervienen en la génesis de otros estados morbosos. Si se considera que las emociones determinan reacciones fisiológicas variadas (vasomotoras, motoras, glandulares, secretoras), nada tiene de extraño que aquéllas puedan influir también en la determinación de alteraciones funcionales de carácter patológico y que puedan obrar desfavorablemente sobre el curso de enfermedades ya existentes. Desde luego, es un hecho innegable la acción perniciosa de las emociones deprimentes sobre la evolución de las enfermedades infecciosas y cardíacas y sobre la aparición de la diabetes sacarina. Por lo demás, la influencia perjudicial de los choques morales violentos sobre el proceso digestivo y sobre la motilidad intestinal, es de observación frecuente, y en tal sentido observó Bickel que una emoción intensa suspendió temporalmente la secreción de jugo gástrico en un perro. Entre nosotros, Madinaveitia hace notar la frecuencia con que aparecen los síntomas del carcinoma gástrico a seguida de conmociones morales de carácter depresivo, y Marañón hizo observar la influencia de los choques emotivos en la aparición de la enfermedad addisoniana. Recordemos, por último, que no es infrecuente que estallen típicos síntomas basedowianos a raíz de una emoción violenta, o que aparezcan genuinos síntomas diabéticos.

Según Bernheim, las manifestaciones histéricas no serían otra cosa que reacciones emocionales de carácter morboso, que se manifiestan en los sujetos afectos de predisposición histerógena. En las emociones depresivas de carácter instantáneo, p. ej., en el terror, se produce una serie de reacciones fisiológicas —detención cardíaca y respiratoria, seguida de aceleración y respiración anhelosa y profunda; pérdida de la palabra, depresión de la actividad muscular voluntaria, relajación de los esfínteres, etc.— que se disipan espontáneamente, de tal manera que el individuo readquiere pronto su tono afectivo habitual. Otro tanto ocurre en los estados de exaltación emotiva, v. gr., en la cólera —aceleración cardíaca, gritos, amenazas, exaltación de la actividad muscular, que hasta puede resolverse en movimientos convulsivos, etc.—; pero al paso que en los sujetos provistos de un sistema nervioso ponderado todos estos fenómenos ceden espontáneamente, volviendo el sujeto a su estado anterior de equilibrio, en los individuos con predisposición histerógena las reacciones adquieren una intensidad anormalmente alta bajo la influencia de los estímulos emocionales, y además, de-

jan al sujeto en estado de prolongada susceptibilidad para los excitantes de orden emotivo. Según S. Freud, el síntoma somático histérico sería el «equivalente» convertido de procesos psíquicos de carácter sexual, y representaría, en último término, la tendencia a la satisfacción de un deseo sexual.

Las neurosis de guerra, cuyo estudio tanto prosperó con motivo de las observaciones recogidas durante la conflagración mundial de 1914-1918, adoptan diferentes formas. Claro está que en la etiología de estas neurosis figuran múltiples factores, en parte, físicos (fatiga, falta de descanso, alimentación deficiente), y en parte, psíquicos; pero hay que contar también con la predisposición personal neuropática de los sujetos. Birnbaum incluye en el grupo de los trastornos de origen psíquico las neurosis emotivas, especialmente la neurosis de miedo (Sckreckneurosen), las psiconeurosis consecutivas a traumatismos psíquicos y los estados histéricos. En la sinistrosis de guerra (Roussy y Lhermitte), los trastornos pueden aparecer después de un período de latencia de duración variable, y en el caso de que el individuo hubiera sido herido, cuando la herida está ya casi curada. En el siguiente cuadro de Dupré figuran las características de las psiconeurosis de fatiga y de las psiconeurosis emotivas.

1. Psiconeurastenia, constitucional o adquirida:—Cefalea, vértigos, hiperestesia; insomnio; lentitud y debilitamiento de las operaciones intelectuales; sentimiento de fatiga, de enervamiento, coincidiendo con astenia muscular y fatigabilidad rápida; alteraciones del humor y del carácter. Taquicardia, hipotonia vascular y tendencia a la hipotermia. Trastornos digestivos; adelgazamiento.

2. Psiconeurosis emotiva, constitucional o adquirida:—Impresionabilidad, irascibilidad, ansiedad contínua y paroxística (difusa o sistematizada: fobias, obsesiones, etc.) y trastornos variados en la esfera psico-sexual. Hiperreflexia superficial y profunda. Trastornos muy marcados en la esfera del sistema nervioso vegetativo: trastornos vasomotores y cardíacos, espasmos viscerales, crisis secretoras (urinarias, sudorales, salivares, intestinales) espontáneas o provocadas por causas insignificantes.

Merece que consagremos algunas líneas al estudio de la influencia de la **sugestión** en la génesis de determinadas manifestaciones morbosas.

Ya Charcot había concedido a la autosugestión un papel etiológico importante en la génesis de la histeria traumática, y, por otra parte, es de toda evidencia que a los individuos muy sugestionables, entre los que figuran los histéricos en primera línea, se les puede provocar disturbios funcionales variados mediante sugestión. En individuos particularmente sugestionables basta la simple sugestión vigil para determinar parálisis musculares y sensitivas; pero es particularmente durante el sueño hipnótico cuando los trastornos sugeridos se presentan con más regularidad. Bajo la influencia de una idea sugerida por el hipnotizador se pueden provocar trastornos sensitivo-sensoriales —analgesia, amaurosis, acromatopsia, estados alucinatorios—, disturbios de la memoria (amnesia) y fenómenos paralíticos de la musculatura de diferentes territorios del cuerpo, parálisis de un brazo o impotencia motora de tipo hemiplégico. Aunque de manera más inconstante, también pueden producirse disturbios funcionales localizados a los órganos de la vida vegetativa, tales como enrojecimiento de la piel, hemorragias cutáneas y oculares, edema, etc. En el capítulo dedicado al estudio de la Hipnosis se expondrán las alteraciones nutritivas, motoras y secretoras que pueden determinarse mediante sugestión.

Debemos estudiar a continuación la influencia del «contagio mental» en la etiología de las enfermedades nerviosas. En este sen-

tido, la observación vulgar ha calificado como «contagiosos» ciertos actos, tales como el bostezo, la risa, el acento, etc., así como determinados estados emotivos e intelectuales. Es evidente que en todos estos casos se trata de una manifestación de la tendencia imitativa del individuo, que se realiza fuera de toda intervención consciente del contagiado y del sujeto o medio social contagiante. Son especialmente contagiables aquellos individuos en quienes se encuentra restringido el campo de la voluntad y del juicio crítico, entre los que figuran los sujetos neurósicos, los histéricos en particular y los afectos de variadas formas degenerativas. Los fenómenos convulsivos, los movimientos coreiformes y los tic, figuran entre las manifestaciones contagiosas; pero también debe incluirse aquí el contagio del miedo patológico (fobias) y de ciertos actos impulsivos e ideas delirantes. Mencionaremos asimismo en este lugar las epidemias de delirio religioso (endemoniadas, poseídas) ocurridas en la Edad media, y, en nuestra época, en ciertos pueblos, sobre todo, en algunas comarcas de Italia. Durante la última guerra europea se ha tenido ocasión de observar en los soldados epidemias de tipo muy diverso. En el curso de una retirada nocturna de los austro-alemanes, ha bastado que un soldado cayese en el camino preso de un ataque nervioso, para que en el espacio de algunas horas cayesen centenares de soldados víctimas también de accidentes nerviosos.

Es curiosa la observación de que en los animales se dan también casos de contagio. El «tic del oso» que padecen los caballos —y que consiste en que el cuerpo del animal se balancea en una forma que recuerda el balanceo de un oso encerrado en su jaula—, es contagioso; los animales que viven en la misma cuadra, a la vista del caballo enfermo, concluyen por presentar el mismo movimiento de balanceo. La «imitación» propiamente dicha, es decir, la adopción voluntaria de determinados actos e ideas, no tiene importancia alguna en Patología, y sólo tiene interés dentro del campo de la Ciencia psicológica. Sin embargo, debemos recordar de pasada la existencia de **simuladores**, quienes, con un propósito deliberado —para eximirse, p. ej., del servicio de las armas, o con el propósito de reclamar indemnizaciones a las Compañías aseguradoras— simulan determinadas manifestaciones morbosas (convulsiones epilépticas, sordera, parálisis, disturbios psíquicos). No es infrecuente que el médico se vea en el trance de descubrir tales simulaciones.

Es cosa establecida que ciertos síntomas corporales aislados y determinados complejos sintomáticos reconocen un origen psíquico. Entre los síntomas de origen **psicógeno** figuran, en primera línea, los síntomas somáticos histéricos y gran parte de las manifestaciones de las psiconeurosis traumáticas ya citadas. De otra parte, en la esfera de las más variadas actividades somáticas se descubren con frecuencia alteraciones funcionales de naturaleza psicógena. Son bien conocidos los disturbios en el campo de la actividad sexual, particularmente la impotencia sexual viril, y los desarreglos menstruales de origen emotivo, en especial la llamada dismenorrea psicógena. También figuran en este grupo ciertas neurosis del aparato urinario, traducidas generalmente por trastornos en la micción (incontinencia, polaquiuria, retención), coincidentes por lo común con disturbios en la esfera sexual. Descubrimos asimismo la interven-

ción de factores psíquicos en la génesis de algunas neurosis de los aparatos respiratorio y circulatorio y de las vías digestivas, sin que sea dable demostrar en tales casos la existencia de otros factores etiológicos, como no sean precisamente influjos de orden psíquico.

La **fatiga cerebral** consecutiva a intensos trabajos intelectuales, es un fenómeno estrictamente fisiológico. En los sujetos normales se manifiesta el cansancio mental por un conjunto de fenómenos, tales como cefalea, inaptitud para proseguir el trabajo, depresión muscular y genital, insomnio, etc., que, a pesar de todo, no pueden considerarse como indicativos de un estado morboso. No obstante la creencia, hoy tan extendida, de que los simples esforzamientos intelectuales pueden provocar el cuadro de la neurastenia, parece ser que esto ocurre solamente cuando se trata de individuos con «disposición neuropática»; en cambio, los fenómenos neurasténicos que se presentan en sujetos bien constituídos, como resultado aparente de esfuerzos intelectuales, deben de atribuirse más bien a las emociones deprimentes (preocupaciones, disgustos) que les acompañan. «Las emociones depresivas, el miedo, la angustia, las decepciones, unidos al surmenage intelectual, no tardan en provocar la neurastenia, la histeria y todas las múltiples aberraciones del espíritu que tan frecuentemente observamos en las mujeres que desempeñan una función social» (Jelgersma). De todas suertes, el trabajo intelectual excesivo y duradero puede conducir por sí sólo al desarrollo de estados neurasténicos en individuos predispuestos. Por lo demás, parece un hecho bien averiguado que con los progresos de la civilización ha aumentado en enorme proporción el número de enfermos nerviosos y de alienados.

La parálisis general, en cuya etiología figura la sífilis en primer término, ataca de preferencia a los individuos de las razas civilizadas, y en menor escala, a los hombres pertenecientes a razas incultas. No obstante la difusión de la sífilis en ciertos pueblos negros, los individuos son víctima de parálisis general con menos frecuencia que en las comarcas habitadas por razas de categoría superior. Krafft-Ebing ha estatuído la fórmula «Sifilización y civilización» para dar a entender el papel etiológico de ambos factores en el desarrollo de la demencia paralítica. En las estadísticas antiguas ya figuran con un contingente mayor de alienados las poblaciones de vida activa, tales como Londres y París, y con cifras mucho más bajas las ciudades de menor actividad (Madrid, Petrogrado, El Cairo, etc.) Al paso que el número de enfermos mentales es cada vez mayor en los países que marchan al frente de la civilización —Prusia, Inglaterra, Holanda, etc.—, en los pueblos de cultura más primitiva, p ej., en Java, es mucho menor el número de enfermos (Kraepelin). Las diferencias relativas a la distribución geográfica de las enfermedades mentales en los distintos estados de la Unión americana coinciden, según los datos recogidos por White, con el estado de civilización y cultura de los mismos. Según las investigaciones de Hoch, también ha aumentado últimamente el número de enfermos entre los individuos de la raza negra que pueblan los estados norteamericanos, en armonía con su ingreso en el campo de la civilización. No obstante, debe hacerse notar que el incremento de alienados que señalan las estadísticas no depende tan sólo de la mayor difusión de las enfermedades mentales, sino también del mayor cuidado que se dedica hoy a esta clase de enfermos.

En cuanto a la longevidad, parece ser que en los pueblos más adelantados es en los que existe precisamente menor número de centenarios. La cifra de longevos es reducidísima en los Estados alemanes, en Bélgica, en Suecia y Noruega, etc., al paso que es crecida en los Países balkánicos, en Rusia, en Portugal y en España.

El desgaste funcional que experimentan las células y fibras nerviosas que trabajan exageradamente, puede conducir a la larga a estados degenerativos de las mismas, o por lo menos, a un estado tal de debilidad, que, a causa de ello, resulten más asequibles a otras influencias patógenas. Edinger ha establecido que el funcionamiento celular excesivo o la insuficiente restauración de los elementos celulares concluyen a la postre por alterar las células y las fibras, sobreviniendo, en consecuencia, procesos degenerativos y, en último término, el perecimiento de los centros y de las vías cuyo consumo funcional es exagerado. De esta manera explica Edinger que los antiguos sifilíticos lleguen a contraer la tabes, como consecuencia del consumo funcional de las vías sensitivas de los cordones posteriores, pues, según él, las neuronas sensitivas trabajan de manera persistente, al paso que las vías motoras funcionan más bien a intervalos. Por tanto, el mayor desgaste funcional de las vías sensitivas sería la causa de que degenerasen los cordones posteriores de la médula, o por lo menos, la causa de que se haga sentir a este nivel la acción nociva del virus sifilítico. En forma parecida se explicaría el hecho de que, en gran número de enfermedades nerviosas, se localicen los síntomas iniciales en aquellos segmentos que funcionan más activamente, es decir, a nivel de aquellos territorios motores o sensibles cuyas neuronas sufren mayor desgaste funcional.

Sin embargo, aún cuando haya algo de verdad en la hipótesis de Edinger, es lo cierto que muchos hechos de Patología nerviosa no se ajustan, aparentemente al menos, a la ley de la compensación funcional. Entre otras cosas, se ha preguntado por qué en la atrofia tabética del nervio óptico padecen principalmente las fibras procedentes de las zonas periféricas de la retina, que trabajan menos que los territorios centrales; y por qué el excesivo funcionamiento de las vías motoras agrava los fenómenos atáxicos, que están relacionados con el estado degenerativo de los cordones posteriores. En efecto, la observación clínica enseña que los esfuerzos corporales son capaces de agravar la ataxia, o de hacerla aparecer (en la tabes incipiente). De otra parte, los experimentos de Edinger nos han revelado que se puede provocar la aparición de fenómenos degenerativos de los cordones posteriores en animales debilitados a los que se obliga a realizar esfuerzos físicos excesivos y en los cuales las vías motoras son las que están sometidas a un trabajo anormalmente exagerado. A estos argumentos puede añadirse, además, que en otras degeneraciones sistemáticas de la médula no se descubre ni hay el menor motivo para sospechar que las células y fibras degeneradas hayan estado sometidas anteriormente a un trabajo funcional excesivo.

La **fatiga muscular** se caracteriza por una reducción de la capacidad funcional de los músculos y por una sensación característica de malestar, que se acostumbra a definir como «sensación de fatiga». En estas condiciones, el trabajo realizado por los músculos le perjudica mucho más que un trabajo mayor realizado en condiciones normales (Maggiora).

Debe advertirse que los fenómenos de la fatiga no se circunscriben solamente a aquellos grupos musculares que han realizado un

esfuerzo desusado, sino que se extienden a otros músculos que no han tomado parte alguna en la realización del trabajo. El hecho de que la fatiga de determinados músculos repercuta sobre otros órganos que no han entrado en actividad (sobre otros grupos musculares, sobre el aparato digestivo y sobre el encéfalo, provocando desarreglos de la digestión y disminuyendo la capacidad para el trabajo del espíritu), se explica perfectamente si se considera que las substancias catabólicas procedentes de la desintegración de los materiales del músculo que trabaja en estas condiciones, pasan al torrente circulatorio y provocan fenómenos de intoxicación general. La prueba de que se trata en estos casos de un auto-envenenamiento por productos de origen muscular, por las llamadas kenotoxinas, la tenemos en el hecho de que se producen los síntomas del cansancio cuando se trasfunde a un animal en reposo la sangre de otro animal rendido de fatiga (Mosso). El ayuno, la vigilia, la debilidad general y otros factores individuales, favorecen la aparición del cansancio, y también obran en igual sentido ciertas condiciones exteriores, p. ej., las temperaturas extremas y la disminución de la presión atmosférica.

Lagrange ha llamado la atención acerca de la fatiga que se presenta a consecuencia de los movimientos pasivos (equitación, viajes en coche y en ferrocarril, etc.), y de la fatiga que se presenta después de choques emotivos. Es bien conocida la sensación de fatiga que sobreviene en estas circunstancias.

La ineptitud total o casi total para el trabajo y para toda suerte de esforzamientos físicos, incapacidad que va acompañada muchas veces de sentimiento de laxitud, de «agotamiento», se observa particularmente en ciertos estados nerviosos (neurastenia), en la diabetes, en los sujetos que han ingerido sales potásicas o a quienes se administró apomorfina u otras drogas, y sobre todo, en los casos de insuficiencia de las cápsulas suprarrenales, en la enfermedad de Addison. Es evidente que los fenómenos de fatiga morbosa que se presentan sin necesidad de que el individuo realice esfuerzos exagerados, no pueden asimilarse a los fenómenos de cansancio, de agotamiento, de que son presa los sujetos sanos después de rendir un trabajo desusado; pero, así y todo, si se tiene en cuenta la relatividad del concepto de lo excesivo, se comprende que estos casos deben de interpretarse como una prueba de que, al lado de la fatiga normal, existe una fatiga de carácter morboso. La sensación de cansancio que algunos sujetos experimentan por la mañana al levantarse, después del reposo nocturno, debe de considerarse como una forma especial de fatiga, como una fatiga tardía, relacionada con el trabajo realizado la víspera y con una debilitación de los procesos eliminatorios y destructivos de las kenotoxinas. Se observa particularmente este fenómeno en los sujetos calificados como neuroartríticos.

El corazón es uno de los órganos que más se resiente al practicar esforzamientos físicos intensos. Se ha pretendido que los individuos que ejercen profesiones rudas tienen un corazón de mayor tamaño que los sujetos dedicados a trabajos profesionales sedentarios. Según los datos publicados por Bollinger acerca del peso y

tamaño del corazón de los animales, resulta que los animales muy corredores tienen un corazón más desarrollado que los otros animales, y que lo mismo ocurre en las aves muy voladoras y en las aves cantoras, en relación con las que no ejercitan el vuelo, lo que parece indicar que el desarrollo de la musculatura del cuerpo y la del corazón siguen una marcha paralela. La causa de esta hipertrofia cardíaca de trabajo (Münziger, Peacok) está en que el miocardio se ve incitado a realizar un trabajo mayor cuando se pone en actividad la musculatura del cuerpo, con lo cual sufre ésta un proceso hipertrófico primario, hipertrofiándose al mismo tiempo el músculo cardíaco, como consecuencia de su mayor actividad. Con motivo de la última guerra se ha tenido ocasión de ver corazones de gran tamaño, hipertróficos, en soldados que habían hecho repetidas marchas forzadas y que, sin embargo, no presentaban trastorno circulatorio alguno (Zondek y Maase).

Pueden sobrevenir trastornos cardíacos a consecuencia de esforzamientos musculares de consideración, p. ej., al practicar ejercicios de fuerza o de velocidad. Como el trabajo del corazón está aumentado durante los esfuerzos corporales intensos, nada tiene de extraño que se desarrollen en algunos casos fenómenos de dilatación cardíaca aguda, que hasta pueden conducir al total agotamiento y a la parálisis del corazón. Tal se ha observado en algunos corredores que han sucumbido durante una carrera de velocidad o de resistencia. Sin embargo, los fenómenos de dilatación cardíaca aguda (aceleración del pulso, cianosis, disnea, aumento de la zona de matidez cardíaca) no se producirían sino en sujetos cuyo corazón estuviese lesionado con anterioridad (Seling), y no en individuos con corazón sano, por más que en este caso también se admite por algunos la posibilidad de que sobrevengan fenómenos de dilatación cardíaca transitoria, reductibles por el reposo. En los sujetos víctimas de afecciones cardíacas, la fatiga del miocardio sobreviene con mucha mayor facilidad que en otras circunstancias, es decir, que ya se presenta al practicar ejercicios moderados; sin embargo, según ha demostrado Oertel, resulta posible disminuir la fatiga del corazón con el hábito de ciertos ejercicios. La muerte súbita que se presenta a seguida de un esfuerzo violento en algunos individuos cuyo miocardio está enfermo, tal como ocurre a veces en convalecientes de fiebre tifoidea y de difteria, es atribuible a la dilatación cardíaca aguda.

Es muy cuestionable que el simple cansancio físico pueda provocar el desarrollo de procesos inflamatorios del miocardio y de las cubiertas del corazón; a lo sumo, parece ser que el corazón fatigado es más asequible a la influencia de las noxas bacterianas y de otros venenos. En algún caso hasta podrían sobrevenir rupturas valvulares, a consecuencia de esforzamientos violentos.

Los esforzamientos físicos figuran entre las causas ocasionales del ataque agudo de gota, de las crisis histéricas y epilépticas, de la autointoxicación urémica y del coma diabético. La albuminuria de fatiga, que se presenta en muchos sujetos aparentemente sanos después de realizar marchas forzadas o de practicar ejercicios violentos (juegos atléticos, foot-ball), figura también entre las manifestacio-

nes del cansancio físico. Por lo que respecta a la causa de esta albuminuria de fatiga, debemos pensar que está bajo la dependencia de alteraciones transitorias del epitelio renal, debidas a la acción nociva de los productos originados durante el trabajo de músculo.

La albuminuria que se presenta en las circunstancias dichas, en individuos por lo demás completamente sanos al parecer, ha sido bautizada con el nombre incorrecto de «albuminuria fisiológica». Las primeras observaciones realizadas por Leube en soldados sanos, pusieron de manifiesto que a la mañana, antes de todo ejercicio, tenían albuminuria el 4 % de los sujetos examinados, al paso que aparecía albuminuria en el 16 % de las personas después de realizar marchas forzadas o de practicar ejercicios violentos. Según otros investigadores, el tanto por ciento sería todavía mayor. Después de una marcha penosa, Stewart descubrió albúmina en 64 % de casos, al paso que sólo era de 19 % el número de albuminúricos después de una caminata moderada. Las observaciones de Stewart demuestran, además, que los ejercicios moderados pueden hacer desaparecer una albuminuria que existía en reposo.

La llamada hemoglobinuria por marcha —que consiste en que los sujetos emiten orina con pigmento hemoglóbico bajo la influencia de marchas rápidas, o de marchas lentas, pero duraderas— no parece estar en relación con el trabajo muscular realizado. Kast ha descrito un caso en el que la hemoglobina se presentaba después de practicar un recorrido, pero no cuando el sujeto, echado en cama, realizaba movimientos que simulaban el modo de andar. Kast deduce de este hecho que se trataba de una hemoglobinuria lordótica, afín de la albuminuria lordótica de que se habló en el capítulo consagrado al estudio de los «Agentes mecánicos».

Debemos citar ahora los calambres de naturaleza profesional que se localizan en aquellos grupos musculares que trabajan activamente. Tal ocurre con el espasmo de los escribientes, localizado a los músculos de la mano, y con los calambres profesionales que se observan en los violinistas y pianistas, en las cigarreras, en los telegrafistas, en los sastres, en las bailarinas, etc. En todos estos casos parece tratarse de simples trastornos funcionales dependientes del exceso de trabajo de los músculos, o según se dice, de una neurosis de agotamiento; pero parece seguro que en algunos casos de grafoespasmo existen lesiones nerviosas periféricas, neuríticas, o lesiones del sistema nervioso central, incluso del cuerpo estriado (Lemos). Los trastornos de la acomodación que a veces se presentan en sujetos que fuerzan la vista y que pueden ser causa de trastornos a distancia (vértigos, vómitos), entran también en esta categoría.

Fuera de esto, es bien sabido que el surmenage físico desempeña el papel de causa predisponente para determinadas infecciones generales, p. ej., para la fiebre tifoidea, y para ciertas infecciones locales, tales como la osteomielitis y la miositis infecciosa. Experimentalmente se ha demostrado la influencia de la fatiga sobre el desarrollo de las enfermedades infecciosas, y H. Vincent ha puesto de relieve el hecho de que el suero de los conejitos indianos fatigados tiene un poder aléxico menor que el de los animales testigos.

Según el principio formulado por Roux, la excitación funcional de los órganos es una condición indispensable para su desarrollo y para el ulterior mantenimiento de sus actividades específicas. Por tanto, la supresión de estos estímulos funcionales conducirá, dentro de un plazo más o menos largo, a la atrofia y a la degeneración de

los órganos inactivos. El ejemplo más claro de **atrofia por inactividad,** lo tenemos en lo que ocurre con los músculos que permanecen inactivos durante mucho tiempo, tal como es el caso en las parálisis supranucleares de un miembro y en las parálisis debidas a lesiones de los troncos nerviosos periféricos. También se consideran como atrofias por inactividad las que se observan en los músculos que rodean las articulaciones enfermas, o mejor, en los músculos cuya función normal produce la movilización de las superficies articulares enfermas. Semejante atrofia muscular artrógena ha sido atribuída por algunos a una acción refleja a partir de las articulaciones afectas (Vulpian), y por otros, a la deficiencia de ciertas substancias hormónicas que se producirían normalmente a nivel de los tejidos articulares y que ejercerían una influencia trófica sobre los músculos (Grünewald). En apoyo de la primera de estas hipótesis, Hoffa ha hecho observar que la sección de las raíces medulares posteriores evita o aminora el desarrollo de la atrofia muscular artrógena, de lo que se deduce que a nivel de las articulaciones enfermas se originan impulsos reflejos que actúan inhibiendo los centros medulares tróficos de los músculos; sin embargo, Schiff y Zak realizaron la interesante observación de que la irritación articular retarda y aminora el desarrollo de la atrofia de los músculos correspondientes en los animales cuya médula se secciona transversalmente, operación que conduce a una rápida atrofia por inactividad de los miembros paralíticos. De este hecho concluyen Schiff y Zak que, en todo caso, los impulsos reflejos nacidos a nivel de las articulaciones enfermas actuarían, no como inhibidores sobre los centros tróficos de los músculos, sino, por el contrario, como activadores de tales centros. Los autores sostienen que la causa más importante de la atrofia muscular artrógena es la inactividad a que están condenados los músculos, a causa del dolor que provoca la movilización de la articulación o articulaciones enfermas.

Por lo que respecta a la atrofia degenerativa de los músculos que se presenta cuando están lesionados los respectivos núcleos motores situados en el cuerno anterior de la médula, se considera por algunos autores, entre ellos por Halliburton, como una atrofia por consunción o por agotamiento funcional, y no, conforme se venía creyendo generalmente, como resultado de la falta de impulsos tróficos. Acerca de este punto consúltese lo que se dirá al estudiar la Patología del sistema nervioso.

Debe mencionarse, finalmente, la influencia de los esfuerzos funcionales exagerados en el desarrollo de la arterioesclerosis. Por lo menos, parece seguro que en algunos casos la esclerosis vascular local aparece en aquellos territorios arteriales que funcionan exageradamente, p. ej., en las arterias del brazo, en los sujetos que trabajan sobre todo con los miembros superiores (lavanderas); y en los vasos de la pierna, en los individuos que realizan persistentes esfuerzos con las extremidades inferiores (ciclistas, corredores). También se ha señalado la frecuencia de la arterioesclerosis de los vasos del encéfalo en las personas entregadas a intensos y persistentes trabajos intelectuales; pero, de todas suertes, aún cuando en casos aislados pueda

considerarse el funcionamiento excesivo de una parte del cuerpo, y, por tanto, las forzadas y repetidas oscilaciones del poder elástico de las arterias correspondientes, como un factor mecánico esclerógeno, hay que contar con que la mayoría de las veces intervienen otros factores esclerógenos, tales como infecciones e intoxicaciones crónicas, que vienen a sumarse al factor puramente mecánico.

Señalemos, por último, la reacción febril que se presenta consecutivamente a ejercicios violentos (y aún a ligeros esfuerzos, en sujetos convalecientes), y sobre todo, las llamadas formas pseudotíficas del cansancio, que ofrecen un cuadro parecido al de la fiebre tifoidea. Esta fiebre de surmenage, que puede alcanzar cifras altas, hasta de 39,5° C., ha sido comparada por Mosso a la fiebre traumática aséptica, por más que en ciertos casos no pueda excluirse la idea de que se trate verdaderamente de leves infecciones febriles desarrolladas con ocasión del cansancio.

## Influencia de la edad, del sexo y de la raza

Por lo que respecta a la influencia de las **edades** sobre la aparición y desarrollo de los estados morbosos, nos concretaremos a exponer brevemente los siguientes puntos.

En la **época infantil** es muy común observar trastornos gastrointestinales, relacionados, la inmensa mayoría de las veces, con una alimentación inconveniente. El raquitismo y la escrofulosis son manifestaciones exclusivas de la patología del infante; pero, en cambio, no puede decirse otro tanto de un grupo de infecciones muy frecuentes en la infancia (sarampión, escarlatina, roseola, difteria, coqueluche, etc.) y cuyo desarrollo depende de las facilidades del contagio y, sobre todo, de la falta de inmunidad. Por lo tanto, si en las estadísticas figuran los adultos con una morbilidad mucho menor, esto depende de que han adquirido la inmunidad contra las infecciones dichas a partir de los primeros años de la vida. En los niños pequeños, la erupción de los dientes puede provocar trastornos digestivos y nerviosos, pero, según enseña la experiencia, es muy cuestionable que todos los accidentes imputados al brote de los dientes dependan, en realidad, de este factor.

Del raquitismo se tratará al estudiar la Patología de la nutrición. Por lo que respecta a la escrofulosis, se trata de una enfermedad propia de la época infantil, durante la cual se origina, y que va en decrescencia con los progresos de la vida, aunque es posible que persista hasta la edad adulta. Los chicos escrofulosos presentan ciertas modificaciones anatómicas que, en conjunto, se designan con el nombre de «hábito escrofuloso». Se trata de chicos de piel pálida, de aspecto «pastoso» (pastösen Aussehen, que en castellano traducimos por «fofo»), de labios gruesos, particularmente el superior, de nariz abultada y de cráneo generalmente grande. Según el concepto emitido por Leloir, el escrofulismo no sería otra cosa que la exageración del estado linfático normal del niño, es decir, un linfatismo patológico.

Pero, sea lo que fuere, es un hecho de observación diaria que los niños escrofulosos presentan una especial disposición para adquirir ciertas enfermedades, que revisten un carácter particular en estos casos. Entre los procesos fluxionarios,

inflamatorios y catarrales de la piel y mucosas que se observan frecuentemente en los chicos escrofulosos, figuran: el impétigo del cuero cabelludo, el eczema y erupciones eritematosas de forma variada, y gran propensión a padecer perniosis durante las épocas frías del año; por parte de las mucosas, se observa catarro nasal crónico, otitis, inflamación conjuntival y de los párpados, bronquitis, etcétera; muy frecuentemente se descubre hipertrofia de las amígdalas. Todas estas manifestaciones —que poseen una gran tendencia a repetirse y a pasar, finalmente, al estado crónico— deben considerarse como expresión de la predisposición de estos niños a responder de manera particular a los excitantes patógenos (agentes infectantes, etc.) Serían precisamente estas enfermedades las que, a causa de su marcha particular, producirían el «hábito escrofuloso» (Le Gendre).

En lo que afecta a las relaciones entre la escrofulosis y la tuberculosis, se admite generalmente que se trata de cosas diferentes. Evidentemente, algunos escrofulosos no son tuberculosos; pero es también evidente que los chicos escrofulosos son víctimas con frecuencia de la infección tuberculosa, la que evoluciona entonces en forma tórpida. Se trata por lo general de lesiones tuberculosas localizadas a las amígdalas, a la rinofaringe, a los ganglios, a la piel (lupus), a los huesos y articulaciones, etc. La infección tuberculosa del pulmón tiene también una evolución más lenta en estos casos.

A partir de la época de la **pubertad** ya hay que contar con las modificaciones que imprime al conjunto del organismo el desarrollo de las funciones sexuales, y hay que tener en cuenta, por tanto, los disturbios y enfermedades relacionados con las funciones peculiares a cada sexo. La clorosis es una enfermedad casi exclusiva de la mujer, que se inicia en la época del desarrollo sexual y que está muy probablemente en relación con trastornos de la secreción interna del ovario. Otro tanto cabe decir de la osteomalacia. El bocio exoftálmico, la histeria, la corea y la hemicránea, son más frecuentes en la mujer que en el hombre; pero, en cambio, éste padece con mayor frecuencia enfermedades de la nutrición (diabetes, gota), las manifestaciones cuaternarias de la sífilis (tabes y parálisis general) y ciertas enfermedades de la sangre y de las glándulas vasculares-sanguíneas, tales como la anemia perniciosa, la leucemia y la enfermedad de Addison. Entre las enfermedades nerviosas, son mucho más frecuentes en el sexo masculino la parálisis agitante, la ciática, la siringomielia y la hemorragia cerebral. Es curioso señalar, por último, que, de las enfermedades infecciosas, el reumatismo agudo ataca con mayor frecuencia a las mujeres, y en cambio, la disentería amibiana es más frecuente en el hombre, en la relación de 15 : 1, según G. Draper. Por lo que respecta a las enfermedades más frecuentes en la **senectud**, deben citarse especialmente: la apoplegía cerebral, el angor pectoris, la gangrena senil, la arterioesclerosis general y local, especialmente la esclerosis del riñón, el reumatismo crónico y el enfisema pulmonar. Lo común es que el cáncer se presente a partir del cuarto decenio de la vida.

Debemos señalar ahora el diverso comportamiento de las **razas** ante determinadas infecciones.

En tanto la raza negra es refractaria a la fiebre amarilla, la raza caucásica es muy sensible a la infección. Aún dentro de esta misma raza, los anglo-sajones parecen bastante más sensibles a la escarlatina que los latinos y eslavos. También acostumbra a citarse la susceptibilidad de la raza mongólica para la viruela. Pero al hablar del comportamiento de los diferentes pueblos, hay que tener muy

en cuenta, en primer término, que la distribución geográfica de ciertas infecciones está en estrecha relación con su geografía zoológica. Las enfermedades endémicas, en cuyo grupo entran el paludismo, la fiebre amarilla y la enfermedad del sueño, se circunscriben a zonas determinadas, y precisamente aquellas zonas en cuya fauna existen los artrópodos inoculadores del agente infeccioso. En el golfo de Méjico y en el Africa occidental reina endémicamente la fiebre amarilla, cuyo germen es trasmitido, según se dijo, por la picadura de un mosquito del género *Stegomya,* el cual vive en las comarcas invadidas. La distribución geográfica de la enfermedad del sueño coincide con la repartición de *Glossina palpalis* en ciertos territorios del Africa tropical; y por lo que respecta al paludismo, se trata de una infección endémica que reina particularmente en ciertas comarcas, en las que, por sus condiciones especiales, viven los mosquitos del género *Anopheles.* El hecho de que los sujetos aclimatados en las zonas peligrosas no adquieran la fiebre amarilla, debe de interpretarse como resultado de una vacunación insensible relacionada con el padecimiento de formas benignas de la enfermedad; pero, en cambio, los individuos recién llegados a las comarcas amarillógenas en uno de los períodos de recrudescencia del mal, y también los mismos negros nacidos en países libres de fiebre amarilla, contraen una infección de carácter grave. Cabe decir otro tanto de la relativa inmunidad de los indígenas habitantes de focos palustres. Se pretende por algunos que los mosquitos propagadores de la fiebre amarilla pican especialmente a los individuos de raza blanca; el grosor del tegumento en los negros, y el olor de la secreción de la piel de éstos, les protegería en cierto modo contra la picadura de los mosquitos.

Para explicar la distribución geográfica de otras enfermedades en los diferentes países del Globo, hay que tener en cuenta, aparte las condiciones geográficas, múltiples factores, tales como el género de vida de los habitantes, la cultura, los hábitos tradicionales, etc. La frecuencia de la gota entre los anglo-sajones, y su rareza en los países balkánicos, en China y en el Africa central, está seguramente en relación con las costumbres alimenticias y con el género de vida de los habitantes. La alimentación cárnea y el consumo de cerveza parecen jugar papel importante en este sentido, pues en aquellas comarcas en que los habitantes siguen un régimen alimenticio muy parecido, la gota abunda más en donde es mayor el consumo de cerveza. En cuanto a la diabetes, se ha citado su gran frecuencia en la raza judía (Wallach).

## Constitución, temperamento y carácter

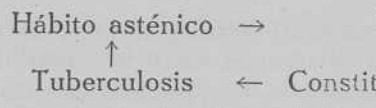
Bajo la expresión «estado constitucional» se comprende el conjunto de condiciones anatómicas del individuo, de las que depende, en gran parte, su capacidad de resistencia frente a determinados excitantes patógenos. La propensión a algunas enfermedades está en estrecha relación con la constitución general del sujeto, que

representa, según Martius, la suma de las constituciones parciales. De acuerdo con el criterio sustentado por Birch-Hirschfeld, algunos autores definen el **hábito** como la expresión morfológica, estática, del estado constitucional, y el **temperamento**, como el aspecto dinámico o la forma reactiva del mismo. Modernamente se designa como constitución genotípica, como genotipo (Johannsen), idiotipo (Lenz) o constitución, s. estr. (Tandler), el conjunto de caracteres individuales que tienen un fondo hereditario; y como constitución fenotípica, fenotipo (Johannsen), paratipo (Lenz), condición (Tandler) y somavariación (Plate), el conjunto de caracteres determinados en el individuo por factores externos.

Desde el punto de vista anatómico, caracterízase la constitución **asténica** por los rasgos siguientes: gracilidad de la figura; tórax largo, plano y estrecho; costillas muy declives y ángulo epigástrico agudo; piel fina y pálida, panículo adiposo escaso y musculatura floja y poco desarrollada. Aparte esto, se descubre con frecuencia en los sujetos asténicos un estigma congénito consistente en que la décima costilla, en vez de estar fija al cartílago correspondiente, es libre y muy movible (en los grados más acentuados, también es flotante la novena costilla), y además, un estado hipoplástico del aparato cardiovascular. Esta constitución asténica, congénita, y muy frecuentemente hereditaria, corresponde en sus líneas generales al llamado hábito tísico.

La constitución asténica predispone a una serie de trastornos, entre los que figuran, sobre todo, la enteroptosis, la neurastenia y ciertas formas de dispepsia, correspondientes a lo que hasta hace poco se llamaba «dispepsia nerviosa». Como en los asténicos están alterados los factores que mantienen las vísceras en su posición normal —ligamentos flácidos y a menudo más largos que normalmente, y astenia universal del tejido conjuntivo—, de ahí que presenten gran propensión a sufrir desplazamientos viscerales, ptosis gástrica, enteroptosis, descenso renal, etc. Según Stiller, que ha hecho un estudio concienzudo del cuadro asténico, del morbus asthenicus, la causa del síndrome dispéptico-neurasténico que con tanta frecuencia presentan los sujetos de constitución asténica no depende de la dislocación visceral, de la ptosis, sino de la predisposición neuropática general. Aparte los trastornos dichos, la constitución asténica actúa como factor predisponente para el desarrollo de las hernias, de las varices y de ciertas formas de enfisema pulmonar constitucional. Otras enfermedades, tales como la clorosis, la albuminuria ortostática, la úlcera gástrica y la tirotoxicosis, se observan particularmente en sujetos asténicos.

La constitución asténica es un terreno abonado para la tuberculosis. Por lo demás, el hábito tísico, que, en el fondo, no es más que una variante de la constitución asténica, no está fatalmente ligado a la tuberculosis. Las relaciones entre la constitución asténica, la tuberculosis y la tireosis, pueden representarse esquemáticamente en la siguiente forma:




La frecuencia con que se descubre en los basedowianos el estado tímico-linfático y la constitución asténica, prueba, desde luego, la importancia del factor constitucional en la génesis del cuadro tireotóxico. Chvostek ha sostenido recientemente la importancia del «momento constitucional» (Konstitutionelle Moment) en la aparición de este estado. Por otra parte, es indudable que muchos individuos tuberculosos presentan un cuadro sintomático que, aparte los fenómenos pulmonares, ofrece grandes analogías con el complejo tireotóxico («ojos grandes y brillantes», eretismo cardíaco, taquicardia, crisis sudorales, descargas diárricas sin causa aparente, temblor fino de los dedos, intumescencia tiroidea, etcétera (Saathoff). En vista de esto, resulta posible relacionar en un fondo constitucional común los trastornos dichos.

Los individuos de constitución **apopléctica** tienen piel gruesa y encendida, panículo adiposo bien desarrollado, tórax corto y alto con ángulo epigástrico muy abierto, cuello corto y aparato cardiovascular bien desarrollado. Son estos individuos de cuello corto y, al parecer, «rebosando salud», los que, según la idea vulgar, están más propensos a congestiones y hemorragias cerebrales. Las enfermedades de la nutrición (gota, obesidad, diabetes), el reumatismo crónico, la arterioesclerosis y la nefritis crónica, son más propias del hábito apopléctico, que representa, en cierto modo, un cuadro opuesto al de la constitución asténica. Viola opone el hábito megaloesplácnico, que se confunde con el hábito apopléctico y que se caracteriza por el excesivo desarrollo del sistema visceral, al hábito microesplácnico, cuya característica estriba en el predominio del sistema de la vida de relación. El hábito microesplácnico se confunde con el llamado hábito tísico.

La constitución **linfática** (Status lymphaticus) corresponde al concepto vulgar del linfatismo, a la constitución linfático-clorótica descrita por Paltauf, y, fundamentalmente, al llamado por Bartel estado hipoplástico. Se caracteriza este tipo por desarrollo exagerado de las formaciones linfoides de la economía: amígdalas, folículos linfáticos de la base de la lengua y de la faringe, ganglios linfáticos (cervicales, inguinales, mediastínicos). Aparte esto, los sujetos ofrecen un aspecto fofo, son de piel pálida y de escaso desarrollo muscular, y tienen gran propensión a presentar procesos inflamatorios y exudativos de las mucosas (coriza, conjuntivitis, faringitis, anginas) y de la piel. Frecuentemente coincide con el estado linfático un estado hipoplástico del sistema cardiovascular, que se reconoce por la pequeñez del corazón y la estrechez de los vasos, cuyas paredes son delgadas, y además, un estado de hipoplasia de las cápsulas suprarrenales y del aparato genital. Con mucha frecuencia coincide con el estado linfático la hipertrofia del timo, constituyéndose entonces el cuadro del estado tímico-linfático descrito por Neusser. El raquitismo, la escrofulosis y la tuberculosis figuran entre las enfermedades para las que presentan propensión los individuos de constitución linfática, que se observa particularmente en la edad juvenil y en los niños.

Debemos advertir ahora que cuando se miran las cosas desde el

punto de vista del estado funcional de las glándulas de secreción interna, se descubren ciertas relaciones entre la constitución general del individuo y el funcionamiento de aquellos importantes órganos glandulares. En este sentido, el hábito tísico puede definirse, según Pende, como temperamento hipertiroideo; y el hábito apopléctico, como temperamento hipotiroideo. De otra parte, en tanto en los sujetos con hábito tísico se descubren frecuentemente signos reveladores de un estado hipertónico del segmento vegetativo simpático, en los individuos de constitución apopléctica predominan, en cambio, las manifestaciones irritativas en el territorio neural parasimpático, de tal suerte que también podría hablarse de un estado constitucional vagotónico y de una constitución simpaticotónica. No obstante, si se considera que tanto el comportamiento del sistema vegetativo neural como el funcionamiento de las glándulas de secreción interna constituyen meros fenómenos parciales dentro del cuadro constitucional general del individuo, resulta que todos estos factores pueden relacionarse en la siguiente forma:

1. Constitución asténica — Hábito tísico — Hábito microesplácnico — Temperamento hipertiroideo — Temperamento simpaticotónico.
2. Constitución apopléctica — Hábito megaloesplácnico — Temperamento hipotiroideo — Temperamento vagotónico.
3. Por lo que respecta a la constitución linfática, se puede considerar como un tipo constitucional independiente de los anteriores. Desde el punto de vista anatómico, este estado se caracteriza fundamentalmente por hiperplasia de los órganos linfoides de la economía; y desde el punto de vista fisiológico, por predominio de los hormones linfoganglionares y por reacciones nerviosas predominantemente vagotónicas.

Debe hacerse notar que no hay diferencia substantiva alguna entre los conceptos que expresan los términos Diátesis — Disposición — y Temperamento, entendiendo por temperamento la manera de reaccionar a los estímulos fisiológicos y a los excitantes patógenos, o considerándolo como el aspecto funcional o reactivo del estado constitucional, cuya expresión morfológica corresponde a lo que se llama Hábito. Si tratásemos ahora de precisar las relaciones entre los diferentes estados constitucionales y las diátesis (véase más adelante), podría establecerse la conclusión general de que la constitución asténica corresponde a la diátesis consuntiva, en tanto la constitución apopléctica se relaciona más bien con las diátesis artrítica y neuroartrítica, de cuyas expresiones tanto se abusa aún por buen número de médicos. Por lo que respecta a la constitución linfática, cuyo parentesco con la diátesis exudativa de los niños es innegable, tiende a considerarse por algunos como una constitución morbosa que tiene probablemente igual base patogénica que el artritismo. Castellino y Pende consideran las diátesis artrítica y exudativa como dos constituciones morbosas de diferentes edades de la vida —de la época adulta, la primera; y de la edad infantil, la segunda—, pero cuyo fondo patogénico es probablemente el mismo. Stöeltzner engloba bajo el término

común de «oxipathie» el artritismo, la d. espasmófila y la diátesis exudativo-linfática de los niños.

La Medicina antigua nos ha legado una descripción magistral de los temperamentos, y ha considerado, además de los temperamentos fundamentales, por decirlo así, puros, variadas asociaciones temperamentales. Puede decirse que los temperamentos sanguíneo, nervioso y flemático corresponden, respectivamente, a las constituciones apopléctica, asténica y linfática. Sin embago, debe tenerse en cuenta que, si bien la constitución general representa la suma de las constituciones parciales (Martius), no parece dudoso que predominen a veces algunas de estas manifestaciones parciales, o hasta que constituyan la única manifestación aparente del estado constitucional general. Esto es lo que ocurre con ciertos temperamentos, p. ej., con el llamado por los antiguos temperamento bilioso, que corresponden a lo que Halle designaba como temperamentos parciales, por oposición a los temperamentos generales.

Pero al lado de la constitución física, corporal, del individuo, hay que considerar su constitución psíquica, o si se prefiere, su **carácter**, puesto que la persona es un complejo psico-físico individual, cuyos dos aspectos deben de ser estudiados desde el punto de vista de sus relaciones recíprocas y de sus afinidades. A la total constitución sómato-psíquica del individuo se la puede aplicar el término **sinstitución**. E. Kretschmer tiene el mérito de haber esclarecido las afinidades existentes entre los diferentes tipos corporales y los tipos psíquicos, que él designa como temperamentos cicloide y esquizoide. Según Kretschmer, hay estrecha afinidad entre los tipos asténico, atlético y displástico y el temperamento esquizoide, así como entre el temperamento cicloide o circular y el tipo corporal pícnico, caracterizado por fuerte desarrollo del perímetro de las cavidades viscerales (cabeza, pecho y vientre) y por propensión al acúmulo de grasa en el tronco, coincidiendo con gracilidad de las extremidades. En cambio, habría escasa afinidad entre el tipo pícnico y el temperamento esquizoide, y lo mismo, entre el temperamento cicloide y la constitución asténico-atlético-displástica y sus tipos mixtos.

Hagamos notar que el tipo asténico de Kretschmer se confunde con la constitución asténica; el tipo pícnico corresponde, en sus líneas generales, a la llamada constitución apopléctica; el tipo atlético, a la constitución normal o al designado de antiguo como tipo muscular; y en fin, en el tipo displástico incluye Kretschmer los tres grupos de gigantismo eunucoide, de eunucoidismo y obesidad pluriglandular, y de infantilismo e hipoplasia.

Los temperamentos ciclotímico y esquizotímico ocupan una posición fluctuante entre la constitución psíquica normal y las psicopatías respectivas, a saber, la locura maníaco-depresiva y la esquizofrenia. Por lo que respecta a la caracterología de los temperamentos cicloide y esquizotímico, señala Kretschmer los siguientes puntos: en lo tocante al humor y a lo que Kretschmer llama psicoestesia, se caracteriza el temperamento ciclotímico porque la proporción diatética oscila entre la exaltación (alegría) y la depresión (tristeza); y el temperamento esquizoide, porque la proporción psicoestésica fluctúa entre la hipersensibilidad (irritabilidad) y la anestesia (frigidez, obtusión). Por lo que respecta a la psicomotilidad, el ciclotímico reacciona a los estímulos de manera adecuada, sin rodeos; y el esquizo-

tímico reacciona frecuentemente de manera inadecuada. Lo que Bleuler ha designado como «sintonía» corresponde fundamentalmente al temperamento ciclotímico. Gracias a la actividad sintónica, la personalidad psíquica del sujeto tiende a ponerse en contacto íntimo con el ambiente; mientras que la forma opuesta de actividad, la «esquizoidia», tiende a aislar al sujeto de la realidad exterior. En el individuo normal actúan ambas formas de actividad, de tal manera que el sujeto puede aislarse de la realidad ambiental, reconcentrándose en su vida interior, y puede en otros momentos ponerse en contacto con el ambiente. El predominio de una de estas dos formas de actividad del psiquismo, conduce a los temperamentos sintónico y esquizoídico, correspondientes a los tipos temperamentales ciclotímico y esquizotímico de Kretschmer. La pérdida del contacto con la realidad, el autismo, constituye el fundamento de la esquizofrenia (Bleuler), exageración morbosa del temperamento esquizoide.

---

## Constitución

POR LA

Dra. Jimena F. de la Vega, de Madrid.

La observación constante de la variación individual plantea ante nosotros el problema de la **constitución biológica.** Los individuos de cada especie, y en particular los de la especie humana, presentan diferencias tales entre sí, que es imposible encontrar dos iguales. No sólo varían la forma exterior e interior del cuerpo, sino también los detalles más finos de la arquitectura orgánica. Esta variación de estructura crea a su vez diferencias funcionales entre los órganos y tejidos de cada hombre, y diferencias psíquicas caracterizadas por los rasgos que definen la individualidad y personalidad humana, tan variable y distinta.

Todas estas diferencias, lo mismo somáticas o funcionales que psíquicas, son debidas al influjo desplegado por los factores internos y externos determinantes de la constitución. En ésta hay que distinguir los factores internos, genotípicos o hereditarios, depositarios de la estructura íntima de la especie, y los factores externos, paratípicos o no hereditarios, debidos al influjo del medio ambiente en que se desarrolla y vive el ser orgánico que examinamos, no sólo desde que alborea su primera realidad de ser zigote, sino ya antes, en los gametos que han de realizarlo. En cuanto al papel que cada uno de los factores dichos representa dentro de la constitución, sabemos que tienen un valor biológico totalmente diferente. Los factores genéticos o genes, contenidos en la cromatina de las células sexuales, se caracterizan por la constancia con que se mantienen fijos e invariables. Partiendo de esto, podemos definir su conjunto como

genotipo (Johannsen) o idiotipo (Naegeli), diciendo que es el substratum material encargado de trasmitir y conservar a través del espacio y del tiempo la permanencia invariable de las especies. Gracias a esta constancia es posible reconocer a los individuos de una misma especie y, dento de ésta, las afinidades de género y familia, perpetuadas a través de períodos milenarios. Sin embargo, no por eso deja de ser cierto que las especies varían y varían por diversas causas.

En primer término, ya dentro de los límites normales, la variabilidad constitucional tiene su origen —seres sexuados— en las múltiples y variadas combinaciones del idioplasma. Es bien sabido que el plasma germinal se distribuye entre los cromosomas de las células sexuales. Estas, en el momento en que se disponen a conjugarse, reducen a la mitad el número de sus cromosomas, por lo cual los gametos, lo mismo masculinos que femeninos, sólo son portadores del número haploide de cromosomas característicos de la especie que representan. Así, en nuestra especie, cuyo número de cromosomas es de 48 (Goldchmidt), los gametos de uno y otro sexo llevarán cada uno sólo 24. Por lo tanto, el número posible de combinaciones entre los cromosomas de dos gametos que se conjugan será $= 2^{24}$ (tomando por base el número de gametos, y por potencia el número haploide de cromosomas), o sea, igual a 16.777.216, número, como vemos, extraordinario y que en sus sucesivas combinaciones crece en progresión geométrica. Por lo que respecta a la probabilidad de que se realice cada una de las combinaciones dichas, parece ser que todas y cada una de ellas están sometidas a la ley de azar (Quetelet) que gobierna los procesos biológicos y que matemáticamente se expresa por el binomio de Newton $(a + b)^n$. El conocimiento del mecanismo citado nos aclara por qué los individuos varían en la estructura íntima determinante de su constitución. Por esto mismo no puede sorprendernos que al examinar hermanos los encontremos muchas veces totalmente diferentes y sólo en un caso dado, caso por lo demás biológicamante monstruoso, podemos responder de que su composición hereditaria tiene que ser, o por lo menos, debe ser igual. Nos referimos al caso de los gemelos univitelinos.

Estas diferencias de constitución debidas a los factores hereditarios o genes, tenemos que distinguirlas de aquellas otras grabadas en la constitución individual por el influjo de la peristasis. La peristasis o medio ambiente en que vivimos hace reaccionar a los factores genéticos o genotipo de cada organismo en una intensidad mayor o menor, dando lugar a modificaciones o paravariaciones más o menos intensas, según su capacidad adaptativa. El material hereditario, aún sin variar en su estructura, tiene la virtud de poder sufrir el influjo del mundo exterior en que se encuentra merced a procesos de reacción y adaptación. Estas reacciones de adaptación que se demuestran por variaciones de estructura, de forma, de talla, de color, etc., son las determinantes del paratipo orgánico, o sea, de aquella parte de la constitución debida a la reacción del genotipo con el medio ambiente. El paratipo (Siemens) es, pues, la parte de la constitución que no se hereda, que perece con el soma en que

queda impreso y que toda su trascendencia es particularmente individual. Los estudios modernos han destruído toda la teoría de Lamarck. Los trabajos fundamentales de Johannsen experimentando con líneas puras, y los de E. Bauer, Morgans y otros, han confirmado esta observación plenamente. Todo lo que ha servido de base a la teoría de las propiedades adquiridas, se ha desvanecido a la luz del estudio del problema de la modificación orgánica, y si bien es cierto que el espíritu encuentra un camino fácil para explicar la evolución partiendo del principio de que las propiedades nuevas pueden fijarse y trasmitirse, también es cierto que por hoy el verdadero conocimiento de este mecanismo nos es totalmente desconocido.

Como el resto de los seres vivos, el hombre no se escapa a estas influencias determinantes en gran parte de su variabilidad. Por medio de ellas podemos hacer desarrollar intensamente las propiedades genotípicas más convenientes para la raza o para el individuo, y asimismo, podemos hacer que queden en latencia o dormidas las que no convengan en un caso dado. Nosotros hemos podido comprobar estudiando los factores determinantes del raquitismo, que en esta enfermedad hay siempre una disposición hereditaria, disposición que para que se manifieste necesita la colaboración de un medio externo favorable. Evitando éste, el raquitismo no se desencadena. Lo mismo ocurre con otra multitud de factores, p. ej., con el factor de la disposición para contraer el bocio (según Siemens, que lo ha estudiado en gemelos), factor que encuentra lugar propicio para manifestarse en los lugares y circunstancias de ambiente bocioso. Psíquicamente no hemos de encarecer el papel que la educación desempeña como factor paratípico o modificatorio.

En el hombre el único medio de que disponemos para distinguir lo idiotípico —herencia— de lo paratípico —adquirido— está en examinar el modo de comportarse en sus caracteres los gemelos univitelinos. Los gemelos univitelinos, por su unidad e igualdad hereditaria, nos sirven para resolver multitud de problemas de herencia y constitución que, sin ellos, difícilmente podrían esclarecerse en fisiología y patología humana. Es indudable que estos seres procedentes de un idioplasma común, han de presentar en su constitución física y psíquica un parecido rayano en la identidad. Somáticamente se demuestra esto comparando sus huellas dactilares, en las que se encuentra, según las investigaciones de Poll, mayor semejanza que entre las impresiones de las manos derecha e izquierda de un mismo gemelo.

Bonnevie que ha calculado el coeficiente de correlación de las líneas papilares ha encontrado las cifras siguientes:

| | | | |
|---|---|---|---|
| En 30 | parejas | de individuos no parientes | $2 = 0{,}270$. |
| » 30 | » | de hermanos con hermanos | $2 = 0{,}595$. |
| » 16 | » | de gemelos bivitelinos | $2 = 0{,}535$. |
| » 15 | » | de gemelos univitelinos | $2 = 0{,}924$. |
| » 30 | manos | de gemelos univitelinos | $2 = 0{,}860$. |
| » 30 | » | de gemelos bivitelinos | $2 = 0{,}886$. |

Esto prueba que el parecido entre las huellas dactilares de gemelos univitelinos no sólo es mayor que el que existe entre las manos de una

misma persona, sino también entre las manos de un mismo gemelo.

Por lo que respecta a las propiedades psíquicas se puede hacer la misma afirmación. En este sentido ofrece el mayor interés el estudio de la criminalidad, hecho comparativamente por Lange entre 13 parejas de gemelos univitelinos y 17 bivitelinos. Entre los primeros, 10 parejas eran concordantes en el sentido de su hábito criminal, y 3 parejas, no. Entre los bivitelinos, sólo dos parejas concordaban. Estas diferencias establecen como fundamental el hecho de que la tendencia al crimen descansa en una disposición (Anlage) hereditaria, por lo que los portadores de tal disposición están fatalmente inclinados a ser criminales. Sin embargo, el influjo del mundo exterior puede enmascarar o hacer quedar latente el especial modo de ser de los factores hereditarios. En términos generales, puede decirse que los caracteres morfológicos o funcionales que no coinciden en los dos gemelos no son hereditarios; si bien esta proposición no permite sentar que todo lo igual en ellos sea hereditario (Siemens), como, por ejemplo, el sarampión, la tos ferina, etc., afecciones que por lo general las habrán de sufrir a un tiempo.

Si nosotros intentáramos ahora definir la constitución desde un punto de vista general y biológico, partiendo de que son dos clases de factores los que la integran, de ningún modo diríamos que es una suma ni un producto, sino un algo mucho más complejo que esto. Es como el resultado de una constante interreacción entre lo interno y lo externo, entre el plasma germinal capaz de desarrollarse y las condiciones del medio exterior en que se desarrolla, medio sin cuya acción la vida quedaría sin realización absoluta (Hertwig).

En cuanto al concepto de constitución, no existe unidad de criterio. Tandler y J. Bauer llaman constitución a lo hereditario o genotípico, y condición, a lo adquirido o paratípico, designando con el nombre de «Körperverfassung» o composición corporal (J. Bauer) a la suma de ambos términos o fenotipo. La principal objeción que se puede hacer a esta definición, es la de tomar por constitución sólo a una parte de la misma, o sea, a los factores germinales o idioplasmáticos. Por constitución tenemos que sobreentender siempre lo que es producto funcional o reaccional de un sistema, en este caso integrado por la colaboración mutua y armónica de factores internos y externos. Unos y otros forman una simbiosis tal, que es imposible desengarzarlos sin anular la vida. Por lo tanto, no cabe tomar por constitución lo que sólo es una parte alícuota de la misma.

Martius dice que la constitución no es más que «la suma de las constituciones parciales»; pero, ciertamente, con esta frase no se define la constitución. En el Bion, además de las propiedades de las partes, existen otras que surgen como resultado de la agregación. Esto se patentiza en Química, en donde el cuerpo más banal, como el agua, nos sirve para demostrar que sus propiedades son bien distintas de las que poseen separadamente el H y el O. Pasando a la química orgánica, se demuestra que no sólo la clase y el número de elementos que integran un cuerpo es suficiente para hacer variar a éste, sino que el cambio de posición atómica es bastante para hacer que cuerpos de estructura igual posean propiedades distintas. Si esto

pasa en cuerpos cuya composición nos es dado calcular y examinar, no podemos concebir, y por tanto, tampoco expresar de una manera tan simple, lo que es la constitución de seres vivos.

Kraus y Brugsch han dado definiciones que satisfacen más. Kraus, partiendo de su principio de la unidad y totalidad orgánica, considera y examina al individuo desde el punto de vista de su aptitud funcional, lo cual tiene una significación extraordinaria en el problema del diagnóstico y pronóstico. La constitución —dice— como problema de la patología general, se define por los caracteres heredados y adquiridos del individuo, analizados morfológica y funcionalmente, lo mismo con respecto a la conducta de determinadas funciones parciales que a la suma de las propiedades derivadas de la actividad del cuerpo y del espíritu en relación principalmente con el modo de ser orgánico y en cuanto a sus exigencias de resistencia, de rejuvenecimiento y de vitalidad. Brugsch la define del modo siguiente: En Medicina se llama constitución la relación psico-física determinada por la unidad y totalidad de un sistema vital cuyas condiciones internas en combinación con las externas (mundo exterior, posición social, medio, etc.) están en constante equilibrio. Los factores hereditarios están contenidos en el idioplasma; pero el carácter de la constitución es determinado por la reacción de aquéllos con el mundo exterior. La ventaja de esta definición es hacer ver expresivamente el papel que en la constitución desempeñan los agentes exteriores. Su concepto de la unidad psico-física como objeto y fin de la constitución, la hace evolucionar recientemente en el sentido de que el problema de la constitución debe enfocarse, o mejor, sustituirse, por el problema de la persona. Se basa para plantearlo así en las numerosas observaciones de la gran guerra. Entonces fué fácil convencerse de que individuos considerados como sanos resultaban enfermos ante las exigencias de aquel conflicto, y por el contrario, individuos tomados por enfermos, se comportaban como verdaderamente sanos. Esto es debido, dice Brugsch, a la diferencia que sobre el desarrollo de la personalidad ejercen la educación y la voluntad disciplinada; éstas crean virtudes y valores suficientes para sostener sin desmayo cuerpos enclenques; en cambio, la robustez somática no es bastante para soportar la rudeza del vivir y los cataclismos que inopinadamente pueden sorprenderla si no va acompañada de aquella ponderación psíquica que sólo es capaz de crear la conciencia de nuestros deberes.

Por último, Pende, representante de la escuela italiana, coincide en algunos de sus puntos con Kraus y Brugsch, y define la constitución diciendo «que es la resultante morfológica, fisiológica y psíquica —variable de individuo a individuo— de las propiedades de todos los elementos celulares y humorales del cuerpo».

Después de todo lo dicho, podemos concluir que la constitución no puede definirse de un modo satisfactorio. La causa principal de ello, reside en que siendo la constitución la expresión tangible y palpable del sistema vital, se tropieza para definirla con los mismos obstáculos con que se tropieza al querer definir la vida; por lo cual habremos de contentarnos con representárnosla de un modo análogo a

lo hecho por Roux con respecto a ésta, es decir, expresar nuestros conceptos de constitución por los fenómenos estáticos y dinámicos que en ella percibamos.

En este sentido, lo que nosotros percibimos en cada organismo y designamos como constitución es aquella parte del genotipo que por influjo de los factores externos se ha desarrollado y florecido fenomenológicamente, y por lo cual es llamado fenotipo. El fenotipo no es sólo la parte exterior de los cuerpos, sino también la disposición y organización íntima de los tejidos, todo aquello que podemos analizar y determinar por medios físicos, químicos y fisiológicos. Esquemáticamente se representan en la forma siguiente:

Genotipo + Paratipo = Fenotipo.

Por las razones apuntadas, fácilmente se comprenderá que muchas veces nos hemos de encontrar con fenotipos iguales aún teniendo genotipos diferentes, y a la inversa, fenotipos diferentes con genotipos iguales. Así, p. ej., con respecto a *Primula Sinensis,* distinguen los botánicos varias razas, entre las cuales se encuentra una que florece con flores blancas y otra con flores rojas. Si a la variedad de flores rojas la sacamos de su ambiente habitual, que es de 10 a 15 grados, y la colocamos en un invernadero a la temperatura de 35 grados, llevaremos la sorpresa cuando florezca de que sus flores ya no son rojas, sino blancas, siendo imposible distinguirlas de la variedad primitivamente blanca. Lo que ha pasado es que *Prímula Sinensis rubra* reaccionó ante el factor peristático de la temperatura modificando un fenotipo, pero sin que esta modificación afecte en nada su estructura genotípica, puesto que llevada otra vez a su ambiente propio, florece nuevamente con flores rojas. Esta es una demostración evidente de que el medio puede determinar fenotipos iguales aún teniendo genotipo diferente. En animales hay observaciones parecidas, conociéndose entre ellos el cambio en conejos del color de la piel (blanca en negra, y negra en blanca) bajo el influjo de la temperatura. Con respecto al hombre, se sabe que la proporción que guardan entre sí las distintas proporciones del cuerpo es influída por las dos clases de factores citados.

Hereditariamente se marcan caracteres cuyo conjunto constituye las diferencias características de raza, pero el mundo exterior influye tan intensamente que muchas veces quedan encubiertos por éste. El tener las extremidades inferiores largas es una característica de la raza negra; pero también sabemos que la hiperfunción de las piernas, las alarga, como ocurre en los andarines, deportistas, etc. (Martin). Como han comprobado las observaciones de la gran guerra y postguerra, la alimentación juega un gran papel en la determinación del tipo, haciendo que éste sea delgado o grueso, esbelto o achaparrado. Sin embargo, la reacción o forma en que el organismo utiliza las substancias que ingiere, varía extraordinariamente de unos individuos a otros, aun colocados en las mismas circunstancias. Como ejemplo típico tenemos el reparto de la grasa, tan distinto individual y colectivamente. Su expresión más característica se ve en mujeres hotentotes y birmanas, en quienes se deposita formando acúmulos especia-

les en la región glútea y parte superior del muslo (esteatopigia). La esteatopigia es un carácter de raza ligado al sexo femenino. Los bastardos, o sea, los hijos de hotentotes y europeos, no ostentan verdadera esteatopigia, sino una marcada tendencia al acúmulo de grasa en los glúteos, caderas y parte superior del muslo.

La distribución de la grasa y su especial metabolismo, además de ser carácter racial e individual, lo es también sexual y muy característico, contribuyendo a formar, juntamente con la arquitectura ósea, el desarrollo muscular y capilar, etc., el distintivo morfológico de los sexos. Esta morfología determinada por los llamados caracteres sexuales secundarios marca el dimorfismo que presentan todas las especies constituídas por parejas. Como no nos compete hacer el estudio de los sexos, no podemos detenernos a examinar éstos y otros caracteres que los distinguen, así como tampoco podemos entrar a detallar la evolución somatométrica y morfológica que preside el ciclo orgánico del hombre, o sea, su infancia, adolescencia, juventud, virilidad, senescencia y muerte.

## Fenotipología

Desde el punto de vista de la Patología general se han clasificado los fenotipos estudiando su fenomenología morfológica, y esto ha creado la tipología constitucional.

Las clasificaciones dadas por las distintas escuelas se resumen en el cuadro siguiente, tomado de Brugsch:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Haller, 1750 (Suiza) | | Tipo atlético | | |
| Halle, 1797 (Francia) | Tipo torácico | Tipo muscular | Tipo abdominal | Tipo cefálico |
| Tabanis, 1804 (Francia) | | Tipo muscular | | Tipo nervioso |
| Thomas de Troisveure, 1821 | Tipo torácico | | Tipo abdominal | Tipo craneal |
| Restan, 1826 (Francia) | Tipo respiratorio | Tipo muscular | Tipo digestivo | Tipo cerebral |
| A. de Giovanni, 1877 (Italia) | Cmbción. I | Cmbción. II | Cmbción. III | |
| Benecke, 1878 (Alemania) | Segundo tipo | Tipo normal | Primer tipo | |
| Virenius, 1904 (Rusia) | Tipo epitélico | Tipo muscular | Tipo combinado | Tipo nervioso |
| Claudio Sigaud, 1908 (Francia) | Tipo respiratorio | Tipo muscular | Tipo digestivo | Tipo cerebral |
| Kretschmer, 1923 (Alemania) | Tipo asténico | Tipo atleta | Tipo pícnico | |
| Clasificación rusa | Tipo asténico | Tipo normal | Tp. aplopléctico | Tipo infantil |
| Bryant, 1913 (N. América) | Tipo carnívoro | Tipo normal | Tipo herbívoro | |
| Bormak (ruso contemporáneo) | Tipo estenoplánico | Tipo mesoplánico | Tp. europlástico | Tipo subplástico |

Prácticamente nos interesa conocer las clasificaciones cuyos tipos han encontrado más favor en la práctica. Estas son, en primer térmi-

no, las de Sigaud y Auliffe, aceptada también por la escuela vienesa (Bauer).

Sigaud se basa en un principio de desarrollo morfológico para deducir el desarrollo morfológico funcional. Su pensamiento es el siguiente: desde el momento de la fecundación tiene lugar en el organismo una división celular del centro a la periferia, hasta el momento en que la fuerza central es consumida. Desde entonces el conglomerado celular solamente dispone de la energía necesaria para sostener la vida. La periferia, a causa del contacto con el mundo exterior, se adapta a él y por eso se originan diferencias con el centro. El centro es el aparato cardio-vásculo-renal sin contacto con el mundo exterior; la periferia está representada por los aparatos respiratorio, digestivo, nervioso, muscular y sexual. La preponderancia en el desarrollo de alguno de estos síntomas, habrá de sellar y caracterizar tipológicamente al individuo. En este sentido distinguen Caillau y Mac-Auliffe cuatro tipos, a saber: respiratorio, muscular, digestivo y cerebral.

Caracterízase el tipo respiratorio por el desarrollo del aparato respiratorio en todas sus partes, a saber, torácica, craneal y facial. El tórax es largo, ángulo epigástrico agudo, costillas inferiores muy próximas a la cresta iliaca. Gran capacidad vital pulmonar; la porción media de la cara, o sea, la comprendida entre la base y raiz de la nariz, muy desarrollada. Nariz grande, larga, ancha o encorvada. Senos frontales y maxilares amplios. Gran arco cigomático. La cara presenta frecuentemente forma exagonal. Este tipo se encuentra preferentemente en los pueblos nómadas y habitantes de regiones montañosas. En el tipo digestivo, la cara está muy desarrollada en su tercio inferior; la distancia entre base y raiz de la nariz es particularmente grande, y el gran desarrollo de las ramas de la mandíbula inferior dan a la cara una forma piramidal de base inferior. El ángulo epigástrico es siempre obtuso, y la cicatriz umbilical, hundida. Generalmente hay obesidad. Este tipo es muy frecuente entre los esquimales (Fig. 34).

Presenta el tipo muscular, cráneo cuadrado, armónicamente braquicéfalo. El cabello es muy abundante y describe en su implantación una línea recta, formando a los lados un ángulo también recto, a diferencia del tipo digestivo, en que se implanta a los lados formando un arco, así como en el cerebral describe una línea oblícua. Las cejas marchan en línea recta. El tórax es ancho y el abdomen no sobresale. Angulo epigástrico ni muy abierto ni muy cerrado, de magnitud intermedia. Hombros elevados y anchos. Los músculos y tendones de las extremidades se delimitan muy bien (dentro de este tipo se encuentran los atletas y los criminales). Por último, el tipo cerebral caracterízase por gracilidad de la figura; cráneo muy grande, por desarrollo principalmente de la frente, lo cual da a la cara una forma piramidal con vértice hacia abajo; las orejas son grandes, las extremidades cortas y pequeñas. Los cerebrales representan a la inteligencia.

Según las investigaciones de Caillau y Mac-Aulliffe, estos tipos se reparten entre la población francesa en la proporción siguiente: res-

piratorio, 30 %; muscular, 47 %; digestivo, 14 %; cerebral, 9 %. Las cifras encontradas por Bauer difieren bastante de las precedentes, lo cual puede explicarse teniendo en cuenta las diferencias de país. Entre 2.000 hombres examinados, el 18 % correspondía al tipo respiratorio; 9 % al muscular; 3,9 % al cerebral, y 6,6 % al digestivo, clasificando solamente los tipos puros; pero tomando las formas mix-

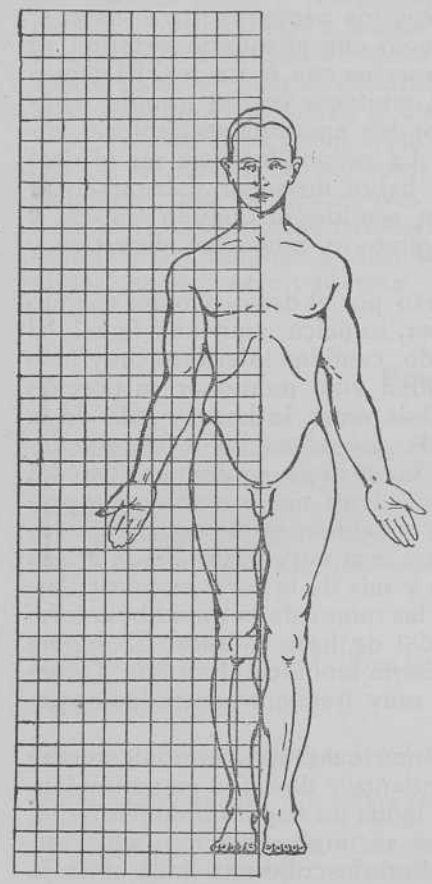


Fig. 33
Tipo cerebral, según Chaillon y Mc. Auliffe.

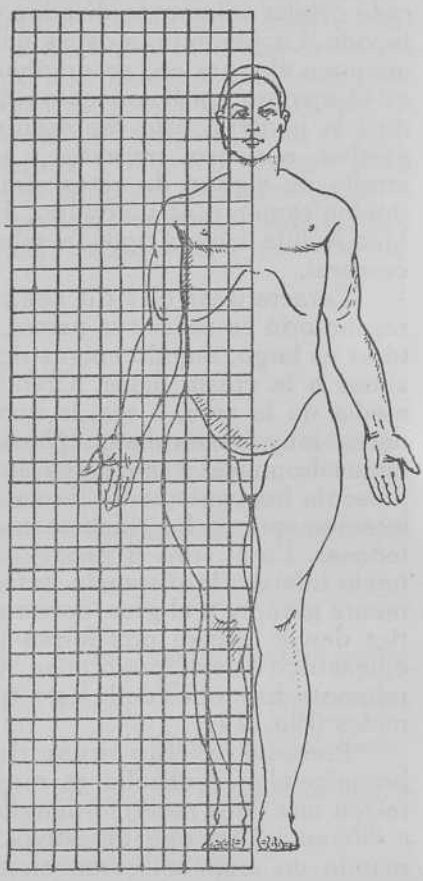


Fig. 34
Tipo digestivo, según Chaillon y Mc. Auliffe.

tas, entonces la distribución encontrada era la siguiente: 43,1 % al respiratorio; 23,8 % al muscular; 18 % al cerebral, y 6,6 % al digestivo. El 8,5 % restante no pudo hacerle encajar en ninguno de los cuatro grupos.

Con respecto a la predisposición que cada uno de estos tipos tiene hacia ésta o a la otra enfermedad, Bauer ha encontrado que el tipo respiratorio es mucho menos sensible a la tuberculosis que el tipo cerebral. La aortitis sifílica y las enfermedades del riñón atacan pre-

ferentemente al tipo digestivo y muscular. El tipo muscular da el principal contingente de reumáticos. Entre los cerebrales se recluta el mayor número de neurasténicos e histéricos. La correlación entre el tipo o hábito con la predisposición a sufrir esta o la otra enfermedad, se determina fácilmente por medio del coeficiente llamado de correlación.

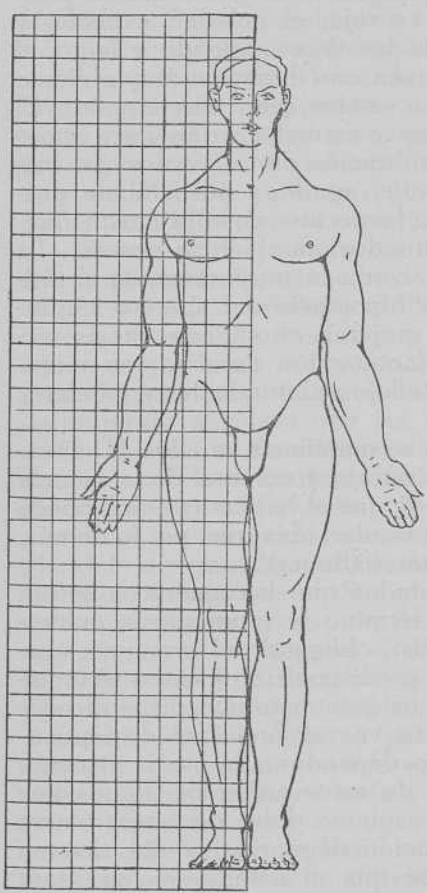


Fig. 35

Tipo respiratorio, según Chaillon y Mc. Auliffe (tomado de Bauer).

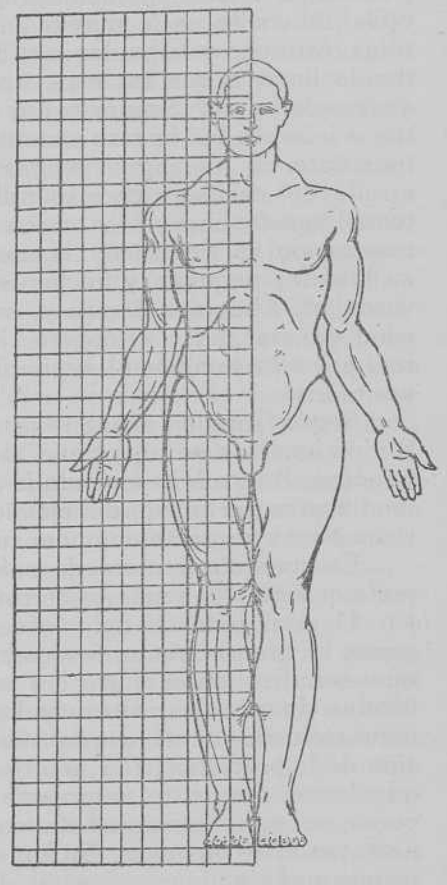


Fig. 36

Tipo muscular, según Chaillon y Mc. Auliffe (tomado de Bauer).

En 1907, Stiller introdujo por vez primera en Medicina el concepto de tipo asténico, concepto que por su importancia extraordinaria lo describiremos con sus mismas palabras. «Se trata, dice, de individuos con sistema débil y mal nutrido, de aspecto más joven que el que corresponde a sus años, con sistema óseo graciosa y armónicamente constituído y de talla inferior a la media. Los asténicos que se desarrollan rápidamente ostentan un hábito tan marcado, que

el pueblo los considera predispuestos a sufrir tuberculosis. La piel es fina y pálida, el cabello y la barba abundantes, pero el cuerpo generalmente sin vello. El cráneo prepondera sobre la cara, por lo que los huesos de ésta, especialmente la mandíbula inferior, son de delicada construcción. El arco cigomático y la nariz son pequeños, lo cual quita al rostro energía, presentando, por el contrario, una expresión decaída, angustiosa y deprimida. La lengua es delgada, blanca y saburrosa; si existe hiperacidez, la tienen roja; el paladar, estrecho y ojival; el cuello es la mayor parte de las veces delgado y largo; el tórax, estrecho y largo; las costillas llevan una dirección muy oblicua, dando lugar a que los espacios intercostales sean muy amplios. El alargamiento del tórax es causa de que se estreche su abertura superior e inferior. No es raro encontrar infiltración de un vértice sin historia anterior. El ángulo epigástrico muy agudo, y por falta de desarrollo del cartílago correspondiente, la décima costilla (costa fluctuans) queda libre y, en casos acentuados, también la novena. La respiración es superficial; la matidez cardíaca muy pequeña; el pulso blando, pequeño y frecuente (por hipoplasia del aparato cardiovascular). Abdomen flácido y, en las mujeres, abombado. Ptosis visceral generalizada (estómago, intestino y riñón derecho; en mujeres, a veces también el izquierdo). Reflejos abdominales y patelares exaltados».

Según Tandler, el hábito asténico se manifiesta ya a los 10 años. El tipo asténico se superpone al respiratorio y cerebral de la escuela francesa. Brugsch ha lanzado la idea de que el hábito asténico puede modificarse por influjo del ejercicio muscular, idea que, por lo demás, tiene pocos fundamentos para sustentarse (Bauer).

En cuanto a la clase de enfermedades que los asténicos sufren preferentemente, tenemos en primer término la tuberculosis pulmonar. La gran distancia del vértice al hilio, obligando al bronquio a recorrer un gran trayecto, favorece esta predisposición (Bauer). Asimismo, son frecuentes entre los asténicos los trastornos dispépticos y úlceras duodenales, observándose a su vez el síndrome dispéptico-neurasténico, el cual, según Stiller, no depende de la ptosis visceral, sino de la predisposición neuropática de estos enfermos. Bauer dice que la tan frecuente neuropatía del asténico debe de interpretarse como un signo funcional de constitución degenerativa del sistema nervioso. No obstante, Stiller escribe que el asténico no presenta psíquicamente ningún carácter degenerativo. Por el contrario, se observa en ellos un espíritu vivo, imaginativo e impresionable. Las dotes espirituales atribuídas por los antiguos a los tísicos corresponden evidentemente a los asténicos; es raro encontrar entre ellos tontos o limitados. Albut manifiesta que las gentes nerviosas son todas asténicas, y según él, son las mejores personas que existen en el mundo, representando en su mayoría aquellas dos formas del espíritu que dan sabor a nuestra sociedad. Entre ellas se encuentran sabios, artistas, poetas, pero nunca forzudos y robustos.

Las relaciones de desarrollo entre el sistema nervioso y vegetativo fueron el punto de partida de Viola para establecer su sistemática. En contraposición a la escuela francesa, que se apoya en observa-

ciones morfológicas, la escuela italiana parte de determinaciones somatométricas. Estas determinaciones o medidas las divide en dos categorías principales: 1.°, la que se refiere a la longitud de los miembros, de la que se deduce el desarrollo cuantitativo del sistema catabólico; 2.° medida del tronco, de la cual dedúcese el desarrollo cuantitativo del sistema vegetativo o anabólico. Los grupos en que, según este sistema, se dividen los hombres son tres, a saber: 1.° normo-esplácnico; 2.° micro-esplácnico o longitipo hipovegetativo de Pende; y 3.° macro-esplánico o braquitipus hipervegetativo de Pende. Con respecto a la escuela francesa se superpone cada uno de estos tipos con el muscular, respiratorio y digestivo, respectivamente; los tipos micro y macro-esplácnico se oponen en todas sus proporciones, siendo, según Pende, el producto de una ley natural, según la cual el tipo medio de la raza se deforma en dos direcciones, determinadas por el desarrollo grande o pequeño del sistema vegetativo.

El conocimiento cada vez más perfecto del sistema neuro-endocrino, asi como el papel que las glándulas de secreción interna desempeñan en la morfología y fisiología orgánica, determinando caracteres de desarrollo, crecimiento y hábito, ha dado lugar a que en relación con su hiper- o hipofunción se hiciese una clasificación tipológica. Tan expresivo es su modo de obrar, que muchos autores opinan de un modo absoluto que las glándulas de secreción interna presiden la formación de nuestro cuerpo y de nuestra alma (Kretschmer, Sacristán). El conocimiento de lo que Stern ha llamado «fórmula poliglandular», y lo que J. Bauer denomina «fórmula individual» de las glándulas de secreción interna, nos informa sobre el papel que cada glándula desempeña individualmente, así como de la correlación funcional de todas entre sí. Sin embargo, recientemente Bauer se expresa con ciertas reservas con respecto a este criterio y dice que hay que guardarse de exagerar el papel de los órganos hormónicos en la formación del tipo humano, siendo imprescindible recurrir al principio de las garantías múltiples, sobre todo, a la constitución parcial autóctona de los órganos para explicar muchos fenómenos, entre ellos, los que se refieren a la actividad del espíritu. Los mecanismos de correlación orgánica serían, según Bauer: 1. Correlación genotípica. 2. Correlación morfológica. 3. Hormonal, y 4. Nerviosa; a los cuales cabe añadir la humoral, representada por los elementos electrolíticos y productos de actividad celular no incluídos en la categoría de secreción interna, pero imprescindibles para la morfogénesis y el equilibrio orgánicos.

Los tipos de constitución endocrina que se describen, son los siguientes: 1.° Constitución hipotiroidea, tireotóxica y tireolábil (Levy, Rothschild). 2.° Constitución hipoparatiroidea. 3.° Constitución hiperpituitaria (acromegalia) e hipopituitaria. 4.° Constitución hipo e hipergenital. 5.° Constitución hipo e hipercromoafine. Podríamos añadir a esto la constitución intersexual (Goldschmidt). No nos detenemos a hacer la descripción de cada uno de estos cuadros por creer que fácilmente pueden comprenderse teniendo en cuenta lo dicho en este tratado sobre fisiopatología de las glándulas de secreción interna.

La clasificación más sugestiva e interesante de todas las dadas hasta aquí, es la de Kretschmer, cuyo principal objeto es desentrañar las relaciones existentes entre los caracteres del alma y del cuer-

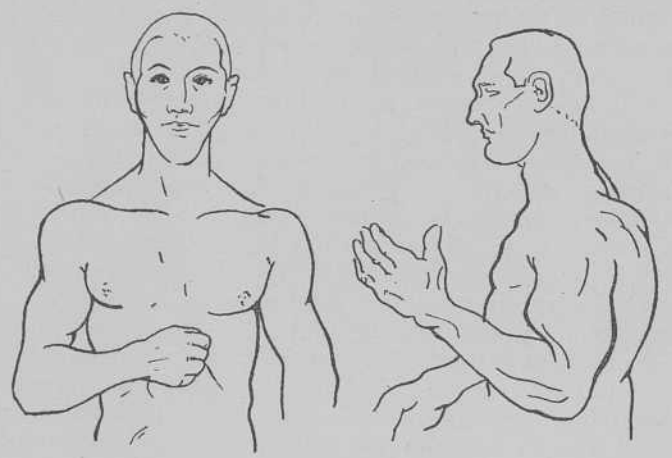


Fig. 37
Tipo atlético. (Tomado de Kretschmer).

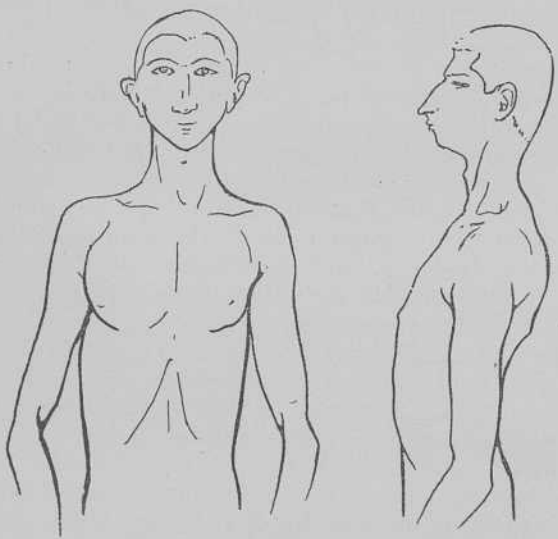


Fig. 38
Tipo asténico. (Tomado de Kretschmer).

po, asunto del que nos ocuparemos más adelante. Los biotipos kretschmerianos son los siguientes:

1.º Leptosómico. Es realmente el asténico, aun cuando se reserva este nombre para las formas en que la astenia es muy pro-

nunciada (Fig 38). En el asténico la cara es de forma ovoidea con eje corto (Fig. 40, *d*).

2.° Atlético. Se caracteriza por el desarrollo del esqueleto, musculatura y piel. Cara en forma de ovoide alargado (Fig. 40, *c*). Correspondería al tipo muscular de los franceses.

3.° Pícnico. Su principal característica es la relación propor-

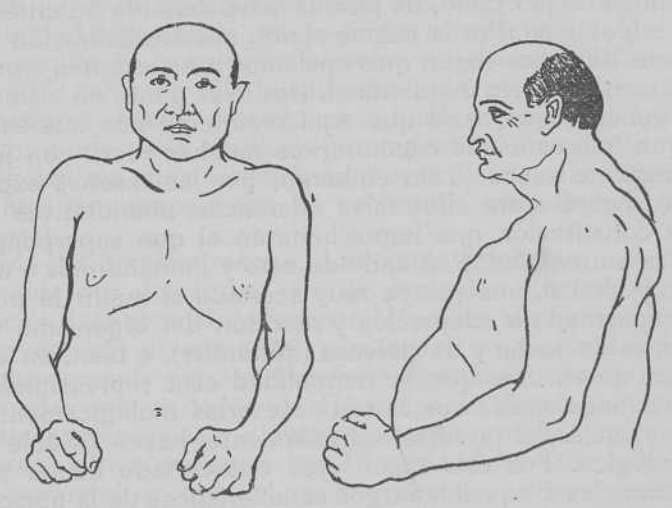


Fig. 39
Tipo pícnico. (Tomado de Kretschmer).

cional entre el esqueleto de la cara, así como la proporción que guardan el cuello, hombros y pecho. La cara varía alrededor de la forma llamada pentagonal (Fig. 40, *a*). El cuello en el pícnico no sigue una línea recta, sino que se confunde mediante una línea oblicua con

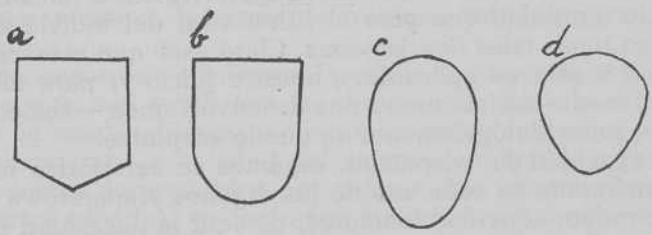



Fig. 40
La explicación en el texto.

el extremo superior del esternón. Tendencia a los acúmulos de grasa, especialmente en el tronco, y de modo difuso en la cara, caderas y rodillas. No alcanza madurez morfológica hasta cerca de los 40 años. Sería el tipo digestivo de la clasificación francesa, y el pletórico o congestivo de las antiguas clasificaciones. (Fig. 39).

4.° Tipos displásticos. A) Gigantes eunucoides. Idem con

cráneo en torre. Masculinismo. B) Obesos poliglandulares y eunucoides. C) Infantiles e hipoplásicos. Acromicria. Hipoplasia del tronco.

Ocurre preguntar ahora cuál de entre todos los hábitos o estructuras morfológicas descritas, es la que corresponde con el criterio que tenemos de lo normal. Realmente, como el concepto de normalidad es una ficción, la definición que de ella puede darse cambia según tomemos por punto de partida para definirla un criterio social, médico o biológico. Por la misma razón, nuestra definición ha de ser totalmente diferente según que apelemos a un examen estadístico o a un examen concreto e individual. Desde el punto de vista de la patología general, que es el que aquí realmente nos interesa, es evidente que habremos de encontrarnos muchas veces con individuos completamente sanos y, sin embargo, por las razones expuestas al principio, habrá entre ellos tales diferencias cuantitativas y cualitativas de constitución que imposibilitarán el que superpongamos su respectiva normalidad. Partiendo de esto y limitándonos a un criterio concreto y clínico, nos parece muy acertado el medir la normalidad por la capacidad de adaptación y reacción del organismo vivo a las condiciones de lucha y de defensa (Pfaundler), o bien, en el sentido de Grote, quien dice que la normalidad está representada por las manifestaciones vitales que le son necesarias biológicamente al individuo, las cuales, al reunirse acertadamente, hacen posible su actividad fisiológica. Por esta razón cree desacertado llamar anomalías constitucionales a aquellos rasgos característicos de la persona, y, en este sentido, necesarias e imprescindibles para ella. Este es el motivo por el cual trata de sustituir el criterio de normalidad por el criterio de responsabilidad (responsivität), más representativo del concepto que debemos de tener en clínica, puesto que no señala o marca límites entre normalidad y anormalidad, sino que expresa la congruencia de toda actividad biológica necesaria al individuo. Por lo tanto, ni en la longitud de la nariz, ni en el exceso o falta de ácidos, etc., debemos de ver anomalías morfológicas o funcionales, sino el servicio o utilidad que para el ritmo vital del individuo examinado puedan tener tales desviaciones. Claro está que este concepto de responsivität sólo es aplicable, a nuestro juicio y, para ello, con reservas, al medio social en que nos desenvolvemos —sociedades civilizadas—, pues biológicamente no puede aceptarse.

La capacidad de adaptación orgánica se exterioriza morfológica y funcionalmente en cada uno de los órganos y aparatos a los que se les exige mayor actividad funcional; de aquí la necesidad de conocer previamente su aptitud de trabajo, para enjuiciar el pronóstico, con lo cual se dice de un modo expresivo que para juzgar correctamente sobre constitución, hemos de atender, más que a la forma (ya hemos visto sus varios tipos), al dinamismo fisiológico.

## Constitución y disposición

Las anomalías constitucionales, variantes o desviaciones de la constitución normal, determinan la predisposición morbosa, o sea la disposición hacia la enfermedad. Esta disposición no significa más que inferioridad orgánica, y por lo tanto, incapacidad o, por lo menos, disminución de la aptitud de lucha y defensa. Médicamente es imprescindible saber no sólo lo que es normal y patológico, sino los puntos donde se enlazan y combinan, a fin de enjuiciar bien el pronóstico e instituir adecuada profilaxis y terapéutica. Atendiendo a la necesidad de dar una idea sistemática y sencilla de tales anomalías o desviaciones, las agruparemos en evolutivas, morfológicas y funcionales (Bauer).

La vida del hombre reconoce un **ciclo evolutivo** caracterizado esencialmente por dos fases, una de evolución o desarrollo, y otra, de involución, senescencia y muerte. Durante el primer período, la fuerza vital empuja al organismo a alcanzar su plenitud o madurez, pasando previamente por aquellas fases de transformación inherentes a determinadas épocas de la vida. Estas épocas marcan nuestra infancia, nuestra adolescencia y nuestra juventud, que florece con el despertar sexual y madura entre los 25 y 30 años. Con respecto a la duración temporal de todo el ciclo orgánico, existen evidentes diferencias no sólo de raza, sino también de familia. Tales diferencias son evidentemente constitucionales y están impresas en la estructura hereditaria del individuo. La observación estadística enseña que los judíos, escandinavos y pueblos balcánicos, son de vida más larga que los europeos del Sur (Griedmann). También sabemos que algunos troncos de negros australianos tienen por término medio 50 años de vida (Gildford). Parece ser que ciertos caracteres morfológicos del cuerpo influyen de un modo constante sobre el ciclo vital (R. Pearl), debido seguramente a factores pleotrópicos, esto es, genes de función múltiple.

Cuando nosotros calculamos la edad, lo hacemos a base de la experiencia que nos suministra la observación diaria contemplando individuos de edades diferentes. Con tales datos, logramos ordinariamente aproximarnos a la edad del sujeto examinado; mas algunas veces nos vemos sorprendidos por sujetos que parecen burlarse de todos nuestros cálculos, es decir, que aparentan ser mucho más jóvenes (infantilismo) o viejos (gerodermia, progeria) de lo que representan, constituyendo por lo tanto las variantes de constitución evolutiva e involutiva.

Entre las variantes o anomalías evolutivas de desarrollo hemos de citar en primer término el infantilismo. El infantilismo no es más que la persistencia, en épocas avanzadas de la vida, de caracteres que, siendo normales en períodos anteriores, son, sin embargo, transitorios. La causa de su persistencia se atribuye a falta de energía vital, necesaria para estimular el desarrollo, o bien a la acción de factores inhibidores o retardadores de los mecanismos de transformación

orgánica. Se distingue un infantilismo universal —muy raro—, y un infantilismo parcial. El infantilismo parcial puede afectar a un órgano o a todo un sistema orgánico. Como ejemplo clásico tenemos el retraso de la función sexual (eunucoidismo transitorio o puberal (Bauer) y la falta permanente de dicha función (eunucoidismo permanente). En oposición al eunucoidismo, se encuentra la pubertad precoz, con lo cual se quiere indicar una prematura madurez sexual, siendo típico en este sentido el caso descrito por Pirquet de dos hermanos con pubertad a los tres y tres años y medio.

Con respecto a la fase de involución se observan en ella anomalías análogas a las precedentes, y en este sentido se describe un senilismo universal y parcial. El senilismo puede presentarse en cualquier época de la vida, apareciendo a veces como tara familiar; tal es el caso de Zondek, de seis hermanas con senilismo a los 35 años. A veces todo el ciclo vital lleva un ritmo apresurado, como demuestra expresivamente la historia de Luis II de Hungría, quien a los dos años fué coronado, a los 14 había alcanzado madurez sexual, a los 15 se casó, a los 18 había encanecido y a los 20 murió. En todos estos casos se atribuye a las glándulas de secreción gran parte de la fenomenología clínica; pero no podemos olvidar que cada carácter orgánico tiene sus factores genéticos que lo gobiernan.

**Morfológicamente,** la inferioridad constitucional puede alcanzar toda una mitad del cuerpo. En este sentido es muy demostrativa la observación de Benedikt, quien pudo ver un hombre con inferioridad constitucional de todo el lado derecho, habiendo múltiples observaciones en las que la inferioridad o defectos de desarrollo se limitan a media cara (hemiatrofia facial), a un brazo o una pierna. La inferioridad constitucional puede estar ligada a todos los órganos y tejidos derivados de una hoja del blastodermo; así, p. ej., la enfermedad de Recklinhausen y la esclerosis tuberosa son trastornos de desarrollo de las células primitivas neuro-epiteliales, coincidiendo a la vez con anomalías de otros territorios del ectodermo (adenoma sebáceo, nœvus pigmentario de la piel, etc.) Es frecuente observar anomalías de la hoja externa en individuos de una misma familia. Entre las variantes morfológicas exteriores podemos contar el mongolismo, epicantus, coloboma del iris, heterocromia de ambos ojos, doble implantación de las pestañas, variaciones en la forma del pabellón de la oreja, tubérculo de Darwin, defectuoso desarrollo del helix, falta del lóbulo, etc. En el cráneo pueden verse distintas formas y tamaños (macro y microcefalia, cabeza en forma de torre, de barquilla, etc.); y en cuanto a la cara, es relativamente frecuente el prognatismo de la mandíbula inferior, anomalías en la implantación de los dientes, paladar en forma de ojiva, boca de lobo, labio leporino, lengua geográfica y plicata, nariz grande, pequeña o desviada, etc. Por último, en el tegumento puede sorprendernos el exceso o defecto de pigmentación (vitiligo, cloasma, albinismo, xeroderma pigmentoso, mancha mongoloide, nevus, pecas o efélides, etc.) y la distribución cuantitativa del vello.

Interiormente podemos hallar anomalías de todos los órganos y aparatos. Por lo que respecta al sistema cardio-vascular, puede existir

hipoplasia del corazón y de la aorta (Kraus); en estos casos el diámetro de la aorta es muchas veces inferior al de la arteria ilíaca de un hombre normal. Clínicamente se observa en estos casos, además de pulso frecuente y lábil, tendencia a la dilatación del corazón (Martius). La hipoplasia cardial creía observarse más frecuentemente en individuos de tórax estrecho que en los de tórax normal, lo cual no parece que sea exacto. No hemos de confundir el corazón hipoplástico con el corazón en punta de gota, puesto que éste depende, de una parte, de la longitud de los grandes vasos, y de otra, de la enteroptosis. El corazón grande puede tomar forma en punta de gota por el descenso del diafragma (Wenckebach); sin embargo, no es fácil distinguir clínicamente el corazón en gota de la hipoplasia cardiovascular. Con frecuencia cursan juntos la hipoplasia cardio-vascular y el hábito asténico de Stiller, o bien se reune aquélla con el estado timolinfático (Neusser). No deja de observarse, al lado de la hipoplasia vascular, hipertrofia del corazón, lo cual es debido, según unos, a factores exógenos (esfuerzos, alcoholismo), y, según otros, a causas endógenas, especialmente insuficiencia del sistema suprarrenal. La falta de adrenalina determinaría caída del tono vascular, aumentando por consiguiente las exigencias del corazón izquierdo. Como anomalía constitucional importante no podemos dejar de citar la dextrocardia, o sea, el corazón colocado en el hemitórax derecho, en lugar de estar en el izquierdo. También son importantes aquellas anomalías cardíacas debidas a la persistencia de ciertas condiciones anatómicas fetales, tales como la comunicación de aurículas y ventrículas entre sí (enfermedad azul), y por último, la estrechez de la mitral y pulmonar. En cuanto a los vasos, son bien conocidas la hipotonia y, especialmente, la hipertonia esencial.

Entre las anomalías constitucionales del sistema eritropoyético es necesario incluir las hemodistrofias, clorosis, anemia hemolítica, trombopenia esencial, eritremia constitucional y fórmula leucocitaria anormal; remitiéndonos para el conocimiento de sus características al capítulo de este Manual en donde serán descritas. Por lo mismo, dejamos de enumerar aquí la hemofilia y enfermedades análogas, por pertenecer su estudio a la parte donde se trata de los problemas de la herencia.

Ya hemos citado algunas de las anomalías de las vías aéreas superiores. Con respecto al tejido linfoide de la faringe se observa frecuentemente hiperplasia de todo el anillo de Waldeyer, teniendo gran valor para distinguir la hiperplasia primaria (linfatismo) de la secundaria debida a infecciones, el hecho de que en el primer caso se hipertrofian los folículos de la base de la lengua (Neusser, Schridde). La hiperplasia de las tonsilas trae como consecuencia dificultades de respiración nasal, teniendo que hacerlo vicariantemente por la boca, lo cual da (sobre todo en niños) una expresión de estupidez. Duermen con la boca abierta, y la entrada de aire en la laringe, tráquea y bronquios, sin sufrir previamente el tamizado nasal, predispone a afecciones de estas vías; siendo frecuente en niños linfáticos y adenoideos, sordera y otitis media. Asimismo en estos niños se observa pereza intelectual, falta de atención y disminución de la aptitud para

el trabajo psíquico; reflejos nerviosos, como pavor nocturno, enuresis, etc. Con respecto al pulmón, parece ser que la respiración bucal da lugar a atelectasia de los ápices pulmonares (Krönig), habiendo podido comprobarse gráficamente que las partes superiores del tórax apenas participan en la respiración. Es fácil comprender que tal atelectasia predispone a la tuberculosis pulmonar.

En casos raros falta la epiglotis, lo cual representa un trastorno de desarrollo embrional. Más frecuente es la epiglotis en omega, en relación, al parecer, con el estado linfático (Landesberg). La falta de desarrollo de la laringe con voz tonal aguda, es un signo bien conocido de infantilismo e hipogenitalismo. Aschoff y Bruckmann llaman «traqueobroncopatía osteoplástica», a un proceso de la tráquea y bronquios gruesos caracterizado por la existencia en estos órganos de pequeñas dilataciones, debidas, según ellos, a una constitución anormal de las fibras elásticas, y según Simonds, del tejido cartilaginoso y pericondral. Señalemos, por último, que no es raro encontrar una forma irregular de los lóbulos pulmonares, así como desarrollo rudimentario o ausencia del lóbulo medio derecho. En cuanto a la estructura íntima del parénquima, sabemos que existe un enfisema debido a un envejecimiento prematuro del tejido elástico (Tendeloo). Por lo que respecta al aparato digestivo, admitamos que en el esófago puede observarse atrepsia, megaloesófago, divertículos e inclusiones de mucosa gástrica, las cuales crean una predisposición anatómica para el desarrollo de tumores. Tampoco deja de verse el espasmo esofágico periódico o desencadenado por causas emocionales, expresivo de una constitución neuropática. Por lo que respecta al estómago e intestinos, podemos apreciar röntgenológicamente cambios de forma y posición, anomalías de longitud y volumen, megalocólon, enteroptosis generalizada, y por último, microgastria, píloroespasmo congénito y estómago en forma de reloj de arena.

En cuanto al esqueleto, pueden encontrarse trastornos que le afecten parcial o totalmente. En primer término, son de notar las desviaciones por exceso o defecto de desarrollo, esto es, gigantismo y enanismo (hipersomia, normosomia, hiposomia y nanosomia), en sus formas primarias y secundarias. A su vez, la acondroplasia ocupa un lugar importante. Esta anomalía de constitución es debida a que la osificación se verifica encondralmente, suspendiéndose tempranamente la formación periostal del hueso. Sus características más importantes son braquicefalia, extremidades cortas (no llegando muchas veces las superiores a alcanzar los trocánteres), manos con isodactilia y dedos en tridente. Se liga este trastorno con una gran actividad sexual e insuficiencia hipofisaria. A veces la acondroplasia afecta una sola mitad del cuerpo y, en casos especiales, un solo miembro o hueso de éste (micromelia parcial).

Se conoce con el nombre de «osteogénesis imperfecta» un trastorno caracterizado por la fragilidad extraordinaria de los huesos, debida, según unos, a una osificación periostal insuficiente, y según otros, a la incapacidad por parte del hueso neoformado para fijar la cal. Distínguense, según el período de vida en que se instala, una osteoporosis congénita y otra tardía; a esta última también se la

llama displasia periostal. Los individuos con tal anomalía están expuestos constantemente a sufrir fracturas. El mismo cuadro clínico de las fracturas lo ofrecen también individuos con osteoesclerosis, alteración debida a ser reemplazada gran parte de la substancia esponjosa del hueso por tejido compacto. Es importante la observación de que frecuentemente se combina con anemia y otras afecciones de los órganos eritropoiéticos (Reiche). En la disostosis cleido-craneal hereditaria se trata de una deformidad del cráneo y cinturón escapular debida a una suspensión cuantitativa del desarrollo normal. Sus principales caracteres son braquicefalia, platicefalia, gran joroba, predominio del esqueleto craneal sobre el facial, persistencia de las fontanelas y persistencia de múltiples puntos accesorios de osificación.

En el tórax no es raro encontrar además de las variedades de conformación ya conocidas (tórax en quilla, en embudo, paralítico, tísico, piriforme, etc.) costillas supernumerarias, escápula alata y escofoidea. En cuanto a la columna vertebral, son bien conocidas la lordosis, escoliosis y desviaciones cifóticas. En los miembros y extremidades pueden verse las siguientes anomalías: coxa vara, genu valgun, pie plano y hendido, polidactilia, sindactilia, clinodactilia, membraria interdigital, contractura de Dupuytren, hallus valgus, esclerodermia, exostosis cartilaginosa múltiple y encondromas.

Por lo que respecta al sistema nervioso, se han visto casos de agenesia cerebelosa, sin que hubiera habido en vida manifestación clínica alguna; la agenesia e hipoplasia pueden limitarse a algunas partes o territorios del cerebelo, existiendo una forma de hipoplasia que forma el substratum de la ataxia cerebelosa de Marie. En cuanto al cerebro, se acepta en general que existe correlación entre las dotes intelectuales y el peso (Obersteiner). Existen, sin embargo, casos de personas normales cuyo peso cerebral no excedía de 680 y 598 gr. (Wilder y Liguere). En la mayor parte de los casos los trastornos de desarrollo cerebral conducen a la idiocia. De gran interés es la anomalía constitucional contraria, esto es, la hipertrofia cerebral, combinada frecuentemente con hiperplasia linfática e hipoplasia vascular y genital (Rokitansky). La verdadera hipertrofia es rara, tratándose la mayor parte de las veces de hiperplasia del tejido de sostén (Marburg). Bartel ha hecho notar la predisposición de los individuos linfáticos a las formaciones gliomatosas. Es importante el hecho de que las anomalías cerebrales se acompañan de anomalías de las glándulas de secreción, como hiperplasia timo-linfática, acromegalia, modificación de las suprarrenales, etcétera (Bauer).

Exteriormente se encuentran múltiples y variadas formas de cerebro no sólo en lo que se refiere a sus índices proporcionales, sino también en sus pliegues, surcos y cisuras. Cisuras análogas a las de los monos se han encontrado en enfermos mentales (Schloss y Näcke), interpretándose por lo tanto como un signo degenerativo. Benedict observó en criminales un tipo especial de pliegues y cisuras al cual llama «tipo criminal», muy parecido al que presentan los grandes cetáceos. Sin embargo, Näcke cree que esto no tiene valor alguno en el sentido de la disposición criminal, por encontrarse tam-

bién en hombres normales. Es evidente que el cerebro de hombres geniales presenta diferencias con el cerebro de tipo medio, constituyendo una variante que se aproxima más al tipo de cerebro de enfermo mental.

La forma de la médula varía ya normalmente. En la infancia y en la vejez predomina la forma oval; en los adultos, la circular (Stern). Como defecto de desarrollo podemos contar una médula de tipo infantil pequeña e hipoplásica. La enfermedad de Friedreich es una forma de este tipo, caracterizada por disminución de todos sus diámetros y sistemas, debidos a una predisposición constitucional. Es interesante la observación de Stern, de que la médula de los diabéticos se caracteriza por ser constitucionalmente muy pequeña. Hay ciertas enfermedades del sistema nervioso que tienen morfológicamente una base hereditaria. En cuanto a células y fibras se conocen, entre otros trastornos, una «aplasia celular ganglionar» y una insuficiencia de desarrollo del sistema celular que clínicamente se revela por idiocia familiar amaurótica, así como la aplasia axial extracortical congénita, descrita familiarmente por Merzbacher. A los trastornos de tipo fetal corresponde la persistencia, en la capa molecular del cerebro, de las células fetales de Cajal, células que regresan al sexto mes del desarrollo embrional y que en el recién nacido ya no se perciben (Ranke). Su existencia coincide con trastornos paralíticos, epilépticos, lúes congénita, mongolismo, cretinismo y especialmente demencia precoz.

**Funcionalmente** se encuentran anomalías en todos los órganos. En este sentido no tenemos más que recordar las arritmias funcionales cardíacas y respiratorias, cuya causa hay que buscar en último término en la excitabilidad especial del sistema nervioso, el cual, de tener un tono normal, no se dejaría influir por excitaciones reflejas. Como los fenómenos de vagotonia y simpaticotonia juegan papel importante entre las manifestaciones funcionales de desequilibrio constitucional, de ahí que Eppinger y Herss los hayan tomado como punto de partida para hacer una clasificación constitucionalógica. Por medio del electrocardiograma se registran anomalías funcionales, tales, el desdoblamiento de la onda I y, eventualmente, de la A (Kraus y Nicolai). Estos autores han encontrado también al lado del desdoblamiento de la onda I, Ip de tipo generativo.

En cuanto a otro tipo de anomalías funcionales, no pueden olvidarse las secretoras. En el estómago se encuentran trastornos de hiper-e hiposecreción orgánica, es decir, debidos a un exceso o falta de aptitud secretora de las células, como ocurre en la aquilia congénita descrita por Eihorn y Martius. Es importante el hecho de que muchas veces estas alteraciones se combinan con anomalías de los dientes, de la lengua (lengua plicata y lengua geográfica), hernias en individuos jóvenes y estreñimiento pertinaz, habiendo observado Schmidt en algún caso especial idiosincrasia alimenticia, como intolerancia para el café. Albu ha observado que en estos casos hay una predisposición familiar, asociándose frecuentemente estigmas neuropáticos. Es notable el hecho de que la insuficiencia secretora se combina con fosfaturia y oxaluria, así como con bradicardia constitu-

cional (Schmidt), lo cual habla en contra de la relación que se había establecido entre fosfaturia e hiperclorhidria.

La aquilia juega un papel bien conocido en el cuadro clínico de la anemia perniciosa y mielosis aleucémica (Wegener). Es de notar que existe una hipoclorhidria debida a factores externos (condicionales de Bauer), como es la hipoclorhidria endémica de los tiroloses, asociada al bocio. En niños no es raro encontrar aquilia con diátesis exudativa y catarro bronquial. Aun cuando en la mayor parte de los casos de hiperclorhidria gástrica hay signos neuropáticos, no existe sin embargo ninguna prueba que confirme definitivamente la naturaleza nerviosa de la hiperacidez. Tabora y Riegel la designan como anomalía constitucional, hablando en este sentido su frecuencia familiar (Yung), creyendo Bauer, en oposición a Stiller, que entre hiperclorhidria y astenia no existe una estrecha relación. Por último, en lo que se refiere a la úlcera de estómago y constitución, Aschner y Spiegel, que han estudiado este asunto detenidamente, encontraron que en las familias de ulcerosos no sólo la úlcera es mucho más frecuente, sino también el cáncer. De cada ocho ulcerosos había uno que perdiera el padre o la madre de cáncer gástrico, mientras que en la frecuencia de este último proceso en sanos, se daba cada 22. Esto revela que en dichas familias existe una inferioridad constitucional de dicho órgano.

En cuanto a las anomalías funcionales del sistema nervioso, nos remitimos para su estudio a la parte que en este Manual se dedica a dicho sistema.

## Constitución serológica

Los anticuerpos, como substancias preformadas químicamente, están sometidos a las mismas leyes de desarrollo ontogénico y filogénico que los caracteres anatómicos. Los anticuerpos que se forman para defensa de antígenos de la misma especie animal se llaman iso-anticuerpos. Landsteiner ha demostrado que los iso-anticuerpos son fisiológicos en el hombre, no significando seguramente más que un refuerzo de la capacidad genética celular. El estudio de dichos anticuerpos sirvió para comprobar que serológicamente hay diferencias específicas no sólo de raza, sino individuales, suministrándonos este estudio, estudio llamado de los grupos sanguíneos, un filón más que nos ofrece el problema de la constitución. El concepto y criterio de clasificación de los grupos sanguíneos ya ha sido estudiado en otra parte de este Manual, por lo cual nos limitaremos a señalar, primero, su distribución geográfica, según la cual alcanza el grupo A un 40 % de frecuencia en el Norte y Centro de Europa, mientras que al Oeste y Sur disminuye; en tanto que el grupo B se distribuye en sentido contrario: 10 % en Inglaterra y 60 % en la India (Hirschfeld). La frecuencia de los grupos es independiente del clima, por lo que, un pueblo nómada desde cientos de años lleva el sello de un tronco de origen, como se prueba entre los mahometanos y griegos de Salónica (Hirschfeld).

Se ha querido establecer cierta relación entre la constitución serológica y la predisposición a determinadas enfermedades. Por hoy, poco sabemos en este sentido, limitándose las investigaciones concretas a un número escaso de enfermedades. Por lo que atañe a la tuberculosis, Hirschfeld cree que están más predispuestos los grupos AB y O. En las formas hemotoicas hallaron Ribiere y Kossowitz prevalencia del grupo AB, y en las fibrosas, del B y AB? (Pantschenkowa y Agte). En la lúes no hay unanimidad de criterio respecto de cuál grupo es el predispuesto, pero es interesante el hecho de que después de tratados desaparece la reacción de Wassermann más difícilmente en el grupo AB, lo cual hace suponer que tenga alguna significación en la aparición de la metalúes. Para el tifus se ha encontrado resistencia del grupo O (Rubaschkin y Dennan); en cambio, este grupo daría el mayor contingente de hipertireosis (Hermans y Kronberc). Por último, los enfermos del sistema nervioso son, según Gundel, en un tanto por ciento elevado, del grupo B, afirmando Chutz y Wohlisch que al grupo A pertenecen la mayor parte de los individuos de gran talento.

Los resonantes descubrimientos de Pasteur fueron causa de que toda la corriente médica de aquel tiempo se desplazase a buscar en las causas externas el origen de toda enfermedad. Este criterio se sostuvo hasta época muy reciente, en la que grandes médicos (Martius, Kraus, His, etc.) observaron que no bastaba la presencia de gérmenes para que el individuo sano enfermase, sino que la enfermedad o infección necesitaba para desarrollarse encontrar condiciones adecuadas en el organismo atacado. El estudio de estas condiciones y las diferencias que individualmente ofrecen las respuestas, fueron el punto que sirvió de apoyo al renacimiento de los estudios constitucionales, tan sagazmente iniciados por Hipócrates en el albor de la Medicina. El conocimiento que hoy tenemos del valor y relación que entre sí guardan los términos constitución e infección ha hecho perder todo valor al concepto según el cual se explicaba antes el auge y declive de las epidemias, esto es, de que éstas decrecían cuando se amortiguaba la virulencia del germen. Hoy sabemos que la virulencia de los agentes infecciosos es la misma al final que al principio de la epidemia, y que la mortalidad y morbilidad que determina está en razón del número de individuos susceptibles o rebajados en sus defensas por circunstancias accidentales (Levinthal).

La significación del momento constitucional se ve claramente en el trabajo de Webster, Flexner y Amps, quienes observaron grandes diferencias de mortalidad entre distintas razas de ratas infectadas con bacilos tíficos. Schick inyectando intracutáneamente al hombre una pequeña dosis de toxina diftérica observó que algunos reaccionaban con pequeños síntomas, mientras que otros presentaban una reacción local inflamatoria o necrótica. La gama que en su intensidad nos ofrecen los estados infecciosos, desde las fases graves y fulminantes, hasta los benignos, abortivos y latentes, es prueba de que el individuo por circunstancias inherentes a su modo de ser reacciona poniendo en juego mecanismos de intensidad y valor diferentes. Estos mecanismos están representados por los anticuerpos normales que de-

terminan la capacidad inmunológica de raza y de familia, por encima de la cual está la inmunidad hiperreactiva del individuo. Por esto es necesario preguntar cómo logra un individuo alcanzar esta inmunidad hiperreactiva que le coloca por encima de los individuos de su raza. Desde este punto de vista tienen gran importancia los antígenos no infecciosos, siendo los mejor conocidos los iso-anticuerpos. Los iso-anticuerpos se heredan según las leyes de Mendel, y también parece ser que son hereditarios el complemento y la idiosincrasia.

Por ejemplo, limitándonos a la difteria, sabemos que la inmunidad depende, en primer lugar, de que los individuos insensibles contienen una antitoxina normal. Croer observó que el suero de los recién nacidos con Schick negativo a veces no contiene ninguna antitoxina; tales casos se aclaran suponiendo que el Schick negativo depende de una falta de afinidad de las células para la toxina. La diferenciación celular y bioquímica que se exterioriza por determinadas afinidades se rige por leyes desconocidas. A este conjunto de factores constitucionales se suma la acción del mundo exterior. Todas estas reflexiones demuestran que la esencia de la susceptibilidad a las infecciones depende de un mecanismo dinámico.

Estudiando la herencia de las reacciones de Schick y Dick se ve que en todos los grupos hay individuos positivos y negativos, por lo que las propiedades A y B no representan ni susceptibilidad ni inmunidad especial. En caso de que un padre sea A o B positivo, y el otro O negativo, entonces los hijos poseen la mayor capacidad de reacción de grupo. La verdadera significación de tales hallazgos en el estado actual de nuestros conocimientos es la de que un carácter constitucional negativo o positivo depende de factores hereditarios. Puede, por tanto, presumirse que la sensibilidad para la difteria depende de genes colocados en un grupo de cromosomas. Aceptamos que existe un gen para la propiedad recesiva O, y en la proximidad un factor hereditario D, con la capacidad e incapacidad de producir antitoxina diftérica normal. Aceptemos también, p. ej., que la propiedad A se origina por mutación de O, esto es, en el mismo sitio del cromosoma, entonces veremos que unas veces la inmunidad antidiftérica está unida a la propiedad O y otras veces a la propiedad A. Inversamente a esto podemos presumir mutaciones del factor D, que reune en su grupo diferentes propiedades inmunológicas. En caso de que la reunión o asociación no sea absoluta, entonces pueden trasmitirse las propiedades de inmunidad diftérica por intercambio o cruzamiento de factores («crossing over» de los ingleses). Nosotros no sabemos si la inmunidad diftérica es simplemente un carácter dominante o un conjunto de factores, o si la formación de anticuerpos es ya fisiológicamente un proceso complejo.

Las epidemias debemos de representárnoslas como un poderoso factor de selección, en el que concurren diferencias antropológicas y serológicas de la población en que se producen. Los anticuerpos normales contra agentes infecciosos, son la expresión y consecuencia de la historia del sufrimiento epidemiológico de la humanidad. Debemos de aceptar que a los diferentes anticuerpos normales, lo mismo que a su defecto, corresponden distintos factores hereditarios. La existencia

de anticuerpos normales nos descubre un poderoso factor de inmunidad que decide de la capacidad vital de la raza en lucha contra agentes infecciosos. Estos anticuerpos se forman en el organismo, no como en una tabla rasa, sino porque éste tiene capacidad para ello, para lo cual basta excitar la función espontánea de las células maduras y el refuerzo de las capacidades celulares condicionadas para ello.

De entre todas las infecciones, resaltan por su importancia práctica la sífilis y la tuberculosis, por lo cual es menester que nos detengamos a analizar las condiciones orgánicas que más influyen en su desarrollo. En primer término, es bien sabido que existen individuos a quienes la gente señala como tísicos debido a su aspecto. Estos individuos son los que corresponden científicamente al hábito tísico descrito por Rokitansky y ya conocido por Hipócrates, quien hizo notar que estos sujetos se hacían más tarde tuberculosos. El hábito tísico de los antiguos se superpone con pequeña diferencia al asténico de Stiller, pudiendo afirmarse en armonía con los resultados de las investigaciones de Bauer, Brugsch y Viola, que este hábito es el terreno abonado para la tuberculosis. La razón principal es que siendo el pulmón el lugar predilecto de desarrollo de esta enfermedad, encuentra en dichos sujetos condiciones favorables para ello, debido, según Beneke, a que el pulmón en estos casos es extraordinariamente grande y el corazón y vasos muy pequeños, lo cual crea déficit de riego. Pero aparte de estos casos en los que las condiciones anatómicas son tan propicias, es evidente que en la estructura íntima y propiedades citológicas del pulmón existe alguna particularidad que favorece su desarrollo. Bartel supone que pueda tener alguna importancia el poco desarrollo del tejido linfático en este órgano. Neumann y Wittgenstein creen que estaría ligada esta disminución de resistencia a la falta de fermentos lipolíticos, lo cual no ha sido confirmado (Sieber y Dzierzgowsky). En este sentido parece que ha tenido algunos prosélitos la hipótesis de Weisz, quien afirma que el tejido pulmonar por su pobreza en oxidasas es un terreno adecuado para la proliferación del bacilo tuberculoso. Por otra parte, aun dentro del tejido pulmonar encontramos regiones en las que la infección se localiza o desarrolla en primer término. Estas regiones son los ápices pulmonares. Se explica esto, de una parte, por las condiciones de mecánica fisiológica, y de otra, por la falta o defectuosa irrigación venosa de los vértices, en contraposición de las bases; y por último, en las dificultades que la circulación linfática encuentra en dichos órganos (Tendeloo). Este autor cree también que el desarrollo mayor o menor del tejido elástico interviene protegiendo o favoreciendo hacia la tuberculosis; así como Freund y Hart dan gran importancia a la calcificación prematura de la primera costilla, que conduciría a rigidez e inmovilidad a las partes altas del tórax. Considera Birch-Hirschfeld que juega gran papel para la localización apical, el modo de marchar el bronquio del vértice derecho.

Además de esta predisposición individual, es evidente que existe una disposición familiar y de raza. No podemos admitir que la tuberculosis se herede, pero sí que existe una disposición o minoris resistencia en ciertas familias, debida, según los conocimientos que ac-

tualmente tenemos del veneno tuberculoso, a factores parafóricos de esta naturaleza, que, en combinación con factores paráticos (ambiente, alimentación, clima, contagio, etc.) favorecen su desarrollo. La tuberculosis en estos casos tiene predilección por las mismas localizaciones, como los médicos tenemos ocasión de observar diariamente. En cuanto a las razas, Naegeli habla de diferencias genotípicas que determinarían las grandes diferencias que en curso y desarrollo ofrece la tuberculosis de negros a blancos; en aquéllos cursa de modo agudo, y en éstos, en forma crónica. Nosotros creemos que estas diferencias son determinadas, más que por factores genotípicos, por factores paratípicos.

## Constitución y temperamento

Comienza Naegeli su pequeño libro sobre Constitución recordando la historia que, en exaltados versos, nos hace Morike de la Peregrina. Quién fué la peregrina? La peregrina fuera una pobre histérica que, ocultando su origen y con gran programa espectacular, deambulaba de ciudad en ciudad, orlando su vida de un nimbo de leyenda. Mucho más tarde se casa, y cuenta Corradi que desde entonces hasta su muerte vivió una vida ejemplar y expiatoria. Naegeli preocupado en conocer si era posible esta variación de temperamento, trató de comprobar la exactitud de esta parte última, y confirmó que en realidad la peregrina, en sus últimos como en sus primeros años, vivió siempre con evidentes manifestaciones histéricas. La Peregrina, por tanto, fué la misma en todas épocas de su vida, modificando solamente algo sus rasgos las condiciones ambientales.

Esto expresa claramente que el temperamento responde a una estructura íntima o constitucional, tan distinta de individuo a individuo como el hábito somático que percibimos, y que, como éste, por mucho que queramos hacerle cambiar, sólo adquiere propiedades modificatorias que influyen sobre el carácter, pero no sobre el fondo básico del temperamento. Este se conserva desde el nacimiento hasta la muerte, respondiendo a un esquema que define la psique individual. Esta psique que, según Kraus, es una función variable del cuerpo (lo que, a decir del mismo, no significa que los fenómenos del espíritu sean simple producto de la materia), tiene con la morfología corporal una correlación evidente. Ya los antiguos distinguieron entre temperamentos flemáticos, templados y coléricos, y la sabiduría popular hace encarnar sus respresentaciones del bien y del mal en figuras de biotipo bien diferente. Así, el vulgo representa el concepto del espíritu maléfico y peligroso en una figura larga y descarnada, con mandíbula estrecha y afilada barba; tomando, en cambio, por símbolo de la tranquilidad y buen humor al caballero Paltaff; y representa simbólicamente el sentido común por la mujer de pueblo rechoncha y regordeta.

Sugerido Kretschmer por estas representaciones pensó con gran acierto que en estas imágenes estaba cristalizada una realidad evi-

dente. A fin de confirmarlo siguió un método usado con frecuencia en Medicina, a saber: partir de lo patológico para conocer lo normal. A este objeto se valió de enfermos clasificados según el criterio psiquiátrico de Kraepelin en los dos grandes grupos de esquizofrénicos y maniaco-depresivos. De sus investigaciones, hechas a base de medidas antropométricas —de las que no desperdicia detalle, pudiendo un sólo rasgo darle la clave de la constitución temperamental investigada, aun cuando dice que siempre debe de ponderarse cada particularidad por el valor que adquiera ante el conjunto—, clasifica los tipos que hemos citado anteriormente.

Según estas investigaciones, cuerpo y temperamento están en íntima correlación biológica, y según hemos dicho ya, se establecen, a decir de Kretschmer, por intermedio de las glándulas de secreción. Los resultados del análisis kretschmeriano en enfermos mentales se resumen en la forma siguiente: 1.° Entre la manía depresiva y el hábito pícnico existe una estrecha afinidad. 2.° Asimismo existe estrecha relación entre la esquizofrenia y los tipos asténico, atlético y displástico.

Tanto la esquizofrenia como la manía circular depresiva son psicológicamente los representantes patológicos de los dos grandes grupos temperamentales en que puede agruparse la humanidad que tomamos por normal. A estos grupos se les designa con el nombre de esquizotímico y ciclotímico, respectivamente. Entre el temperamento ciclotímico y maniaco-depresivo (enfermo) está el cicloide, tipo que temperamentalmente gira entre la salud y la enfermedad. De la misma manera, entre el esquizofrénico y esquizotímico autístico de Bleuler tenemos al esquizoide o individuo que, dada su estructura mental, no puede ser considerado como sano, pero tampoco llega a ser verdadero enfermo. Su gradación o tránsito es, pues, la siguiente:

| | |
|---|---|
| Esquizotímico | Ciclotímico |
| ↓↑ | ↑ |
| Esquizoide | Cicloide |
| ↓↓ | ↓ |
| Esquizofrénico | Circular o maniaco-depresivo. |

Los caracteres temperamentales de uno y otro grupo son los siguientes: los ciclotímicos se caracterizan (el ciclotímico o sujeto normal perteneciente al gran grupo constitucional de donde surgen los maniaco-depresivos) por ser hombres sociables y bondadosos, divertidos y alegres, que toman la vida tal cual es. Se abren pronto a la amistad y en su temperamento hay a la vez un contenido de fervor y de ternura. Son esencialmente cordiales, con exquisita vibración sentimental, encontrando todo sentimiento resonancia en su espíritu. Esta capacidad de vibración afectiva da a su temperamento un matiz alegre o triste, en lo cual se funda la distinción de dos subgrupos: hipomaniaco y depresivo. El primero se caracteriza por su vivacidad; el segundo, por su parsimonia. En muchos hipomaniacos se oculta un pequeño componente depresivo y, a la vez, en el depresivo se descubre una chispa de buen humor. Esta combinación de ambos

componentes en proporciones cuantitativas variables la designa Kretschmer con el nombre de proporción diatésica, lo cual quiere decir «estado o colorido de ánimo». La exaltación de estos componentes nos da la imagen del estado cicloide, el cual, agudizándose morbosamente al perder el equilibrio con la realidad, cae en el estado circular o maniaco-depresivo. Como dice Kretschmer, las psicopatías son la expresión caricaturesca de la normalidad.

En oposición a la naturaleza sencilla y transparente del ciclotímico, presentan los esquizotímicos un contenido o temperamental problemático. Realmente son la antítesis de aquéllos y en su temperamento se descubre una superficie y un fondo. Superficialmente parecen brutales, hoscos, irónicos y mordaces; y profunda o íntimamente se presentan, bien con espíritu frío y desafectuoso, o bien como delicados, dulces y de refinada vida interior. Sujetos de esta naturaleza nunca llegan a ser conocidos ni por su familia, debido a la hermética barrera en que se envuelven. Su hermetismo impide percibir su pensar y sentir, comparándolos Kretschmer a esos edificios romanos de aspecto frío e infranqueables al sol, pero en cuyo interior brillan luminarias de fiesta. Viven para sí y dentro de sí, no permitiendo que nadie los adentre; característica designada por Bleuler con el nombre de autismo. Es mucho más difícil separar en este grupo los rasgos normales de los patológicos, por mezclarse confusamente los unos con los otros. El esquizotímico no sufre como el ciclotímico cambios periódicos en su estado de ánimo, sino que a la vez se dan en su espíritu características opuestas. Por esto el dramaturgo y esquizofrénico Stiemberg dice de sí mismo: «soy frío como el hielo y, sin embargo, me inunda una desbordante ternura». La mezcla de estos dos factores hiperestésicos y anestésicos —sensibilidad y frialdad— la denomina Kretschmer proporción psico-estésica. En oposición a la proporción diatésica de los ciclotímicos, cuyos compuestos se exaltan y deprimen periódicamente en sentido opuesto, la psico-estesia o proporción de los elementos anestésicos e hiperestésicos del esquizotímico se empujan en el curso del vivir hasta vencerse el uno al otro; es decir, llega un momento en que el temperamento cristaliza en uno u otro sentido. Desde el punto de vista afectivo, se caracterizan por la ambivalencia (Bleuler), esto es, quieren y no quieren a la vez, hiriéndoles todos los estímulos físicos y psíquicos. Además, entra como propiedad específica de su temperamento la timidez. Socialmente son poco sociables, eclécticos en sus relaciones, encerrándose entre un pequeño círculo de amistades escogidas, o aislándose con sus libros o en la naturaleza. La personalidad esquizoide tiene sexualmente características importantes en el sentido de lo complejamente que en ellos se desliza, mientras que el ciclotímico desenvuelve dicha necesidad de la manera más natural y sencilla.

A fin de resumir todo lo dicho damos a continuación el siguiente esquema, tomado de Sacristán:

| | Ciclotímicos | Esquizotímicos |
|---|---|---|
| Psicoestesia y estado de ánimo (Stimmung). | Proporción diatésica: entre levantada (alegre) y deprimida (triste). | Proporción psicoestésica: entre hiperestesia (sensible) y anestesia (frialdad). |
| Tempo psíquico. | Curva de la vibración temperamental: entre rápida y tranquila. | Curva de la elasticidad temperamental: entre variable y tenaz. Modo de sentir y de pensar alternativo. |
| Psicomotilidad. | Adecuada al estímulo, franca, natural, suave. | Inadecuada al estímulo: reprimida, desfalleciente, interceptada, inflexible, etc. |
| Estructura somática. | Pícnica. | Leptosomática, atlética, displástica mixta. |

Además de estos tipos fundamentales de constitución psíquica, se distinguen algunas otras variantes especiales, cual es, p. ej., la constitución histérica de que hicimos mención al principio.

Prescindiendo de su parte clínica, que, por el momento, no nos interesa, la histeria se caracteriza, según Gray, «por una forma especial de reacción ante las exigencias de la vida», y Kretschmer, la define diciendo «que la histeria es la forma de reacción del fondo psíquico instintivo preformado en la evolución histórica». Esta clase de reacción estalla en los sujetos con dicha disposición, allí donde es necesaria una defensa, cayendo para librarse del daño o peligro en aquellas vías arcaicas que les ofrecen sus instintos heredados, por no saber encontrar el camino de la reflexión y de la voluntad.

Físicamente la constitución histérica individual limitada al sexo femenino (prescindimos de la histeria social) no parece tener, según Kretschmer, afinidad con sus tres grandes grupos somáticos, sino con las variantes de capacidad vital disminuída, asténicos en su mayoría, psico-asténicos, nerviosos y pusilánimes, y por otra parte, sujetos con reacción esténica, epilépticas y litigantes. Por último, es frecuente en ellos la llamada constitución sexual; infantilismo sexual y general. Algunos estados intersexuales somáticos y psíquicos juegan cierto papel en la histeria. La histeria masculina está representada por sujetos blandos, pálidos y obesos, o bien por individuos esbeltos, acentuadamente leptosómicos, con cara oval y, a veces, con estigmas somáticos femeninos.

En cuanto al temperamento, no puede hablarse de un carácter histérico, debido a la heterogeneidad de los tipos que participan de la reacción histérica (místicos y santos, imbéciles y prostitutos, refinados y mundanos, gañanes y toscas aldeanas). Según Kretschmer, no entran aquí los grandes grupos temperamentales ciclotímicos y esquizotímicos, sino los subgrupos de aquéllos, como el hipomaniaco, hiperestésico, etc. Kraepelin y Bleuler lo definen por la labilidad exa-

gerada, transmutabilidad aumentada y acelerada de los aparatos psicofísicos; incluyendo Kretschmer la labilidad de su conciencia personal, mezcla de astucia e infantilismo, con cuyo auxilio tratan de ocultar los defectos parciales de su constitución sexual, sentimiento amoroso y social adoptando a la vez una actitud decididamente narcisista.

Así como con respecto a la forma corporal hemos visto que cada organismo tiene una constante variación biológica que le permite tomar aspectos diferentes, asimismo, en cuanto al espíritu existe una variación análoga, siendo el momento más difícil en el desarrollo espiritual el momento de la pubertad y desarrollo sexual. Durante la pubertad se presentan caracteres psíquicos que perduran toda la vida, o bien que señalan una etapa transitoria. La mayor parte de los hombres logran vencer este período, alcanzando pronto el equilibrio; pero otros permanecen con las características psíquicas de esta época: exaltación, fanatismo, aislamiento, etc., pudiendo hablarse en tales casos de falta o defecto de madurez psíquica. Esta desviación de lo normal tiene otro matiz si se instala en el comienzo de la madurez sexual. En la pubertad cambia, no el carácter, sino las dotes psíquicas, siendo interesante en este sentido el tipo eidético de Jeansch. Se entiende por disposición eidética la capacidad de reproducir inmediatamente o después de largo tiempo percepciones o cuadros de pinturas. La aptitud o disposición eidética se encuentra especialmente entre 7 y 9 años, disminuyendo con la edad (en la pubertad), y en adultos es raro encontrarla. El eidético es capaz de reproducir lo visto sin haberse fijado de un modo especial en ello, distinguiéndose en la disposición eidética los siguientes grados:

N B: Aptitud fisiológica para la copia.

A B: Aptitud de reproducir lo visto sin copia.

V B: Aptitud de reproducir lo visto con los más finos detalles.

Cada uno de estos grados representan la relación más o menos estrecha que guardan las representaciones con las percepciones. Durante el desarrollo del individuo prepondera el componente A B, lo cual quiere decir que representaciones y percepciones tienen la misma intensidad, llamándose a esto unidad eidética, y de esta unidad primitiva se van separando las percepciones de las representaciones, lo cual confirmamos a diario al observar que las representaciones del niño son concretas, y en cambio, las del hombre adulto, abstractas.

Jeansch, al estudiar la aptitud eidética, se preocupó de encontrar la relación que podría tener con la constitución somática, llamándole la atención el parecido que ofrecen los jóvenes con aptitudes A B con aquellos designados por Bergmann con el nombre de estigmatizados vegetativos. Estos individuos caracterizados por la excitabilidad de su sistema nervioso vegetativo son los que llama Stern basedowoides, correspondiendo otra parte de ellos al grupo tetanoide; a los que Jeansch llama, respectivamente, grupo B y grupo T, pudiendo darse combinados los dos, o sea, un tipo T B. Jeansch pregunta si las propiedades eidéticas no estarán en relación con el contenido en calcio del organismo, aumentando y disminuyendo dichas facultades inversamente a la cantidad de aquella substancia.

# FISIOLOGÍA PATOLÓGICA

# Patología de la nutrición

## El metabolismo basal en algunas enfermedades

El término «metabolismo basal» (Lusk y Benedict) se aplica para designar la producción total de calórico por hora y mt.$^2$ de superficie corporal. Este término corresponde a lo que otros autores designan como recambio fundamental (Magnus-Levy) o de sostenimiento (Loewy). Como el valor del metabolismo varía en relación con la talla, la edad y el sexo, y en relación también con otros factores endógenos y exógenos, de ahí que la expresión metabolismo basal se reserve para indicar la cantidad mínima de calor producida por hora y mt.$^2$ de superficie corporal, estando el individuo en completo reposo, en un local templado y fuera del período digestivo, es decir, doce o dieciocho horas después de la ingestión de la última comida.

Por lo pronto, lo que se designa como metabolismo basal corresponde a las mutaciones materiales y energéticas inherentes al funcionamiento de los protoplasmas vivos, independientemente de toda influencia externa (alimentación, ambiente frío, excitaciones de toda índole) y de toda actividad muscular y mental. Es evidente que todos estos factores influyen sobre el recambio material y energético, y de ahí que para evaluar el metabolismo de base sea condición precisa hacer su determinación en las condiciones señaladas anteriormente. Hay que advertir, no obstante, que el metabolismo basal experimenta fluctuaciones fisiológicas individuales de bastante importancia, cuya causa se nos escapa de momento, aunque estamos tentados a admitir que tales fluctuaciones dependen de factores endógenos diversos, que varían de un momento a otro, o bien de oscilaciones automáticas del ritmo nutritivo del protoplasma, que no podemos relacionar con ninguno de los factores endógenos y exógenos conocidos hasta ahora. Acerca de tales variaciones individuales del recambio de fondo, Benedict ha demostrado que no sólo varía el valor del metabolismo cuando se hace la determinación en días diferentes, sino que varía también en diferentes horas del día, siendo más bajo a la mañana, después de despertar, que durante las

horas postmeridianas, y más bajo aún durante las horas del sueño. Tabajando en mi clínica, Jaso ha demostrado que el metabolismo de fondo es más elevado en pié que echado en cama, cosa que se comprende fácilmente en vista de la actividad de los músculos que intervienen en la estabilización del cuerpo.

El cálculo de la superficie corporal se hace con arreglo a la fórmula de Mech, $S = 12{,}3 \sqrt{P^2}$, siendo P el peso del cuerpo, y 12,3 una constante que varía según las especies, pero que tiene un valor igual a 12,3 para el hombre. Valores más exactos se obtienen aplicando la fórmula propuesta por Du Bois, $S = \sqrt{P} \cdot \sqrt{A} \times 167{,}2$, siendo P el peso, en kgr., y A la talla, en centímetros. La determinación del calor producido se calcula determinando la cantidad de $O_2$ absorbido y la de $CO_2$ exhalado en un tiempo dado, por ejemplo, en diez minutos; el cálculo se hace sobre la base del valor calorífico del O y del $CO_2$:

| Valor cal. por litro de O | Valor cal. por litro de $CO_2$ | Alimentos |
|---|---|---|
| 5,04 | 5,04 | H. de carbono |
| 4,69 | 6,62 | Grasas |
| 4,60 | 5,68 | Albúminas |

Como el valor calorífico del O varía según el valor del cociente respiratorio $\frac{CO_2}{O_2}$, en la prática se acostumbra a tomar como valor medio la cifra 5,58 cal. como expresión de valor calorífico para un litro de $CO_2$ eliminado.

He aquí la producción horaria por mt.² de superficie, según Du Bois:

| Edad | Hombres | Mujeres |
|---|---|---|
| 14 a 16 años | 46,0 | 43,0 |
| 16 — 18 | 43,0 | 40,0 |
| 18 — 20 | 41,0 | 38,0 |
| 20 — 30 | 39,5 | 37,0 |
| 30 — 40 | 39,5 | 36,0 |
| 40 — 50 | 38,0 | 36,0 |
| 50 — 60 | 37,5 | 35,0 |
| 60 — 70 | 36,0 | 34,0 |
| 70 — 80 | 35,5 | 33,0 |

En números redondos, se puede admitir que un adulto normal produce 40 cal. por hora y mt.² de superficie. Estudiando Benedict el metabolismo basal y la perspiración insensible, ha visto que, tanto en el hombre como en el animal, la pérdida de agua es notoriamente fija siempre que la temperatura no varíe, evaluándose para el hombre en 25-40 gr. por hora.

Los valores límites normales oscilan en un 10 por 100 alrededor del valor medio (Du Bois, Lusk), es decir, que si tomamos la cifra de 40 cal. por hora y mt.² como expresión de este valor medio del metabolismo basal en el hombre adulto, todavía se conceptúan como normales las cifras 36 (— 10 p. 100) y 44 (+ 10 por 100); no obstante, Benedict considera más amplios los límites extremos normales, y juzga patológicos los casos que se desvían, por lo menos, un 15 por 100 de valor medio. Desde el punto de vista del metabolismo basal, Boothby distingue las tres categorías siguientes:

1. Metabolismo normal, de — 10 a + 10 por 100 del valor medio, o de — 15 a + 15, según otros autores.

2. Metabolismo acrecido, por encima de + 10 p. 100 o de + 15.
3. Metabolismo bajo, por debajo de — 10 p. 100 o de — 15.

Está aumentado el metabolismo basal en casos de hipertiroidismo (Sandiford, Du Bois, Marañón, Carrasco y otros), de acromegalia (Boothby), de leucemia mieloide y linfática (Du Bois, Lennox y Means), de policitemia (Grafe, Abbott), de linfogranulomatosis (Grafe), de disnea de origen cardio-renal (Peabody, Du Bois), en la hipertensión vascular (Margreth), y en general, en las enfermedades infecciosas agudas, durante el período febril, p. ej., en la fiebre tifoidea (Colman y Du Bois) y en la pneumonía lobar. Según Benedict y Joslin, en casos de diabetes grave estaría aumentado el metabolismo de base, pero de las determinaciones de Allen y Dubois resulta que el metabolismo se mantiene normal, o a lo sumo, que está ligeramente acrecido. Una disminución del metabolismo se observa en casos de obesidad hipofisaria (Means), de enfermedad addisoniana (Aub), de mixedema (Tierney, Aub, Sturgis) y de inanición crónica. Aumenta el metabolismo basal con la administración de suprarrenina (Tompkins), y disminuye después de la estirpación del lóbulo anterior de la hipófisis en el perro (Benedict y Homans); según Bernstein y Falta, en tanto la administración de extracto de lóbulo hipofisario anterior disminuye el cambio material, la administración de lóbulo posterior produce un alza del metabolismo (en el perro). Plaut encontró normal los cambios gaseosos en la obesidad hipofisaria, y ha visto, además, que la absorción de alimentos no produce en tales casos aumento del recambio gaseoso, como ocurre en circunstancias normales.

En el siguiente cuadro consta el estado del metabolismo basal en algunas enfermedades:

| | |
|---|---|
| Normal | —15 a + 15 |
| Obesidad | —14 + 10 |
| Cardio-renales disneicos | +25 + 50 |
| » » sin disnea | —10 + 10 |
| Nefritis con edemas | —40 + 14 |
| » sin edemas | + 2 + 29 |
| Anemia perniciosa | + 2 + 33 |
| Leucemia | +21 + 123 |
| Inanición prolongada | —30 — 10 |
| Bocio exoftálmico | +15 + 75 y más |
| Mixedema y cretinismo | —40 — 15 |

A excepción de la leucemia, en la que se encuentra generalmente muy aumentado el metabolismo basal, pudiendo alcanzar valores de + 123 por 100 (Du Bois), es en casos de hipertiroidismo en los que se demuestra constantemente un alza en el metabolismo, hasta de + 170 por 100 (Elliot). La gravedad del proceso es, en cierto modo, proporcional al incremento del metabolismo, y es justo observar que de los síntomas clínicos del bocio exoftálmico, es la taquicardia la que traduce más fielmente el grado de aceleración metabólica, aún cuando no hay a veces paralelismo entre la aceleración pulsátil y el alza de los procesos metabólicos del cuerpo. En

este sentido, Sturgis y Tompkins han establecido como norma general que cuando el número de pulsaciones no excede de ochenta, el metabolismo de fondo se mantiene por lo común dentro de límites normales, y que cuando late con un ritmo de noventa por minuto se demuestra en la mayoría de casos un alza del metabolismo de base. La administración de preparados tiroideos a los enfermos de mixedema, va seguida de aumento del metabolismo basal; y lo mismo ocurre con la administración de tiroxina. En cambio, Hermann y Richard han realizado la interesante observación de que en los basedowianos disminuye transitoriamente el metabolismo basal después de la inyección intramuscular de 1 gr. de extracto fresco de tiroides, y que, en algunos casos, se obtienen idénticos resultados con la administración de extracto ovárico.

Puede decirse que la determinación del metabolismo basal queda reservada, en el dominio clínico, para la diferenciación del hipertiroidismo y de ciertas formas de neurosis vegetativas que cursan con una sintomatología afín de la del mal de Basedow, y que, por tal motivo, podemos calificar como neurosis basedowoides. En uno de estos casos, en que el enfermo presentaba taquicardia, sudores, hiperemotividad, etc., Tierney encontró disminuído el metabolismo basal. Tampoco pudo demostrarse incremento del metabolismo en algunos casos diagnosticados clínicamente de «corazón irritable de origen hipertiroideo» (Peabody, Wearn y Tompkins), y por mi parte, considero probado que en algunos de los casos diagnosticados como basedow frustrado se descubren cifras metabólicas normales.

Giaja ha propuesto la expresión **metabolismo de ápice** para indicar el límite más alto del metabolismo que presenta un animal homeotermo cuando se le enfría artificialmente (baño frío, ambiente frío). En tanto el metabolismo de base representa la producción calórica mínima precisa para el mantenimiento de las actividades fisiológicas del organismo, el metabolismo de ápice traduce la capacidad termopoiética máxima del animal homeotermo colocado en un ambiente frío. La diferencia entre ambos límites —basal y apicular— corresponde al metabolismo diferencial, y varía según diferentes condiciones específicas e individuales. La determinación del metabolismo de cúspide no entró todavía en la práctica médica corriente.

## Inedia

El ayuno total, o sea, la privación de todo alimento, incluso el agua, conduce irremisiblemente a la muerte dentro de un plazo más o menos largo, que varía según diferentes condiciones que se indicarán más adelante. También sobreviene el éxito letal siempre que se suprime el ingreso de alimentos, aunque el organismo continúe recibiendo su ración de agua; pero en estos casos tarda más tiempo en acaecer el desenlace funesto. En rigor, un estudio completo del proceso de la inanición debería hacerse estudiando no sólo lo que pasa en el ayuno total, sino también lo que ocurre en las diferentes formas de ayuno parcial. Si la muerte es consecuencia obligada de la privación de todo alimento, también se llega al mismo resultado cuando se suprime solamente el agua, obligando a los animales a

consumir una alimentación seca (ayuno acuoso); o cuando se suprimen los componentes salinos (ayuno salino); o cuando se eliminan de la dieta las substancias lipoides o los llamados factores alimenticios accesorios (Hopkins); o en fin, cuando se excluyen de la alimentación los materiales proteicos. Sin embargo, hay que hacer notar que también sucumben irremediablemente los animales alimentados exclusivamente con materias albuminoideas desprovistas de aquellos ácidos aminados que el organismo no puede producir por vía sintética, y esto, a pesar de que la dieta contenga la necesaria provisión de los restantes materiales alimenticios. Los animales alimentados con sólo gelatina (que no contiene tirosina ni triptofano) o sólo con zeina (desprovista de lisina y triptofano), o bien con los productos de la degradación de la caseina o de la carne desembarazados de triptofano, sucumben al cabo de cierto tiempo, puesto que el organismo no recibe entonces alguno de aquellos ácidos aminados indispensables para la formación de su albúmina propia (Osborne y Mendel). En animales sometidos a ayuno nitrogenado, las pérdidas de N endógeno no se cubren alimentándoles con albúminas incompletas, sino que en estas condiciones pierden con la orina más cantidad de nitrógeno que el contenido en la dieta.

Varía mucho la duración de la vida en la inanición total. Al paso que los ratones sucumben a los dos o tres días de privarles de alimento, la paloma soporta un ayuno de once días, y el perro puede mantenerse en vida aún al cabo de un mes o mes y pico; en cambio, otros animales, v. gr., la rana, soportan un ayuno maravillosamente largo, de nueve meses a un año, y más. Por lo que respecta al hombre, puede soportar una abstinencia de 21 a 22 días de duración. No obstante, cuando el organismo ingiere agua puede llevarse más allá de los límites señalados la duración del ayuno. En melancólicos que se negaban a tomar alimento, pero que aceptaban agua, el éxito funesto se ha visto sobrevenir al cabo de cuarenta y un días; y a los ayunadores profesionales se les ha visto soportar la privación de alimento durante 30, 40 y 50 días, en Succi, en Tanner y en Merlatti, respectivamente. También en el perro se ha observado una supervivencia de 98 días (Kumagawa), y hasta de 117 días (Howe, Matill y Hawk); pero, según lo dicho, la inanición es mucho peor soportada cuando se excluye el agua. Según Rubner, las palomas sucumben a los 4-5 días de estar sometidas a abstinencia completa, pero si se les da de beber, no perecen hasta los doce días.

Los individuos jóvenes perecen de inedia antes que los adultos, y los sujetos delgados antes que los que contienen gran provisión de reservas grasientas; también se anticipa la muerte cuando el organismo se encuentra en un ambiente frío o cuando se ve forzado a realizar esfuerzos corporales.

Es indudable que durante la inanición el organismo pone en juego mecanismos reguladores especiales que le permiten vivir sometido a un «régimen económico», a expensas de los materiales de su propio cuerpo. Debe admitirse que la «invernación» de ciertos animales (p. ej., la marmota), durante la cual el organismo reduce al mínimum sus cambios nutritivos, quedando sumido en una especie de letargo, constituye un fenómeno adaptativo, relacionado indudable-

mente con la dificultad de encontrar sustento durante la época cruda del año.

Son muy instructivas las observaciones realizadas por Miescher acerca de las modificaciones que experimenta el salmón durante su estancia en el agua dulce de río. En las proximidades de marzo, los salmones remontan la corriente del Rhin, y a partir de este momento ya no ingieren alimento alguno, hasta el mes de octubre o de noviembre. Durante esta larga época de abstinencia, la musculatura del animal va atrofiándose progresivamente, en tal forma que Miescher calcula que un salmón de 10 kgr. de peso pierde diariamente cerca de 7 grs.; pero, al mismo tiempo que ocurre esto, los órganos genitales crecen enormemente, hasta el extremo de que los ovarios, cuyo peso inicial representaba el 4 % del peso total del animal, alcanzan un peso equivalente al 25 %, a fines de noviembre; en los machos, los testículos llegan a pesar en esta época 50 veces más que al principio. Realizada la puesta, los salmones, extraordinariamente demacrados, emigran al mar, en cuyo medio vuelven a alimentarse y a reponerse. Durante la abstinencia el animal elabora los materiales constitutivos de los órganos de la generación a expensas de los materiales procedentes de otros órganos del cuerpo, en especial de las masas musculares. Otra parte de los materiales de los músculos se consume en el trabajo que los animales realizan durante su emigración.

En el hombre se observa la inanición en las dos circunstancias siguientes:

1. En todos los casos en que no ingresan alimentos en el cuerpo. Tal ocurre en casos de accidentes (naufragios, hundimiento de galerías en las minas); siempre que el individuo se niega a tomar alimento, como acontece en algunos melancólicos que rehusan la comida; o en fin, cuando los enfermos no pueden deglutir los alimentos, a causa de obstrucciones esofágicas por tumores o cicatrices.

2. También se observará el cuadro de la inedia en todas aquellas circunstancias en que los alimentos sean vomitados de manera pertinaz, o siempre que sean evacuados por el recto sin haber sido digeridos. Según la gravedad de las circunstancias, así se desarrollará el cuadro de la inanición aguda o el de la inedia crónica.

El organismo en estado de inanición vive a expensas de los materiales de su propio cuerpo, con lo cual se procura la energía necesaria para el mantenimiento de sus actividades. En general, la muerte sobreviene cuando el organismo ha perdido el 40 por 100 del peso inicial del cuerpo, aunque es evidente que la pérdida máxima de peso compatible con la vida puede ser bastante mayor, según han demostrado los trabajos experimentales de diferentes autores (50 %, Fede; 63 %, Howe, Matill y Hawk; 65 %, Kumagawa). Sin embargo, la pérdida de peso no se reparte por igual en todos los órganos y tejidos del cuerpo. En el gato muerto de inedia, es la grasa la que experimenta mayor pérdida (97 % del peso primitivo); luego siguen, en orden decreciente, el bazo (60,7 %), el hígado (53,7 %) y la substancia muscular (30,5 %); los restantes órganos se consumen en menor escala, y el corazón y los centros nerviosos son los que se conservan mejor en medio de la ruína de los otros órganos. El hecho de que sean los órganos de importancia vital, el corazón y los centros nerviosos, los que menos sufren ponderalmente, debe interpretarse en el sentido de que los órganos en cuestión aprovechan para su nutrición los materiales procedentes del resto de la economía. También durante el ayuno acuoso, sometiendo los animales a una alimentación seca, se observa que el corazón, el cerebro y el hígado contienen igual cantidad de agua que en condi-

ciones normales. En estas circunstancias, los animales sucumben cuando han perdido el 50 por 100 del peso inicial (Bowin).

Durante la inanición se produce una progresiva pérdida de peso. Por parte del aparato digestivo se demuestra disminución de la secreción salivar, ausencia o disminución de la secreción de las glandulillas gástricas (Luciani, Schreiber) y disminución de la formación de bilis, por más que ésta no deja de formarse durante toda la duración de la abstinencia. El enrarecimiento de los movimientos respiratorios y de las contracciones cardíacas, la leucopenia (Luciani, Tauszk), la disminución del número de hematíes y de la cifra hemoglobínica (Benedict) y, ocasionalmente, la albuminuria, constituyen otros tantos síntomas que se presentan en los casos que estudiamos. En la fase terminal se presenta postración extrema, y la temperatura desciende algo en los días que preceden a la muerte.

Durante el estado de inanición el organismo vive a expensas de los materiales de sus propios tejidos (autofagia), los cuales le suministran la energía necesaria para subvenir a sus necesidades. En estas condiciones, lo primero que se consume son las reservas de glucógeno; y si al comenzar la abstinencia dispone el organismo de abundantes reservas de grasa, entonces disminuye el consumo de albúmina. Cuando el organismo dispone de abundante provisión de glucógeno en el momento de establecerse el ayuno, entonces está muy restringido el gasto de albúmina durante el primer día de abstinencia (Benedict); pero también debe hacerse notar de manera expresa que la destrucción de prótidos, y por tanto, la eliminación de nitrógeno, depende estrechamente de la cantidad de albúmina ingerida en el período precedente al del ayuno. Si el sujeto ha ingerido durante los días precedentes grandes cantidades de carne, entonces se observa durante el primero o los dos primeros días de ayuno fuerte destrucción de albúmina; pero ya a partir del tercer día, o algo más tarde, a partir del quinto o sexto día, la excreción de nitrógeno alcanza un límite mínimo que se mantiene durante toda la fase de inedia, hasta que, al final, se presenta un alza en la excreción de nitrógeno urinario, precediendo de cerca a la muerte (elevación premortal), y que depende del perecimiento brusco de muchos elementos celulares que han sido perjudicados en el curso de la inedia (Schulz). Durante el ayuno total, y lo mismo durante el ayuno hidrocarbonado, suprimiendo de la ración alimenticia los hidratos de carbono solamente (Hirschfeld), se encuentran en la orina cantidades anormales de compuestos acetónicos (acetona, ácido diacético y ácido β-oxibutírico); al mismo tiempo, disminuye la eliminación de urea y aumenta la cantidad de amoníaco.

La cifra de compuestos acetónicos eliminados durante el ayuno total y el ayuno hidrocarbonado, es muy variable. Ya al tercer día de ayuno pueden encontrarse cifras altas de ácido β-oxibutírico (10 gr. y más) y de acetona. En un caso de vómitos histéricos, Gehrardt y Schlessinger hallaron hasta 40 gr. de ácido β-oxibutírico en la orina de un día. La cifra de N amoniacal puede alcanzar el 35 % (Brugsch).

Pflüger y Schöndorff han visto que el hígado aislado de un animal en estado de inanición elabora menos urea que el hígado de un animal alimentado; y por otra parte, Mosse ha demostrado que los animales sometidos a ayuno hidrocarbo-

nado presentan reacción basófila del protoplasma de las células hepáticas, reacción que debe de considerarse como expresión de una «acidificación» de los tejidos. Según Heybers, la basofilia desaparece cuando se añaden hidratos de carbono a la ración alimenticia.

Durante la inanición aumenta el contenido de la sangre en globulina, y disminuye la cantidad de albúmina (Burckhardt, Wallerstein). El aumento del contenido en grasa (Schulz), depende verosímilmente de la movilización de la misma.

En la inedia aguda, y lo mismo en la inanición crónica, los procesos de oxidación que se realizan en el interior del cuerpo se sostienen próximamente al mismo nivel que en los sujetos alimentados. Zuntz y Lehmann han visto que el ayunador profesional Cetti consumía por kgr. y por minuto 4,65—4,33 c. c. de oxígeno durante los días de abstinencia, al paso que durante el período de alimentación consumía 4,50—4,19 c. c. Un hecho análogo observó Luciani en el ayunador Succi, y lo mismo Hanriot y Richet, cuyos autores observaron que la absorción de oxígeno y la eliminación de anhídrido carbónico se mantenía en límites normales durante los primeros días de ayuno. Sin embargo, al comparar los valores del cambio respiratorio diario en un sujeto sometido a ayuno y en otro que haga la alimentación habitual, se comprueba en el primero un descenso de los procesos de oxidación, descenso que oscila alrededor de 10-20 por 100. La mayor actividad respiratoria del individuo alimentado está en relación con el trabajo químico y mecánico del aparato digestivo, que consume, como es natural, cierta cantidad de materiales oxidables.

Pasados los primeros días de ayuno, cuando el organismo ha consumido sus reservas de glucógeno, el cociente respiratorio se mantiene alrededor de 0,74 (Benedict). Esto se comprende si se considera que en estas condiciones vive el organismo a expensas de la grasa de sus tejidos, cuyo cociente es 0,80, y de la albúmina, cuyo coeficiente es 0,71. Los cocientes inferiores a 0,71 que se han observado en los ayunadores; dependen de que una parte de los materiales carbonados, representados especialmente por los compuestos acetónicos, no son oxidados en el cuerpo, eliminándose con la orina, con lo cual disminuye la cantidad de anhídrido carbónico exhalado. La formación de glucógeno a expensas de otros materiales (Benedict), a partir de la grasa y de la albúmina, explica también el descenso del cociente respiratorio.

En el hombre alimentado y en completo reposo, el mínimo de calorías consumidas es de 22-25 por día y por kilogramo de peso del cuerpo (Tigerstedt y Johansson), y en el ayunador colocado en idénticas condiciones de reposo, es de 20-21 calorías por kilogramo y por día (Atwater y Benedict). Puede calcularse que el 90 %, en números redondos, de la energía consumida durante el ayuno, proviene de la destrucción de materiales no albuminosos, y en especial, de la grasa.

Los tejidos y órganos que más pierden de peso durante la inanición son precisamente aquéllos en donde están depositados los materiales de reserva. Las grasas consumidas durante este estado proceden, según lo dicho, del tejido adiposo, que es el que experimenta la mayor pérdida ponderal entre todos los tejidos del cuerpo; pero, en cambio, no pierden prácticamente grasa alguna los tejidos en los cuales los materiales grasos forman parte integrante de las estructuras celulares, al revés de lo que ocurre con la grasa de reserva. Los materiales hidrocarbonados derivan especialmente del hígado, y en menor escala de las masas musculares, las

cuales se encuentran desprovistas de glucógeno al final del ayuno, cuando la pérdida ponderal alcanza el 30 por 100 del peso primitivo. Por lo que respecta a las materias proteicas consumidas durante el ayuno, proceden en gran parte de los músculos (Voit), pero seguramente también de otros órganos, sobre todo, del bazo, en donde deben de existir bajo forma de reservas albuminoideas. Según Jolly, el tejido linfoide, que existe muy difundido en el organismo y que entra también en la constitución del bazo, contendría las reservas de nucleoalbúmina que se consumen durante la inanición.

Que existe también en los tejidos una cierta cantidad de agua de reserva, es un hecho que se comprende fácilmente. Por lo pronto, parece estar aumentada el agua de reserva en ciertas condiciones patológicas, p. ej., en algunos casos de diabetes sacarina, y de manera muy especial en la diabetes insípida, en cuya enfermedad la limitación de la ración líquida apenas si va seguida de disminución correlativa de la cantidad de orina (Falck y Neuschler). El organismo en estado de inanición absoluta continúa perdiendo diariamente cierta cantidad de agua (con la orina, la perspiración y el aire espirado), y, a pesar de esto, no se resienten grandemente los procesos fisiológicos, a lo menos si no se lleva muy adelante el ayuno; así, en un ayuno de cinco días, el sujeto perdía diariamente 765,8 gr. de agua, lo que representa una pérdida total de 3.829 gr. en los cinco días de ayuno (Tigerstedt). El agua que se elimina en estas condiciones está representada parcialmente por el agua de reserva, cuya cantidad debe de ser muy crecida y debe guardar relación con la capacidad de los coloides hidrófilos de los tejidos para adsorber agua.

De todas suertes, resulta muy interesante el hecho de que sean el corazón y el sistema nervioso los órganos que más resisten en el curso de la inanición. Para que estos órganos conserven casi su peso inicial en el momento de la muerte (la pérdida que experimenta el s. nervioso es de 3,2, y de 2,6 por 100 la que experimenta el corazón), se requiere que los correspondientes elementos protoplasmáticos se nutran a expensas de los materiales de reserva procedentes de los restantes órganos del cuerpo. Una cosa parecida ocurre normalmente en el salmón, en el cual durante los períodos de ayuno periódico aumenta considerablemente el peso de los órganos genitales, a expensas, sobre todo, de las masas musculares del animal (Miescher). Se trata, a lo que parece, de una especie de selección de los órganos, de tal manera que aquellos órganos de mayor importancia para la vida viven, en cierto modo, a expensas de los que tienen, por decirlo así, una importancia más secundaria dentro del complejo orgánico. No obstante, nos parece más lógico explicar esta aparente resistencia del corazón y del tejido nervioso central durante el ayuno, no en vista de aquella pretendida selección, sino por el hecho de que tales órganos no contienen nunca profusión de substancias nutritivas de reserva, al contrario de lo que ocurre con los otros órganos del cuerpo (hígado, bazo, músculos), que, si se consumen más durante el estado de inedia, es precisamente porque ya constituyen normalmente verdaderos depósitos de materiales de reserva.

La muerte que sobreviene en el estado de inedia está relacionada seguramente con el agotamiento de la energía necesaria para el mantenimiento de las actividades fisiológicas; pero, así y todo, no

puede excluirse la intervención de otros factores, v. gr., de alteraciones químicas (de naturaleza tóxica?) de los elementos protoplasmáticos de importancia vital. Además, está fuera de duda que el estado psíquico del sujeto influye mucho en la duración de la supervivencia, y que la depresión moral que sobreviene en circunstancias especiales acelera el momento de la muerte. Hay motivos para pensar que la muerte sobreviene en estos casos cuando el organismo no ha agotado todavía sus reservas energéticas.

Todavía no hay un criterio unánime por lo que respecta a la causa de la muerte en la inanición. La hipótesis defendida por Schulz, según la cual se trataría de una muerte por autointoxicación, y el punto de vista expuesto por Abderhalden, Bergell y Dörpinhaus, para cuyos autores se trataría de alteraciones en la arquitectura química propia de las proteinas celulares, no se apoyan sobre bases sólidas. Según Voit, la causa de la muerte en la inedia no puede relacionarse con las pérdidas albuminosas que experimentan las células, pues el déficit de albúmina en el momento de la muerte oscila solamente entre 20 y 50%, en tanto que la musculatura del salmón que ayuna durante todo el tiempo que permanece en el agua de río llega a perder 55% de sus materiales albuminoideos sin que perezca ni una sola célula muscular. Los razonamientos de Voit, basados sobre numerosos hechos experimentales, han conducido a este autor a sentar que la muerte es consecuencia, en primer término, de las pérdidas de substancia que experimentan los órganos de importancia vital.

En la autopsia de animales muertos de inanición se demuestra disminución de volumen de los elementos celulares (atrofia celular generalizada), coincidiendo con modificaciones estructurales de los mismos, tales como degeneración granulosa del protoplasma y fenómenos degenerativos del núcleo (cariolisis, rexis, picnosis). En ocasiones se han encontrado ulceraciones de la mucosa gástrica y del duodeno (Zoubov); también se encuentran alteraciones de la médula ósea, consistentes en que ésta pierde su grasa y adquiere carácter fetal (Roger y Josué). Morpurgo ha visto que en la fase de inedia continúa la neoformación de elementos seminales en el testículo.

La inanición parcial crónica, mucho más importante desde el punto de vista médico que la inanición aguda, se observa en todas aquellas circunstancias en que la ración alimenticia no es suficiente para cubrir los gastos de la economía. Por motivos de orden social, una parte del proletariado de las urbes y del campo está sometida a una alimentación insuficiente, tanto más si se considera que esta clase de individuos realiza trabajos casi siempre penosos. Aparte esto, la inedia crónica se manifiesta en todos aquellos sujetos que, por uno u otro motivo, no pueden ingerir más que raciones insuficientes de alimentos (en los estados anoréxicos, en las estrecheces esofágicas pronunciadas, etc.), o bien en aquellos casos en que, a pesar de la ingestión de alimentos en cantidad suficiente, hay trastornos gastro-intestinales que restringen en gran escala la digestión y absorción de los materiales nutritivos. No debe perderse de vista que, en muchos de los casos últimamente citados, a los efectos del déficit alimenticio vienen a sumarse los efectos dependientes de los mismos estados morbosos causantes de la inanición.

Parece ser que en casos de inanición parcial crónica el organismo se habitúa lenta y progresivamente a las nuevas condiciones de alimentación, estableciéndose un régimen más económico. En estas circunstancias el déficit de calorías se cubre a expensas de las grasas y de las albúminas corporales, pero con la particularidad de

que el organismo ahorra lo más posible, más aún que en la inedia aguda, sus recursos de albúmina. De todas suertes, cuando la alimentación insuficiente se prolonga durante mucho tiempo, el organismo termina por sufrir un quebranto visible, que se traduce por enflaquecimiento, disminución de la fuerza y de la masa muscular y depresión general. En esta situación, los sujetos son más sensibles a los excitantes patógenos de toda índole.

Lo que se designa en Patología infantil con la expresión «algidez progresiva de los recién nacidos» o **atrepsia**, consiste en un estado acentuado de desnutrición, dependiente de afecciones muy variadas, pero, sobre todo, del catarro intestinal crónico con diarrea. La causa de esta pedatrofia está en trastornos gastro-intestinales relacionados casi siempre con una alimentación inconveniente, aunque parece ser que en otros casos se trata de un estado de insuficiencia congénita del aparato digestivo. Otras veces hay que incriminar como causa de los estados atrépsicos la alimentación defectuosa y, en algunos casos, las enfermedades infecciosas, especialmente la sífilis congénita, que actúan comprometiendo en una u otra forma la nutrición del niño. Los infantes atrépsicos ofrecen un aspecto de demacración extrema, y la flacidez y arrugas de la piel les da el aspecto de viejecitos. Desde el punto de vista de los cambios nutritivos, los niños atrépsicos pueden compararse a un organismo en estado de inanición crónica.

Las llamadas enfermedades consuntivas conducen en un plazo más o menos largo a un estado de decadencia orgánica sumamente pronunciada. Tales estados de decadencia general, que se designan con los nombres de **caquexia** y **marasmo**, se observan en el curso de numerosas enfermedades crónicas, especialmente en la carcinosis de las vísceras, en las enfermedades de la nutrición (diabetes, gota), en determinadas infecciones, sobre todo en la tuberculosis, en el paludismo y en la sífilis, y además, en otras enfermedades crónicas que no hemos citado hasta ahora, en algunas hemopatías (leucemia, eritremia), en la arterioesclerosis general, etc. Cierto que en la determinación de tales estados caquécticos o marasmódicos intervienen variados factores, y que a veces estos factores se asocian de muy diversa manera; pero, de todas suertes, el resultado final consiste siempre en un gran decaimiento de fuerzas y en un estado de profunda desnutrición. Entre los factores caquectizantes que a veces actúan mancomunadamente, deben mencionarse las influencias tóxicas (exógenas, endógenas e infecciosas), los trastornos digestivos, las posibles hemorragias que pueden sobrevenir en el curso del padecimiento, el mal funcionamiento de los órganos depuradores, la alimentación defectuosa o inconveniente, etc.; pero, sea cualesquiera el factor que intervenga, o ya se trate de una constelación de factores caquectizantes, es lo cierto que los estados de agotamiento y desnutrición que caracterizan la caquexia pueden considerarse fundamentalmente como una forma de inedia crónica terminal. La causa de un tal estado de inedia crónica hay que buscarla, o en un aporte insuficiente de materiales nutritivos, o en una defectuosa asimilación de los mismos (se trata entonces de una especie de ayuno inter-

no), o en la fusión tóxica de los componentes protoplasmáticos del cuerpo, o en fin, en la asociación de dos o más de los factores enumerados.

Grafe ha tratado de resolver la cuestión siguiente: pueden las sales amoniacales cubrir las necesidades de nitrógeno en los organismos superiores? La administración de sales orgánicas de amoníaco a animales sometidos a ayuno completo, va seguida a veces de retención de nitrógeno (Taylor y Ringer). Los animales sometidos a inanición proteica, pero que reciben un aporte suficiente de calorías bajo forma de grasa e hidratos de carbono, disminuyen menos de peso y pierden menos nitrógeno cuando se les da sales amoniacales (Grafe, Abderhalden, Taylor y Ringer). En los animales que reciben una ración energética suficiente, pero que reciben una cantidad insuficiente de nitrógeno proteico, la administración de N amoniacal va seguida de aumento de peso, de disminución del valor del balance negativo, y, con frecuencia, de fijación de nitrógeno. La hipótesis que pretende explicar estos hechos admitiendo una formación sintética de ácidos aminados a partir de los hidratos de carbono y del amoníaco, es muy vulnerable, pues no explica como podrían cubrirse de esta manera las necesidades en aminoácidos aromáticos (Abderhalden). Tampoco se apoya sobre bases sólidas la hipótesis de Taylor y Ringer, quienes pretenden que el amoníaco que ingresa en el organismo coerce el proceso de desaminación de los aminoácidos.

Según los datos fijados por Voit, la ración diaria de sostenimiento para un individuo de 70 kgr. de peso está integrada por 118 gr. de albúmina, 56 gr. de grasa y 500 gr. de hidratos de carbono, con un aporte total de 3.000 calorías. Trabajos recientes han puesto de relieve que el cambio mínimo del hombre adulto está cubierto con un ingreso de 1.700 calorías, es decir, con una caloría por hora y por kilogramo (Zuntz, Tigerstedt). Sin embargo, no debe perderse de vista que el número de calorías necesario para el sostenimiento del organismo depende de múltiples factores, sobre todo, del trabajo muscular realizado por el individuo. Bajo este aspecto, Rubner ha establecido las categorías siguientes: 1. Los individuos entregados a ocupaciones sedentarias (comerciantes, trabajadores a máquina, dependientes, oficinistas) precisan una ración energética de 2.400 calorías. 2. Los sujetos que realizan un trabajo algo más enérgico precisan para su sostenimiento un ingreso de 3.000 calorías. 3. Los hombres entregados a labores rudas, v. gr., los forjadores, cubren sus necesidades con una ración equivalente a 3.400 calorías. 4. En cambio, precisan 4.000-5.500 calorías aquellos sujetos que realizan labores rudas, como los trabajadores del campo.

Por lo demás, las investigaciones realizadas en estos últimos años han puesto en claro que la ración de albúmina necesaria para el mantenimiento del organismo es bastante menor que la indicada por Voit, y que esta ración puede evaluarse (para un adulto de 70 kgr. de peso) en 43-45 gr. de albúmina, es decir, menos de 1 gr. de albúmina por kilogramo de peso corporal, con un aporte de 1.900 a 2.500 calorías. En una serie de experimentos rigurosamente conducidos, Chittenden ha fijado en 0,64-0,70 gr. la ración de albúmina por kgr. y por día, e Hirschfeld, cifras todavía más bajas, de 0,5 gr. por kilo de peso, lo que representa un total de 38 gr. de albúmina por día para un hombre de 70 kgr. Si estas cifras pueden ser todavía rebajadas sin quebranto alguno para la salud y sin merma de la capacidad de trabajo, es asunto que aún no se ha resuelto definitivamente, por más que Hindhede ha logrado mantener en perfecto estado a un sujeto que sólo ingresaba 29 gr. de proteinas por día (con un aporte total de 4.000 calorías), lo que representa un ingreso de 0,414 gr. de albúmina por kilo de peso y por día. No obstante, se admite generalmente que la ración más ventajosa de albúmina puede evaluarse en 1 gr. por kilo y por día.

A pesar de que en la práctica se acostumbra a señalar la ración mínima de albúmina en 1 gr. por kilo de peso, Thomas hace observar con mucha razón que el valor biológico, es decir, el valor de la albúmina para los cambios nutritivos, no puede ser igual para los diferentes tipos de proteinas, y por tanto, que no hay una ración mínima de proteina, sino tantos mínimos como materias proteicas utilizables para la alimentación. Según esto, si se fija en 70 gr. la ración mínima de una albúmina de determinada procedencia animal, es casi seguro que la ración mínima de otras proteinas de procedencia vegetal o animal será superior o más baja que la cifra indicada, en relación con su composición en aminoácidos. La ra-

ción proteica mínima depende, con toda probabilidad, de su capacidad para producir albúmina propia, y, en tal sentido, deberá ser tanto menor cuanto más se aproxime su composición a la composición de la albúmina propia del cuerpo. Esto es lo que parece deducirse de los experimentos practicados por Michaud y otros, alimentando animales con carne de animales de la misma especie y con proteínas de otras procedencias. Además, según recientes trabajos de Maignon, la utilización más económica de la albúmina se obtiene cuando se alimenta a los animales con albúmina y grasa, que no cuando se les somete a una dieta de albúmina e hidratos de carbono, de tal suerte que la ración mínima de albúmina es tres veces menor en el primer caso que en el segundo. Para explicar estos hechos, supone Maignon que los ácidos grasos de las grasas pueden aprovecharse parcialmente para la síntesis de la albúmina específica, fusionándose con núcleos de aminoácidos.

Cuando se suprime la ración de albúmina de la alimentación, el organismo sucumbe irremediablemente, aún cuando el éxito letal sobreviene más tardíamente que en condiciones de absoluta privación de alimento. Esto indica que el organismo necesita un mínimum de albúmina, del que no puede prescindir sin que se comprometa la vida; mas si ahora se tiene en cuenta que la mayor parte de la energía se saca del potencial contenido en los hidratos de carbono y en las grasas, y sólo en proporción insignificante de los materiales albuminoideos, resulta que la energía liberada en la destrucción de las albúminas debe ser mirada como un manantial accidental de energía. Haciendo el cálculo correspondiente a un aporte de 2.000 calorías, con un ingreso de 70 gr. de albúmina, se obtienen las cifras siguientes:

| | | |
|---|---|---|
| 70 gramos de albúmina | = | 290 calorías, en números redondos |
| Grasa e hidratos de carbono | = | 1710 » |
| Total | | 2000 |

Es decir, que sólo el 14,5 % de la energía liberada es suministrada por la destrucción de albúmina. Esta cifra se reduce más si se sustrae el calor de combustión de los productos de dislocación de la albúmina que se eliminan con la orina (urea, ácidos aminados, etc.), y más aún si se hace el cálculo tomando como ración mínima de albúmina la establecida experimentalmente por Chittenden (0,54-0,80 gr. por día y por kgr.) Con esta ración de albúmina y con un aporte de 3.000 calorías, la destrucción de albúmina sólo suministra el 8 % de la energía total, y en el caso de Hindhede, sólo el 3 por 100.

La necesidad de un mínimo de albúmina depende verosímilmente de la constitución propia de la materia protoplasmática viva, la que puede considerarse para el caso como un «hogar» en donde se queman los hidratos de carbono y las grasas, pero que a su vez experimenta desgastes, cuya reparación se hace a expensas de la albúmina. La destrucción de los materiales proteicos no tiene por fin fisiológico suministrar energía al organismo, el cual sólo de manera accesoria aprovecharía la escasa cantidad de energía liberada en estas condiciones.

Debemos consignar ahora algunos datos acerca de la deficiencia alimenticia como recurso terapéutico para combatir la obesidad, y de la **alimentación paraentérica** utilizada en aquellos casos en que es imposible la alimentación por vía fisiológica.

En los individuos obesos se puede obtener una pérdida de sus reservas grasientas cuando se disminuye el número de calorías, p. ej., a 1.500 calorías por día. Si al mismo tiempo recibe el sujeto una ración abundante de albúmina (170 a 180 gr. de albúmina), el organismo se ve en la necesidad de cubrir sus gastos energéticos destruyendo las grasas de reserva. En estas condiciones se observa disminución de peso del sujeto, sin que haya al mismo tiempo pérdida de albúmina, la cual hasta puede aumentar (Dapper).

Al estudiar la albuminuria exógena se tratará de las diferentes condiciones en que pasan a la orina las materias albuminoideas sómato-extrañas. Aquí debemos indicar solamente que muchas albúminas introducidas por vía paraentérica (albúmina de suero sanguíneo, caseína, albúminas vegetales) son retenidas y quemadas por el organismo (Heiler, Rona y Michaelis, Mendel y Rockwood). En el perro pueden introducirse los dos tercios de las proteínas alimenticias bajo forma de suero de cerdo (en inyección subcutánea), sin que se rompa el equilibrio nitrogenado (Rona y Michaelis); pero es un hecho que la utilización de las protei-

nas inyectadas se realiza mucho mejor cuando se administra albúmina procedente de la misma especie animal) Friedemann e Isaak). Austin y Eisenberg han observado que el perro aprovecha íntegramente las albúminas del suero de perro introducidas por vía venosa, y que aprovecha la mayor parte de los proteicos de caballo. Por otra parte, Munk y Lewandowsky han demostrado a su vez que el organismo retiene hasta el 98 % de los cuerpos albuminosos introducidos en el torrente circulatorio. No obstante esto, está muy restringida la aplicación práctica de estos datos a la Terapéutica humana, a causa de los fenómenos tóxicos que pueden sobrevenir al inyectar productos albuminosos extraños a la constitución del cuerpo.

Tampoco puede aplicarse en la práctica la alimentación subcutánea con materiales grasos, por la razón de que el aceite depositado bajo la piel se absorbe con gran lentitud, en tal forma que sólo podrían utilizarse muy pocos gramos por día (Winternitz). En cambio, tiene mucha más aplicación la alimentación paraentérica con azúcar, que se emplea corrientemente en algunos casos (vómitos pertinaces, estenosis esofágicas, etc.) Las inyecciones subcutáneas de glucosa al 5 % son perfectamente toleradas (Kautsch), y lo mismo ocurre con las inyecciones intravenosas al 5-7 %. Según las investigaciones de Mendel y Kleiner, los animales (gatos y perros) sólo eliminan con la orina el 65 % de la sacarosa inyectada, a condición de que se inyecten 1 a 2 gr. por kilogramo de peso del animal. El aprovechamiento de una parte de la sacarosa introducida, prueba que el azúcar en cuestión es desdoblado en el interior del organismo.

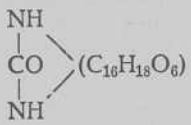
## Enfermedades en relación causal con una alimentación incompleta; enfermedades por carencia o avitaminosis

Además de los tres grupos principales de principios alimenticios —materias albuminoideas, grasas e hidratos de carbono—, el organismo precisa para el mantenimiento de sus actividades fisiológicas el concurso de ciertos productos que se designan con el nombre genérico de **vitaminas** (Funk) o **nutraminas** (Abderhalden), productos que no están todavía bien definidos desde el punto de vista químico. La diferencia capital que existe entre las substancias de la primera categoría y las de la segunda, consiste en que al paso que aquéllas desempeñan una función energética, considerándose, por lo tanto, como manantiales de energía, las segundas, que se hallan en reducidísima cantidad en los alimentos, poseen una función activadora, pudiendo compararse en este sentido a los productos de secreción de las glándulas vasculares-sanguíneas o a los fermentos. Hopkins designa estas substancias con el término «factores alimenticios accesorios», y Lichtwitz, con el de «hormones alimenticios, s. exógenos».

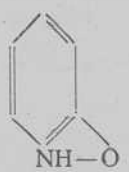
Las vitaminas se encuentran en la mayor parte de los productos alimenticios que entran en la composición de la dieta habitual del hombre (leche, sesos, yema de huevo, habichuelas, cereales, frutas frescas, zumo de frutas). Por lo que respecta a la repartición de las vitaminas en los granos de los cereales, se ha demostrado que aquéllas se encuentran principalmente en las capas más superficiales de la cutícula, de tal manera que la separación mecánica de estas partes priva al grano de sus vitaminas. También los alimentos pierden sus materiales vitamínicos cuando sufren una cocción demasiado prolongada o cuando se desecan. En todos los casos en que el hombre

sigue un régimen alimenticio privado de vitaminas —como ocurre, por ejemplo, en los que hacen una alimentación casi exclusiva con arroz descascarillado o con maíz o trigo exentos de salvado—, se desarrollan determinados complejos sintomáticos que se incluyen en el grupo de las **avitaminosis** (Funk) o **enfermedades por carencia** (Hougounecq). Como en los animales privados de vitaminas sobreviene la muerte cuando todavía existen suficientes reservas alimenticias (Terroine y Barthélemy), de ahí que no pueda atribuirse a la inanición la muerte de los animales.

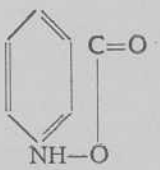
La substancia activa es soluble en el agua y en el alcohol, es dializable y se destruye a la temperatura de 130°. La vitamina se halla probablemente al estado de combinación con otras moléculas complejas, y abunda, sobre todo, en los órganos ricos en lipoides. Acerca de su constitución, cree Funk que debe incluirse en el grupo de las bases pirimídicas, y le asigna la fórmula:




Los minuciosos estudios de R. Williams han conducido a este autor a establecer que las vitaminas son probablemente derivados oxipiridínicos. Tanto la 2-hidroxipiridina, como las 2-3-4 y 2-4-6-trihidroxipiridinas, se muestran bastante activas contra la polineuritis de los pichones; peró, además, resulta que la α-hidroxipiridina cristaliza en dos formas fisiológicamente muy diferentes: en una forma acicular, muy activa contra la polineuritis de los pichones; y en una forma granular, fisiológicamente inactiva. Cuando se hierve la solución acuosa de la forma acicular, pierde rápidamente sus propiedades curativas. Desde el punto de vista teórico, supone Williams que de las seis formas isómeras posibles, la que mejor representa la estructura del compuesto fisiológicamente activo, es la que corresponde a la estructura de la pseudo-betaina. Por último, admite R. Williams que la acción curativa de la fracción vitamínica obtenida por Funk puede quizá ser atribuída a un isómero (de forma betaínica) del ácido nicótico, o a un derivado del mismo, pues la substancia que resulta de tratar el clorhidrato de ácido nicótico por el nitrato argéntico, está dotada de propiedades curativas muy marcadas.

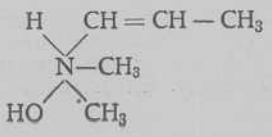



Pseudo-betaina




Ac. nicótico

Tanto en los extractos de la cascarilla de arroz como de la levadura, encontró Funk ácido nicótico, substancia dotada de actividad curativa contra la polineuritis experimental; también están dotados de actividad en este sentido otros cuerpos aislados por Funk, tales como la alantoina, la betaina y la colina, aisladas del arroz; y la guanidina, la histidina y la histamina, encontradas en la levadura. De otra parte, Abderhalden y Schaumann aislaron de la levadura una substancia activa, cuya estructura corresponde a una dimetil-propenilamina:



Al paso que los vegetales sintetizan las vitaminas, los animales están desprovistos de esta propiedad (?). Según Harden y Zilva, la levadura sintetiza vitamina B en un medio nutritivo compuesto de azúcar y sales inorgánicas, y según Coward y Drummond, la clorofila representa un factor esencial para la síntesis de la vitamina A. Según Stenbock, existiría cierta relación entre la vitamina A y el pigmento amarillo, lipocrómico, de que están provistas algunas plantas.

| Alimentos | Factor liposoluble A Anti-raquítico | Factor hidrosoluble B Antineurítico | Factor hidrosoluble C Antiescorbútico |
|---|---|---|---|
| Manteca | + + + | 0 | |
| Crema | + + | 0 | |
| Aceite de hígado de bacalao | + + + | 0 | |
| Grasas de carnero | + + | | |
| Tocino | 0 | | |
| Aceite de oliva | 0 | | |
| Carne magra | + | + | + |
| Hígado | + + | + + | + |
| Riñones | + + | + | |
| Corazón | + + | + | |
| Sesos | + | + + | |
| Pescados blancos | 0 | ? | |
| » grasos | + + | | |
| Leche | + + | + | + |
| Huevos frescos | + + | + + + | ? 0 |
| Trigo, maíz, arroz (grano completo) | + | + | 0 |
| Embrión de trigo | + + | + + + | 0 |
| Harinas de flor de trigo; arroz pulido | 0 | 0 | 0 |
| Guisantes, lentejas | | + + | 0 |
| Lechuga | + + | + | |
| Espinacas | + + | + | |
| Zumo fresco de limón | | | + + + |
| » » » naranja | | | + + + |
| Tomates | | | + + |

Como de los resultados experimentales publicados por Funk se desprende que ciertos alimentos protegen contra el beriberi, y no contra el escorbuto, se admite, por lo menos, la existencia de una vitamina antiberibérica y de una vitamina antiescorbútica. La levadura de cerveza, la avena, etc., contienen substancias que protegen contra el beriberi.

Actualmente se distinguen tres clases de vitaminas: vitaminas solubles en las grasas o factor lipo-soluble A, y vitaminas hidro-solubles B y C. En tanto el factor lipo-soluble A protege contra la aparición de ciertos trastornos tróficos generales, y particularmente contra la xeroftalmia por carencia, el factor hidrosoluble B tiene propiedades antineuríticas (Mc. Collum y Davis). El factor A se encuentra especialmente en la leche, manteca, yema de huevo, aceite de hígado de bacalao, tejidos animales y en las partes verdes de los vegetales; y el factor B, en muchos vegetales, sobre todo, en los granos de los cereales (avena, arroz, etc.), en la zona subpericárpica y en el embrión de los mismos; también se le encuentra en los tejidos animales, en el cerebro, hígado, riñón, etc. Por último, se describe un factor hidro-soluble C, antiescorbútico, que se encuentra especialmente en los frutos, legumbres y verduras frescos, sobre todo, en el limón, en la naranja y en los tomates. En el cuadro anterior, compuesto con los datos compilados por el Comité inglés para investigaciones médicas, puede verse la distribución de los factores alimenticios accesorios en los alimentos más usuales.

Más recientemente se han catalogado las vitaminas en dos grupos: el de las **vitaminas** propiamente dichas, que contienen nitrógeno en la molécula, y que son fácilmente destruídas por los álcalis; y las **vitaesterinas** o vitaesteroles, exentos de N y resistentes a los álcalis. En estos dos grupos se incluyen, según C. Funk:

| Vitaminas | Vitaesterinas |
|---|---|
| B—antineurítica | A—antixeroftálmica |
| C—antiescorbútica | E—antirraquítica |
| D—estimulante del crecimiento de las levaduras (antirraquítica, según los investigadores americanos) | F (?)—de la reproducción. |
| P (?)—antipelagrosa | |

En lo sucesivo nos ocuparemos de los cuadros clínicos relacionados con la carencia de estas substancias. Por lo que respecta a la vitaesterina F, según Funk, que otros designan como vitaesterina E de la reproducción, se considera como una substancia necesaria para la fecundación de los animales, pues las hembras privadas de esta vitaesterina resultan estériles, por más que no pueda demostrarse la existencia de lesiones apreciables en los ovarios que expliquen la esterilidad (Evans y Bishop). Esta vitamina se encuentra sobre todo en el embrión de los granos de cereales, particularmente del trigo, y en las plantas verdes, y sus cualidades físicoquímicas son muy parecidas o idénticas a las del hormón ovárico.

Para hacerse cargo de la sistematización de las vitaminas y de las diferencias terminológicas entre la clasificación de Funk, ya citada, y otras clasificaciones, véase el siguiente cuadro:

Vitaminas

| Liposolubles | Hidrosolubles |
|---|---|
| A—antixeroftálmica | B { $B_1$—antineurítica |
| D—antirraquítica | { $B_2$—antipelagrosa (factor P—P o factor G, según otros) |
| E—antiesterilizante | C —antiescorbútica. |

Harris y Moore han estudiado recientemente el efecto tóxico de dosis masivas de vitamina D. Experimentando en ratas, los autores han demostrado que la administración de dosis elevadas de ergosterina irradiada o de aceite de hígado de bacalao (rico en vitamina D) produce fenómenos tóxicos de hipervitaminosis, al paso que la administración masiva de otras vitaminas no va seguida de resultado. En gatos a los que se administran dosis crecidas de vigantol (vitamina D) se produce rápido enflaquecimiento y trastornos tróficos de la piel y de los pelos (E. Krauss). En experimentos de hipervitaminización D, encontraron Rubino, Varela y Collazo abundantes infiltraciones lipoides y precipitaciones de sales cálcicas en las paredes vasculares, en el estómago, en los riñones, etc., y además, espesamiento del tejido óseo con transformación del hueso esponjoso en tejido compacto.

Entre las avitaminosis o enfermedades por carencia mejor definidas, figuran: el beriberi, relacionado con la falta del factor hidrosoluble B; el escorbuto, con la carencia del factor hidrosoluble C; y ciertas formas de xeroftalmia y de hemeralopia, ligadas a la ausencia del factor lipo-soluble A. Todavía no están bien esclarecidas la relaciones que puedan existir entre otras enfermedades, tales como la pelagra y la enfermedad del edema, y la carencia de alguna o algunas de las nutraminas mejor conocidas desde el punto de vista fisiológico. Expondremos luego el estado actual de nuestros conocimientos sobre estas diversas cuestiones, cuyo alcance práctico es de extraordinaria importancia; pero, antes de abordar este estudio, es justo señalar que si las avitaminosis son de observación infrecuente entre nosotros, al menos por lo que respecta a las formas morbosas típicas, en cambio, son de observación relativamente frecuente las formas atenuadas de estas enfermedades. A estas formas atenuadas las designa Mouriquand con el nombre de **precarencia.** Tales estados precarenciales, que se presentan en individuos que siguen regímenes incompletos, es decir, pobres en alguna o algunas de las nutraminas

A, B y C, se manifiestan por anemia y retardo en la marcha en los niños (Mouriquand y Bertoye), y por trastornos digestivos y neurósicos en el adulto. Weill y Mouriquand han señalado, durante la guerra europea, numerosos estados prescorbúticos, caracterizados por debilidad muscular y dolorimiento de las extremidades inferiores, hemorragias gingivales y trastornos intestinales, que cedieron con la adición de vegetales frescos al régimen alimenticio. Por mi parte, expuse ya hace tiempo la conjetura de que algunas formas de polineuritis observadas entre nosotros, podrían considerarse quizá como neuritis por carencia.

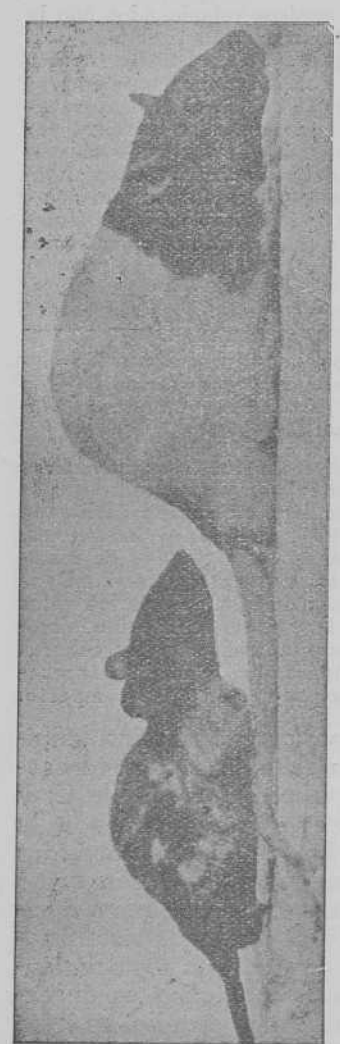


Fig 41
Una rata normal, y otra con trastornos tróficos y del crecimiento, debidos a la falta de vitaminas lipo-solubles, según Mc. Collum

El **beriberi** se observa en aquellas comarcas en donde la alimentación está constituída casi exclusivamente por arroz descascarillado (China, Japón, Filipinas, Archipiélago malayo). El cuadro clínico adopta una de las cuatro formas siguientes: *a)* Forma pura sensitivo-motora. *b)* Forma atrófica seca. *c)* Forma hidrópica, con edema, ascitis, hidrotórax, hidropericardias. *d)* Forma aguda perniciosa (Balz y Miura). Hay, además, formas de tránsito y cuadros mixtos.

Las manifestaciones más características de la enfermedad se observan por parte del sistema nervioso y consisten, sobre todo, en fenómenos degenerativos de los nervios periféricos, que se traducen por disturbios de la sensibilidad, por parálisis en diferentes territorios musculares y, con gran frecuencia, por degeneración grasienta del corazón. En los casos agudos la muerte sobreviene como consecuencia de la debilidad y de la parálisis cardíaca. Los trastornos observados en niños de teta alimentados con harinas (Nährmehlschäden, de Czerny), son asimilables en cierto modo a la forma polineurítica hipertónica producida experimentalmente en las aves.

Eykmann fué el primero en observar (1897) que las gallinas y palomas alimentadas exclusivamente con arroz descascarillado sucumbían al cabo de poco tiempo con el cuadro de una polineuritis (polineuritis gallinarum) de forma paralítica o hipertónica (Toyofuku y Saito). Al mes próximamente de iniciada la alimentación con arroz mondado comienza a desarrollarse

el cuadro de una polineuritis, que se traduce especialmente por parálisis que comprometen en primer término los músculos extensores de las patas; luego, la musculatura de las alas; y finalmente, el resto de las masas musculares del cuerpo. Aparece después una contractura permanente de los músculos del cuello, y el animal, víctima de gran postración, sucumbe en pocas horas. Estas observaciones fueron comprobadas por otros investigadores (Fujitani, Funk, Tsuzuki); pero tambien debe advertirse que se obtiene una forma de beriberi experimental en otros animales (ratones blancos, perro, gato) sometiéndoles o una dieta unilateral con arroz descortezado (Schnyder). Por lo que respecta al beriberi experimental en el hombre, Moszkowski, que se sometió voluntariamente a un régimen casi exclusivo de arroz durante 230 días, asistió a la aparición de un cuadro polineurítico que recordaba el beriberi. De diez y siete condenados a muerte alimentados con arroz descascarillado, Strong y Crowell vieron sobrevenir los síntomas del beriberi en trece de ellos.

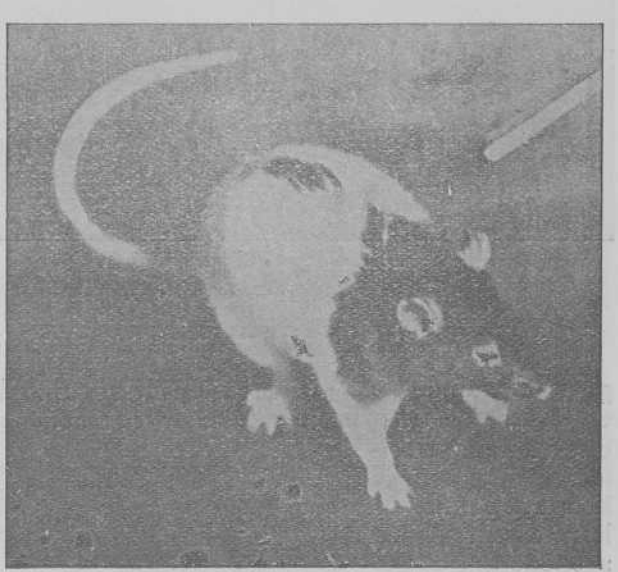


Fig. 42

Rata con trastornos oculares (xeroftalmia) de origen alimenticio, según Mc. Collum

Las lesiones halladas en la autopsia de animales afectos de beriberi experimental, son muy análogas a las encontradas en la enfermedad espontánea del hombre. Consisten aquéllas en fenómenos degenerativos de los nervios periféricos, en atrofia de los territorios musculares correspondientes a los troncos degenerados, en lesiones de los centros nerviosos y, con gran frecuencia, en degeneración parenquimatosa del miocardio. Según Schnyder, en los casos agudos no es posible demostrar la existencia de lesiones nerviosas, probablemente porque no hay tiempo para que éstas se instalen, a causa de la marcha rápida de la enfermedad. Las parálisis que se observan en estos casos deben interpretarse como simples trastornos funcionales nerviosos.

Miura, que ha estudiado el cambio material en el beriberi humano, ha observado que en los casos graves agudos está aumentada la eliminación de nitrógeno y de ácido fosfórico, aumento que es independiente de la cantidad de orina eliminada. La eliminación de cloruro sódico marcha paralelamente a la diuresis.

No se desarrolla el cuadro del beriberi cuando se consume arroz sin descascarillar, o cuando se mezcla cascarilla de arroz al arroz pulido. Tampoco se desarrolla el beriberi experimental cuando, al mismo tiempo que el arroz, se da a los animales extracto de cáscara de arroz (Eykmann, Vedder y Williams, Suzuki) o vitamina (Funk). La adición de estos productos no sólo logra evitar el desarrollo de la enfermedad, sino que despliega efectos curativos. Según Funk, las bases de purina (adenina, guanina, xantina) son ineficaces desde el punto de vista curativo; pero, en cambio, se muestran medianamente activas las bases pirimídicas (timina, uracilo), y muy activas la alantoina y la hidantoina. Funk sostiene que el beriberi humano y el beriberi experimental de las aves no son imputables a una infección, ni a una intoxicación, sino al déficit o a la carencia de vitaminas.

Fig. 43

Polineuritis por carencia en una paloma, según Funk

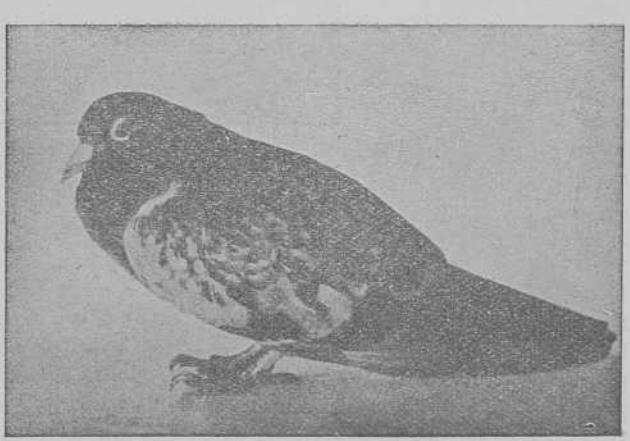


Fig. 44

El mismo animal de la figura anterior, tres horas después de administrarle 8 mgr. de vitamina de levadura, según Funk.

En un principio supuso Eykmann que el beriberi era el resultado de una intoxicación producida por venenos especiales contenidos en los granos privados de su corteza, en la que existiría una substancia capaz de neutralizar la acción perniciosa de aquéllos. Fundándose sobre el hecho de que las palomas alimentadas con arroz cocido enfermaban más tarde que cuando se alimentaban

con arroz crudo, Abderhalden y Lampé (1913) han sostenido que la cocción destruía las substancias tóxicas contenidas en el arroz, viniendo a confirmar, por lo tanto, la primitiva teoría acerca del origen tóxico del beriberi. Sin embargo, Funk, que ha criticado las experiencias de los dos autores citados, sostiene que el comportamiento de los animales no varía en ambos casos, cuando se tiene cuidado de administrarles la misma cantidad de alimento. Algunos investigadores de nuestra época sostienen que el beriberi representa una infección causada por un bacilo, *B. beriberi*. Matsumura sostiene que la dieta carente en vitamina lo único que hace es aumentar la disposición del organismo para la infección. En número grande de casos aisló de las heces de enfermos un bacilo, que, administrado a los animales, produce un típico complejo sintomático. Según Matsumura, el suero de los animales inficcionados, y lo mismo el suero de hombres enfermos de beriberi, contiene aglutininas específicas para el *B. beriberi*.

Tampoco puede considerarse como causa del beriberi el deficiente ingreso de fósforo con los alimentos. En contra de esta opinión, defendida por Schaumann, depone el hecho de que con la adición de ácido fosfórico o de fosfato potásico no se coerce el desarrollo del beriberi experimental (Chamberlain y Vedder); tampoco se impide la aparición de la enfermedad con la adición de fitina o de caseína (Cooper y Funk); en cambio, se logra impedir el desarrollo de la enfermedad con la administración de levadura o del jugo que resulta de su expresión, y también con la administración de levadura hidrolizada con ácido sulfúrico, que destruye todas las combinaciones fosforadas que contiene. El cerebro de palomas muertas de beriberi experimental contiene menos fósforo y menos nitrógeno que la substancia nerviosa de los animales sanos y de los sometidos a ayuno. El contenido en Ph del cerebro de palomas enfermas de polineuritis y curadas (sacrificadas 24 horas después de la curación) no llega a alcanzar la cifra normal. Estos hechos parecen demostrar que en el beriberi hay una hiperdestrucción de fosfátidos (Funk). Puede armonizarse con la idea de Funk, la hipótesis formulada por Gryns (1900), a saber, que el beriberi es una enfermedad de la nutrición relacionada con la falta, en los alimentos ingeridos, de materiales necesarios para los cambios nutritivos de la substancia nerviosa. Según Schaumann, la vitamina desempeñaría cierto papel en las síntesis de las combinaciones orgánicas de fósforo.

Al paso que la polineuritis experimental entra en el cuadro de las «avitaminosis», el beriberi humano sería de naturaleza diferente (Tasawa). Tasawa funda su opinión en que hay notables diferencias entre las lesiones anatómicas en uno y otro caso; en que la enfermedad del hombre puede curar a pesar de continuar la misma alimentación; y finalmente, en que la vitamina resulta ineficaz contra el beriberi. El cuadro sintomático que ofrecen los niños alimentados con arroz, así como el beriberi de los barcos descrito por Nocht, figurarían, por el contrario, en el grupo de las avitaminosis.

En lo tocante a la manera de obrar las vitaminas, se ha supuesto que representan materiales activadores para la formación de ciertas substancias indispensables para el metabolismo; o bien, productos a partir de los cuales se forman tales substancias (Funk), entre las que figuran los enzimas y los hormones. En apoyo del punto de vista emitido por Funk acerca de las relaciones entre las vitaminas y la formación de hormones, puede aducirse el hecho de que en las ratas y ratones alimentados exclusivamente con harina se observa degeneración del tiroides, al paso que no ofrecen ninguna alteración los animales testigos alimentados con leche (Watson). También aboga en igual sentido el hecho de presentarse lesiones de las glándulas endocrinas en el beriberi experimental de las aves (Funk y Douglas). Más recientemente, Houlbert y Bouin han visto sobrevenir modificaciones estructurales en las células intersticiales del testículo y en los elementos cromafines de animales alimentados con productos exentos de vitaminas.

Según Ramoino, las vitaminas no sólo activarían los procesos de oxida-

ción, sino que favorecerían la utilización de las substancias alimenticias y posibilitarían, además, la formación de materiales de reserva. Los resultados experimentales publicados recientemente por Abderhalden confirman, en efecto, el supuesto de Ramoino; además, coincidiendo también con la hipótesis de este autor, Desprez, Bierry y Rathery han tenido ocasión de demostrar una acción favorable de la vitamina B sobre el metabolismo hidrocarbonado; y de otra parte, Tsuji ha visto que los perros que reciben una ración alimenticia suficiente, pero prácticamente exenta de nutraminas, no logran conservar el equilibrio nitrogenado, sino que pierden N procedente de la desintegración de las proteinas corporales.

La **pelagra** se considera también como una forma de avitaminosis. El cuadro pelagroso con sus trastornos gastro-intestinales, el eritema en las regiones descubiertas del cuerpo y las lesiones nerviosas (degeneración de los cordones posteriores y de los fascículos piramidales de la médula en las formas crónicas; alteraciones degenerativas de las células medulares, etc.), estaría relacionado con la falta de vitaminas en la alimentación (Funk). La teoría tóxica (Lombroso), según la cual la enfermedad sería producida por venenos contenidos en el maíz averiado (maíz con verdete, enfermedad debida a un hongo, el *Sporisorium verdis)* y en el maíz sano (Monaco, Baglioni); y la teoría parasitaria, defendida por Cuboni y Majocchi y por Tizzoni, no están fundadas sobre bases sólidas. Acerca de la teoría fotodinámica de la pelagra, véase lo dicho al hablar de la acción de la Luz sobre el organismo.

Según antiguas observaciones, en la etiología de la pelagra figura, en primera línea, la alimentación maídica casi exclusiva, y, según Funk, el maíz es tanto más pelagrógeno cuanto más refinado y molido, es decir, cuanto menos salvado contiene, pues es precisamente en la cubierta del grano en donde se encuentra mayor cantidad de vitaminas. No obstante, como la pelagra también se observa en comarcas en donde no se utiliza el maíz como alimento, hay que pensar que otras dietas unilaterales no maídicas son capaces de provocar la enfermedad. Por lo demás, la relación existente entre la pelagra, el beriberi y el escorbuto, enfermedades incluídas en el grupo de las avitaminosis, está demostrada por el hecho de encontrarse a veces en el hombre síntomas asociados de beriberi y de escorbuto (y lo mismo en el escorbuto experimental del cerdo, según Holst); cuadros mixtos de escorbuto y pelagra (Holst), particularmente lesiones óseas escorbúticas y fragilidad de los huesos largos (Babes y Sion); y finalmente, síntomas asociados de beriberi y pelagra. Mac Collum pretende que uno de los factores pelagrógenos más importantes, es la carencia simultánea de ciertos ácidos aminados y de sales minerales.

Por el momento no se ha logrado provocar una verdadera pelagra experimental en los animales alimentados con maíz descascarado (Drixol, Bozzola y otros). Los cerditos de Indias alimentados exclusivamente con maíz mueren caquécticos al cabo de poco tiempo, pero no presentan ningún síntoma característico (Bozzola). Estos resultados negativos prueban, a lo sumo, que cada especie animal precisa vitaminas especiales, y que cada forma especial de avitaminosis puede atacar a determinadas especies zoológicas, y no a otras.

Con el nombre de «monofagismo» designa Volpino el «complejo de fenómenos que aparece en los animales sensibles a consecuencia del uso prolongado de un solo alimento, y que no parece depender directamente de la deficiencia en

los alimentos de substancias alimenticias propiamente dichas, ni de la carencia de principios antiescorbúticos, ni tampoco del déficit o de la falta de las llamadas «vitaminas». Bajo la influencia de la dieta unilateral, el organismo se hace hipersensible y el alimento se convierte, por lo tanto, en un verdadero veneno. En apoyo de esta opinión habla el hecho de que el suero de los cerditos de Indias alimentados con maíz, contiene fermentos protectores específicos contra las albúminas del maíz (Volpino), y además, el hecho, descubierto por Nitzescu, de que el suero de los pelagrosos descompone la zeína, una albúmina retirada de los granos de maíz. Por otra parte, en los conejillos indianos alimentados con maíz se presenta una reacción de hipersensibilidad a la inyección de extractos de procedencia homóloga (Cesa Bianchi y Vallardi); y en los pelagrosos se demuestra asimismo, casi constantemente, una reacción de hipersensibilidad a la inyección de extractos acuosos de maíz, o mejor, de pelagrogenina, substancia retirada de los extractos mediante precipitación por alcohol. Además, Volpino pretende que los conejitos alimentados sólo con maíz presentan fenómenos de hipersensibilidad cuando se les inyecta suero de pelagroso, y Volpino y Bordoni han obtenido algunos resultados favorables mediante la inmunización activa, inyectando pelagrogenina a conejillos, con lo cual se crea un estado refractario contra los efectos patógenos de la alimentación maídica exclusiva.

Los cerditos de Indias alimentados exclusivamente con maíz sucumben al cabo de poco tiempo. También mueren los animales cuando se les da a comer trigo y maíz secos o germinados (los cobayos mueren a los 48-60 días, según Volpino), y se observa idéntico resultado cuando se les suministra una dieta mixta bastante compleja (guisantes, zanahorias secas, raíces de malta, almendras dulces), en cuyo caso mueren los animales al mes próximamente, víctimas de escorbuto típico (Fürst). La muerte que sobreviene en los animales sometidos a una alimentación unilateral consistente sólo en coles o sólo en zanahorias, debe considerarse como consecuencia de un estado de inanición crónica, pues, a pesar de la ingestión de gran cantidad de estos alimentos, no reciben suficiente ración de proteicos, que se encuentran en muy pequeña cantidad en los citados materiales (Rondoni); en cambio, la muerte consecutiva al empleo de cereales secos, y en especial de maíz, no se debe a la simple inanición parcial proteica, sino que reconoce otro mecanismo patogénico, como lo demuestra el que difieran en ambos casos las lesiones histológicas encontradas en la autopsia de los animales. En el siguiente cuadro están indicados los caracteres anatomopatológicos de la inanición, del escorbuto y del maidismo en el cobayo (Rondoni y Montagnani):

| | Inanición | Escorbuto | Maidismo |
|---|---|---|---|
| Lesiones cutáneas. | Escasas. | Escasas. | Hiperhemia. Caída precoz y abundante del pelo. |
| Hemorragias. | Escasas. Hiperhemia simple de los órganos internos | Hemorragias profusas, subcutáneas, periarticulares y en los órganos internos. | Escasas; a veces se encuentran, sin embargo, hemorragias subcutáneas y periarticulares. |
| Sistema nervioso. | Leves lesiones difusas. | Lo mismo. | Lesiones difusas acentuadas, extendidas a las células y fibras nerviosas. |
| Esclerosis visceral. | Falta. | Lesiones esclerósicas poco acentuadas (bazo, g. linfáticos, etc.) | Esclerosis graves (tiroides, bazo, g. linfáticos, etc.) |
| Cápsulas suprarrenales. | Hiperhemia; fenómenos degenerativos; disminución de las grasas y lipoides. | Lesiones hemorrágicas con aumento de volumen del órgano; reducción mediana de los lipoides. | Hiperhemia; aumento de volumen; hiperplasia de la zona glomerular; fenómenos degenerativos graves; mediana reducción de lipoides. |

| | Inanición | Escorbuto | Maidismo |
|---|---|---|---|
| Médula ósea. | Transformación gelatinosa. | Médula clara (helles Marck). Desaparición del carácter linfoide; pobreza celular; aspecto homogéneo. | A veces, lesiones como en el escorbuto; otras, como en la inanición simple. |

Se ha pensado que los animales sucumben a la alimentación unilateral a consecuencia de la falta, en los alimentos, de ciertas agrupaciones necesarias para la síntesis de la albúmina propia del animal. Si se supone que en la constitución de las proteinas del cerdito de Indias entran los grupos A, B, C y D, se comprende que un alimento cuya composición se represente por A + B + C + E, ó por A + H + C + E, no será adecuado para la nutrición del animal, porque faltan en el primer caso la agrupación D, y los grupos B y D en el segundo caso. Como la zeína está exenta de triptofano, y el trigo de lisina, se ha pretendido explicar las alteraciones que sobrevienen con una alimentación exclusiva con cereales, por la falta de aquellos ácidos aminados que son indispensables para la constitución de la albúmina propia del animal. Sin embargo, las cosas no ocurren como haría prever la teoría. Los animales alimentados con harina de maíz a la que se añaden diferentes ácidos aminados (triptofano, tirosina) o pequeñas cantidades de caseína, de ovoalbúmina o de peptona, sucumben al mismo tiempo que los cobayos alimentados con maíz sólo; en cambio, basta añadir al alimento pequeñas cantidades de ciertas verduras muy pobres en proteicos para que los animales se mantengan en vida, o para que ésta se prolongue bastante tiempo. Las substancias contenidas en la col y en otras verduras, y que despliegan efecto protector tan marcado contra los efectos del maidismo, son solubles en el alcohol y corresponden a los complejos vitamínicos. Los extractos alcohólicos de col poseen, como la col fresca, efecto protector.

Parece ser que el componente B está integrado por dos substancias que poseen efectos fisiológicos y virtudes curativas o protectoras diferentes: la substancia $B_1$, antineurítica; y la substancia $B_2$, cuya carencia produce en los animales de experimentación trastornos tróficos de la piel y marasmo. Esta substancia $B_2$ es considerada por Goldberger como **antipelagrosa.**

En tanto se atribuye el beriberi a la falta del factor hidrosoluble B en la dieta, la ausencia del factor liposoluble A conduce a la aparición de trastornos tróficos generales, sobre todo, al desarrollo de una **xeroftalmía** (Mc. Collum). Los animales sometidos a una dieta exenta del factor liposoluble A presentan trastornos tróficos de la piel (caída del pelo, ulceraciones) y graves trastornos tróficos del ojo, que conducen a la fusión purulenta del mismo (xeroftalmía), sucumbiendo a la postre en un estado caquéctico. Parece que deben atribuirse a una alimentación deficiente algunas epidemias de xeroftalmía observadas por Mori en el Japón, y por Bloch en Dinamarca, y que se extendieron a crecido número de niños sometidos a una dieta inconveniente. Los trastornos mejoraron y la epidemia logró contenerse modificando la dieta. Holm afirma que la afección ocular provocada en las ratas presenta el mismo cuadro que la xeroftalmía de los niños. Según Tricoire, las epidemias de hemeralopia que a veces se observan en el hombre, estarían relacionadas también con el consumo de una alimentación pobre o exenta del factor liposoluble. Cramer, Drew y Mottram han visto descender notoriamente el número de plaquetas sanguíneas en ratas privadas de vitaesterina A, y han

comprobado luego que bastaba adicionar al alimento el factor liposoluble A para que aumentase rápidamente el número de trombocitos.

También propende a incluirse en el grupo de las enfermedades por carencia, la llamada **enfermedad del edema** (Œdemkrankheit de los alemanes; epidemic Dropsy, de los autores ingleses), que ha tenido ocasión de observarse durante la última guerra europea. La enfermedad se caracteriza fundamentalmente por la aparición de edema más o menos generalizado, incluso por el desarrollo de derrames en las cavidades serosas, y por bradicardia e hipotermia, coincidiendo frecuentemente con disturbios gastro-intestinales; pero no se descubren alteraciones musculares, ni disturbios nerviosos ostensibles, como ocurre en el beriberi. Que la enfermedad no puede achacarse simplemente a una defectuosa alimentación, esto es, a una disminución puramente cuantitativa de los ingesta, lo prueba el hecho de que en los estados de inanición que aparecen en el período terminal de numerosas enfermedades, no se desarrolla esa tendencia a los edemas, pues, a lo sumo, aparecen ligeros grados de edema marasmódico o caquéctico en los puntos declives del cuerpo, pero nunca edema general tan pronunciado. Dada la afinidad que existe entre la enfermedad del edema y el complejo que ofrecen los niños sometidos a una dieta unilateral de harinas (lo que los alemanes llaman Nährmehlschäden), se ha pretendido asimilar ambos estados, considerándolos como expresión de una dieta suficiente o rica en hidratos de carbono, pero pobre en proteinas y grasas. La diferencia que hay entre las condiciones de alimentación estriba sólo, a lo que parece, en que en la enfermedad hidrópica de los adultos la alimentación es rica en compuestos salinos, al paso que es pobre en sal en la enfermedad de los niños. De todas suertes, algunos autores consideran la hidropesía epidémica como una avitaminosis, al igual que la enfermedad edematógena de los niños.

La falta de vitamina antiescorbútica (vitamina C) en los alimentos ingeridos produce el cuadro del **escorbuto** en el adulto, y el de la **enfermedad de Barlow** en el niño. En la etiología de la primera de estas enfermedades figura la falta prolongada de frutos y legumbres frescos; y en la del escorbuto infantil, la alimentación con leche esterilizada o hervida largo tiempo, o con preparados artificiales de leche (leche condensada, leche homogeinizada, y en general, con todas las leches «trabajadas»). La alimentación casi exclusiva con harinas de flor, figura asimismo en la etiología de la enfermedad de Barlow.

Holst y Fröhlich han logrado provocar el escorbuto en los animales (perro, cerdo, conejo, cobayo) alimentándolos exclusivamente con productos sometidos a temperaturas elevadas, o con semillas y granos secos de diferentes vegetales, de avena, trigo, guisantes, etc. En los cerditos de Indias muertos de escorbuto experimental, y lo mismo en los otros animales, se encuentran lesiones anatómicas afines de las que se hallan en la autopsia de sujetos que han sucumbido a la enfermedad (gingivitis hemorrágica, hemorragias subperiósticas y articulares, ulceraciones intestinales). Al paso que en algunos animales (paloma, gallina, pato) la alimentación exclusiva con arroz

determina el cuadro de la polineuritis beribérica, en otros, por ejemplo, en el perro y en el cobayo, provoca la aparición del escorbuto. Los cobayos sometidos a un régimen privado de vitamina C, tal como el propuesto por Chick, Hume y Skelton, consistente en avena, salvado y leche de vaca calentada durante una hora a la temperatura de 120° C, enferman y sucumben de escorbuto; pero basta la adición de 1,5 c. c. de jugo fresco de naranja (Delf, Davey) para evitar el desarrollo de la enfermedad. En el cerdo se observan con frecuencia síntomas neuríticos coincidiendo con manifestaciones escorbúticas (Holst y Fröhlich), y en el hombre también se observan a veces formas de escorbuto con neuritis (Holst). Los fetos procedentes de conejitas de Indias alimentadas con heno, presentan lesiones escorbúticas típicas. Las hembras preñadas son más sensibles a la alimentación unilateral que las no embarazadas (Ingier).

Fürst ha observado que en el proceso de la germinación de la avena (que contiene vitamina antiberibérica) se forma una nueva substancia que proteje contra el escorbuto; esta propiedad desaparece al desecar los granos, y reaparece al humedecerlos de nuevo. Parece, por tanto, que la vitamina antiberibérica se transforma durante el proceso de germinación del grano, y debido quizá a acciones fermentativas, en una substancia antiescorbútica. Debe hacerse notar que diferentes substancias alimenticias que contienen materiales protectores contra el beriberi, no protejen contra el escorbuto, y en cambio, parece ser que los alimentos que contienen substancias antiescorbúticas protejen al hombre contra el escorbuto y el beriberi. Parece ser que la substancia antiescorbútica C está integrada por dos substancias: una, $C_1$, menos resistente al calor que la substancia $C_2$ (Bezssonoff).

La carencia de ciertas vitaminas provoca trastornos del crecimiento. El **raquitismo** y la espasmofilia serían atribuíbles a la carencia de substancias especiales, que, aún no siendo indispensables para el mantenimiento de la vida (como las vitaminas antiberibérica, antiescorbútica y antipelagrosa?), son, sin embargo, necesarias para conservar la integridad funcional del organismo. Mellanby sostiene que se desarrollan trastornos raquíticos en perros de cuya dieta se excluyen las vitaminas liposolubles, y, de otra parte, también se ha señalado la existencia de manifestaciones raquíticas, entre ellas, el llamado «rosario costal», en niños afectos de escorbuto y de beriberi (Unger y Hess). La relación entre la insuficiencia de vitaminas, el raquitismo y la espasmofilia, la expresa Funk diciendo que la falta de vitamina en los alimentos determina un estado hipofuncional de las paratiroides y del timo. Por lo demás, los experimentos, ya antiguos, de Osborne, Mendel y Ferry, y los más recientes de Hopkins, han demostrado que en los animales se presentan trastornos del crecimiento cuando se les somete a una dieta consistente en una mezcla artificial de proteinas puras, grasa, hidratos de carbono y substancias salinas. Anteriormente ya había observado Stepp que las ratas sucumbían cuando se las alimentaba con pan y leche privadas de las substancias solubles en alcohol, y que ocurría lo mismo cuando se les daba alimentos sometidos a una cocción muy prolongada.

A pesar de que algunos autores (Noel Paton y Watson) sostienen que el raquitismo no puede catalogarse entre las enfermedades por carencia, otros investigadores admiten que el desarrollo de la raquitis está estrechamente ligado a la falta de una vitaesterina espe-

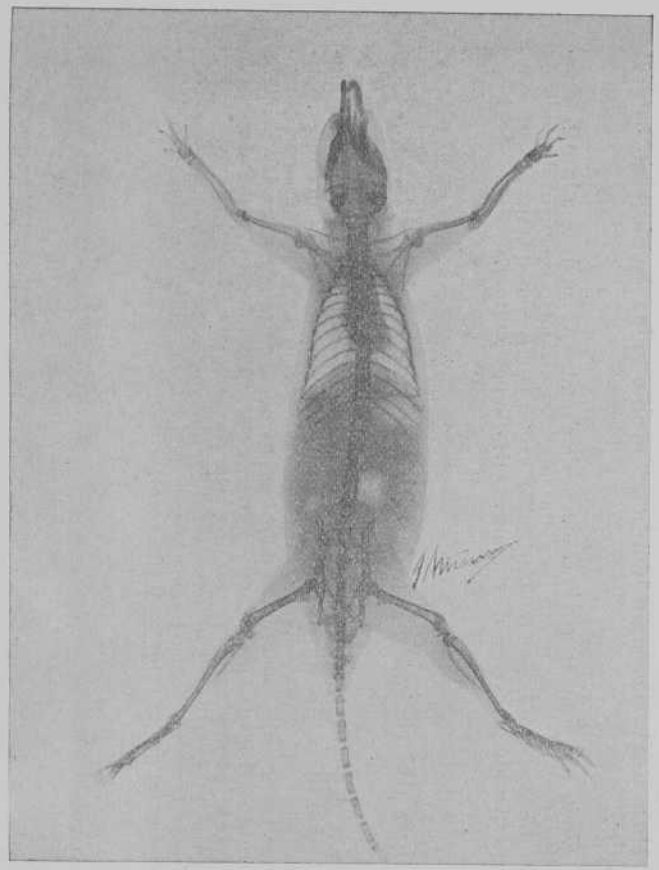


Fig. 45

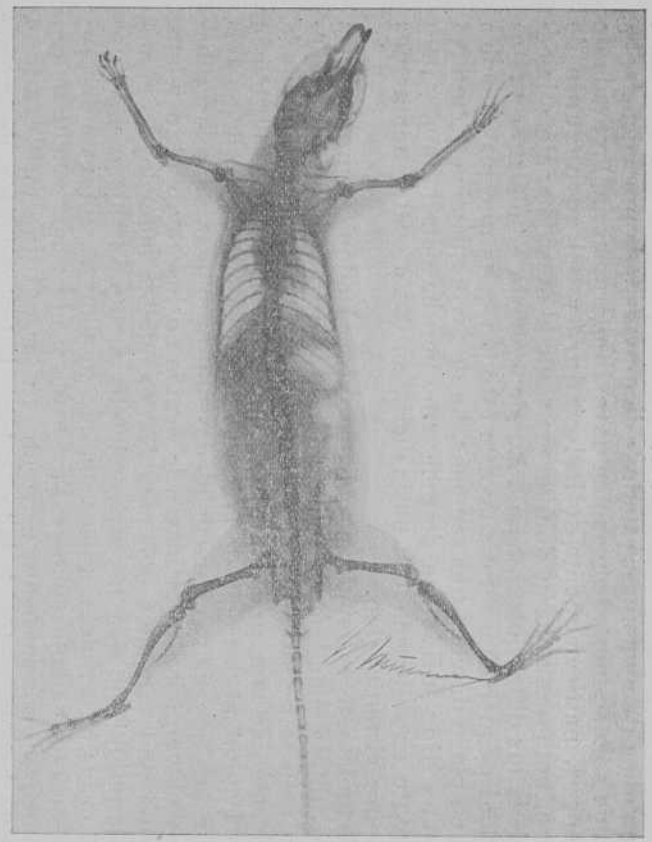


Fig. 45 bis.

Radiografías de una rata blanca normal y de otro animal sometido a una dieta raquitógena; en éste (fotografía de la izquierda) se aprecian la incurvación y mayor transparencia de los huesos y las alteraciones en las líneas de osificación epifisaria (Dr. Jaso.—Laboratorio de Patología General)

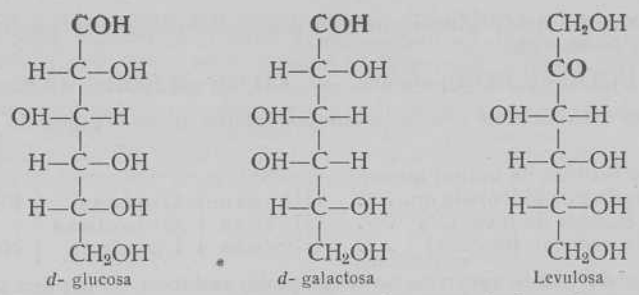
cial, designada como vitaesterina D. Windaus, que estudió la acción antirraquítica de numerosas esterinas de muy variada procedencia, ha visto que sólo se mostró eficaz una esterina (ergosterina) retirada de los hongos, particularmente de la levadura y del cornezuelo de centeno, pero a condición de que sea sometida previamente a la acción de la luz ultra-violeta. Según Windaus, basta administrar a ratas raquíticas pequeñísimas dosis de esta esterina, para que los animales curen en plazo de unas tres semanas. La dosis profiláctica y curativa es de una diez milésima de miligramo por día para la rata, y para el hombre es suficiente una dosis diaria de dos a cuatro miligramos para curar el raquitismo.

Actualmente es sabido que el ergosterol adquiere propiedades antirraquíticas cuando se le somete a la irradiación con luz ultravioleta; de esto se deduce que el ergosterol, de por sí inactivo, tiene la significación de una provitamina, que se transforma en substancia activa (vitamina) después de la irradiación. Steenbook ha demostrado que también adquieren cualidades antirraquíticas variadas substancias alimenticias sometidas a la acción de los rayos ultravioleta. Pero uno de los hechos más notables, es que los animales no enferman de raquitismo si se les expone intensamente a la luz, o si se irradian con luz ultravioleta, a pesar de que su alimentación esté desprovista de vitamina antirraquítica. Para explicar el hecho, se admite que el ergosterol normalmente existente en las células epidérmicas se activa bajo la acción de la luz solar o de la irradiación de la lámpara de cuarzo, transformándose en vitamina activa. Soula supone que en el sistema retículo-endotelial del bazo normal se forman esteroles activos, con idénticas propiedades que el ergosterol irradiado.

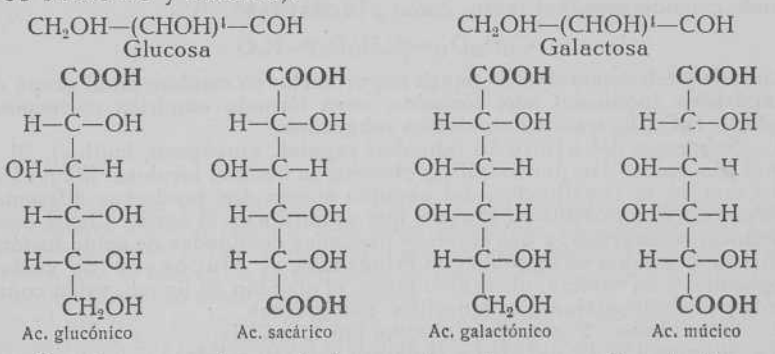
Se admite por algunos que la carencia de vitamina D conduce a la **osteomalacia**. En apoyo de este punto de vista se aduce el efecto curativo obtenido en esta enfermedad con la administración de vigantol Bayer, que no es otra cosa que un preparado comercial de vitamina D (Hottinger y otros).

## Patología del recambio de los hidratos de carbono, s. glúcidos

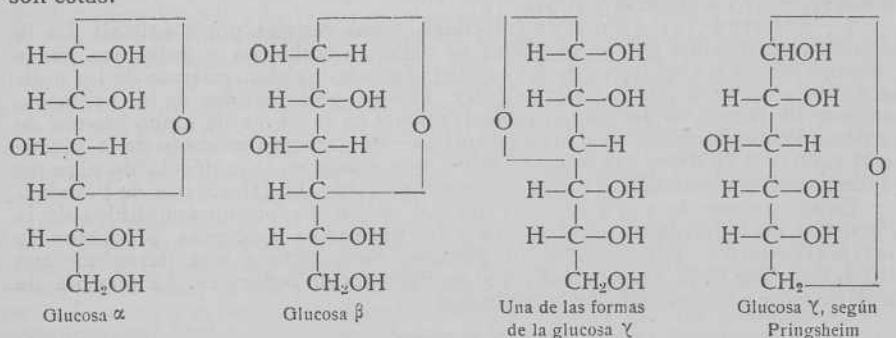
Desde el punto de vista químico, los **monosacáridos** son cuerpos de función aldehídica (aldosas) o cetónica (cetosas) derivados de alcoholes poliatómicos y cuya fórmula general es $C_n H_{2n} O_n$. Según el número de átomos de carbono que entra en la constitución de estos cuerpos, se designan con los nombres de monosa, diosa, triosa, etc.; pero, de todos los integrantes del grupo, son las exosas las que tienen mayor importancia biológica. La glucosa, la galactosa y la levulosa son monosacáridos que contienen seis átomos de carbono; pero en tanto las dos primeras poseen función aldehídica (aldoexosas), la levulosa tiene un grupo cetónico (cetoexosa).




Oxidándose los grupos aldehídicos de la glucosa y de la galactosa se forman ácidos glucónico y galactónico, respectivamente; y si la oxidación se lleva a cabo en ambos eslabones terminales de la cadena, esto es, en el grupo aldehídico y en la agrupación alcohólica primaria, se originan ácidos bibásicos (ácidos sacárico y múcico):




Las fórmulas propuestas por Irvine para las glucosas α y β contenidas en los alimentos, y para la glucosa normal de la sangre, hemoglucosa o glucosa γ, son estas:




Para Pringsheim, en el azúcar γ la unión se realiza entre los eslabones 1-6.

El ácido glucurónico, que se encuentra normalmente en la orina combinado a otros cuerpos, deriva de la glucosa por oxidación del grupo alcohólico primario:

$$\underset{\text{Glucosa.}}{CH_2OH-(CHOH)^4-COH} \rightarrow \underset{\text{Ac. glucurónico.}}{COOH-(CHOH)^4-COH}$$

Las pentosas ($C_5H_{10}O_5$) se encuentran formando parte del complejo prostético de los núcleoproteidos, especialmente en los órganos glandulares (páncreas, timo, hígado), y en menor cantidad, en el cerebro y en los músculos (Grund). La pentosa aislada del núcleoproteido del páncreas, es la *l*-xilosa (C. Neuberg), que también se encuentra en los proteidos de la célula hepática (Wohlgemuth). En la

putrefacción del ácido glucurónico se produce *l*-xilosa por pérdida de $CO_2$ (Salkowsky y Neuberg):

$$COOH—(CHOH)_4—COH \rightarrow CH_2OH—(CHOH)_3—COH$$

Entre los **disacáridos** que tienen mayor interés desde el punto de vista médico, figuran:

| | | |
|---|---|---|
| La maltosa (azúcar de malta) que se excinde por hidrólisis en. . . | Glucosa + Glucosa | Reductoras |
| » lactosa (azúcar de leche). . . . | Glucosa + Galactosa | Reductoras |
| » sacarosa (azúcar de caña). . . | Glucosa + Levulosa | No reductora |

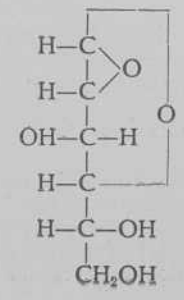
El hecho de que la sacarosa no tenga poder reductor, se explica teniendo en cuenta que las dos exosas integrantes están unidas por sus grupos cetónico y aldehídico, al paso que en la maltosa y sacarosa la unión se realiza entre el grupo aldehídico de una de las exosas y el radical alcohólico primario de la otra, conteniendo la molécula un grupo aldehídico. Todos estos cuerpos derivan de la combinación de dos moléculas de exosa con eliminación de una molécula de agua, pudiendo considerarse, por tanto, como glucósidos:

$$C_{12}H_{22}O_{11}=(C_6H_{12}O_6)^2—H_2O$$

Los tri- y tetrasacáridos no tienen importancia; en cambio, en el grupo de los **polisacáridos** (poliosas) más elevados, cuya fórmula empírica corresponde a $(C_6H_{10}O_5)_n$, $H_2O$), figuran los siguientes subgrupos:

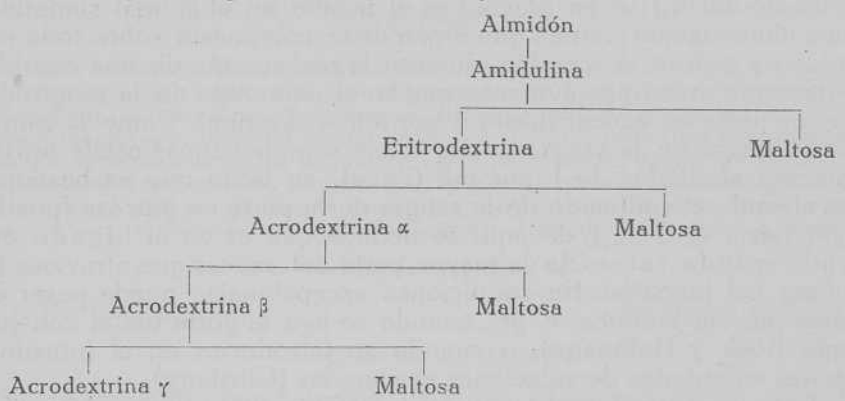
1. Subgrupo del almidón (almidón vegetal, glucógeno, inulina). El almidón y el glucógeno dan por hidrólisis glucosa; la inulina, levulosa. Maquenne demostró que en la constitución del almidón entran dos productos diferentes: la amilopectina, insoluble en el agua, que se hincha en el agua caliente dando la consistencia de engrudo, y que contiene pequeñas cantidades de ácido fosfórico; y la amilosa, soluble en agua. Según Pringsheim, el glucógeno no contendría amilopectina, y en cambio, otros almidones, el almidón de liquen, están constituídos sólo por amilopectina. Por hidrólisis, dan glucosa.
2. Dextrinas. Suministran glucosa por hidrólisis.
3. Subgrupo de la celulosa (celulosa vegetal, celulosa animal = tunicina). Al paso que las celulosas dan como producto final solamente glucosa, las hemicelulosas, que también se incluyen en este grupo, suministran además otros azúcares, v. gr., arabinosa y xilosa.
4. Substancias gomosas (mucílago, goma vegetal, goma animal). En la hidrólisis de muchas gomas vegetales se obtienen arabinosa y galactosa. En la composición de las cubiertas de las células vegetales existen, además de los polisacáridos señalados sub 3, pentosanas, esto es, polisacáridos de las pentosas, que, por hidrólisis, se desdoblan exclusivamente en azúcares de cinco átomos de carbono. Probablemente, la glucosoamina —un derivado aminado de la glucosa ($CH_2OH—(CHOH)^3—CH.NH_2—COH$)—, que existe en la molécula de algunas proteinas, se encuentra bajo forma de un polisacárido, la albamina de Frænkel.

En el proceso de caramelización del azúcar se forman anhídridos de la glucosa y de la levulosa, glucosana y levulosana; y además, productos de polimerización. Partiendo de la glucosa, Kerb obtuvo una tetroglucosana $[(C_6H_{10}O_5)^4.2H_2O]$, la salabrosa, que no tiene acción reductora. La fórmula de la glucosana $\alpha$, derivada de la *a*-glucosa, es



Los mono- y disacáridos son cristalizables y difusibles, al paso que los polisacáridos de peso molecular elevado se encuentran al estado amorfo. Parte de ellos se disuelven en el agua; otros se hinchan solamente, y en fin, otros no experimentan modificación alguna. En general, no difunden a través del pergamino, comportándose, por lo tanto, como sacarocoloides; a excepción de la dextrina, no reducen las soluciones alcalinas de los óxidos metálicos.

Bajo la influencia del fermento amilolítico contenido en la saliva, el almidón se excinde según se expone en el siguiente esquema:




La dislocación del almidón bajo la influencia del fermento amilolítico de la saliva no conduce más que hasta la formación de maltosa. La maltosa sería excindida en glucosa por un fermento especial —glucasa o maltasa— (Cuisinier, Tebb, Hamburger), que se encuentra en pequeñísima cantidad en la saliva y cuyo papel transformador es, por lo tanto, muy accesorio.

Es en el intestino en donde se realiza principalmente la digestión de los hidratos de carbono. Las poliosas son atacadas sobre todo por la amilasa pancreática (Cohnheim, v. Wittich), al paso que los disacáridos, la sacarosa y la maltosa, son desdoblados por el jugo entérico. La maltoglucasa intestinal desdobla la maltosa en dos moléculas de glucosa (también es desdoblada la isomaltosa, según Pautz y Vogel), y la invertasa excinde la sacarosa en sus dos integrantes, glucosa y levulosa. Según Röhmann, el fermento inversivo es más abundante en el segmento duodenal y en el yeyuno que en el íleon. Por lo que respecta al desdoblamiento de la lactosa, se admite que es función de un fermento (lactoglucasa) y que tiene lugar en el mismo espesor de la mucosa del intestino, pues el jugo pancreático y el jugo intestinal del adulto no desdoblan generalmente el azúcar de leche. En cambio, en el jugo intestinal de los mamíferos jóvenes existe un fermento que desdobla la lactosa, y lo mismo ocurre en el animal adulto cuando ingiere habitualmente azúcar de leche (Weinland).

La casi totalidad de los azúcares simples procedentes de la excisión de los polisacáridos se reabsorbe a nivel del intestino delgado; la absorción gástrica de azúcar es insignificante, y según London y Polowzowa, completamente nula. De los monosacáridos, la glucosa y la galactosa son absorbidos más rápidamente que la levulosa y la manosa, y éstos con mayor rapidez que las pentosas (en el perro; Nagano). Una parte de los azúcares se absorbe a nivel del intestino grueso (Schönborn, Heile y otros), como lo prueba, entre otros, el hecho de que, en el hombre, el producto vertido a través de una fístula cecal contenga todavía 0,3 a 4,75 % de azúcar, al paso que las heces normales no contienen nada de esta substancia (Macfayden, Nencki y Sieber). A pesar de la solubilidad y difusibilidad de los disacáridos, Starling ha demostrado que la mucosa del intestino es relativamente impermeable para estos azúcares. El hecho de que puedan ser ingeridas enormes cantidades de sacarosa (hasta 320 gr.) sin que ésta aparezca en la sangre ni en la orina, se explica por la gran lentitud en la absorción.

Los monosacáridos procedentes de la transformación de los hidratos de carbono hidrolizables que constituyen la base de nuestra

alimentación (en las circunstancias habituales es escasa la cantidad de monosacáridos ingeridos) son absorbidos principalmente a nivel del intestino delgado, siguen la corriente de la vena porta y llegan al hígado, en donde se fijan bajo forma de un polisacárido coloide, el glucógeno (Cl. Bernard). La prueba de que el azúcar absorbido sigue la corriente de la vena porta, la tenemos en el hecho de que el contenido del quilo en glucosa es el mismo en el animal sometido a una alimentación cárnea que a una dieta compuesta sobre todo de almidón y azúcar; en cambio, durante la reabsorción de una comida fuertemente azucarada aumenta mucho el contenido de la sangre de la vena porta en azúcar (hasta 4 por mil, v. Mering). Como la cantidad de azúcar de la sangre de las venas suprahepáticas oscila próximamente alrededor de 1 por mil (Pavy), en tanto que es bastante más elevado el contenido de la sangre de la porta en glucosa (puede llegar hasta el 5 ‰), de aquí se deduce que es en el hígado en donde queda retenida la mayor parte del azúcar que atraviesa la mucosa del intestino. En condiciones excepcionales puede pasar el azúcar por vía linfática, v. gr., cuando se liga la porta (en el conejo, según Bock y Hoffmann), o cuando se introducen en el intestino grandes cantidades de soluciones azucaradas (Ginsberg).

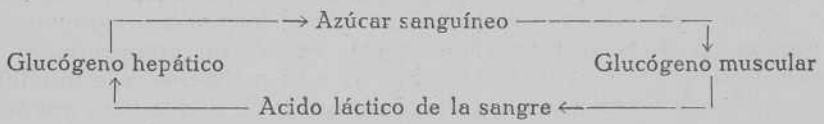
Entre las substancias glucogenéticas figuran, en primer término, la glucosa y la levulosa, y también la galactosa, que se han mostrado glucoplásticas en los experimentos de circulación artificial realizados por Grübe en el hígado de animales. Es muy dudoso el poder glucopoiético de otras exosas, de la *d*-sorbosa, una cetoexosa (Neuberg y Mayer), y de la *d*-manosa, una aldoexosa (Rosenfeld); y lo mismo cabe decir de la glucosoamina (Frænkel y Offer). Las triosas, tetrosas, heptosas, octosas y nonosas, no son verdaderamente glucoplásticas, y otro tanto cabe decir de las pentosas (Frentzel, Salkowsky y otros). La opinión de Grübe, de que el hígado aislado de tortuga es capaz de formar glucógeno a expensas de una molécula tan sencilla como la del aldehido fórmico, $CH_2O$ (una monosa), no ha podido ser confirmada por experimentos realizados por Grebe y Schöndorff a instigación de Pflüger. Por lo que respecta al poder glucoplástico de los disacáridos, parece indudable que la célula hepática sólo es capaz de formar glucógeno a expensas de la maltosa (cuerpo que es excindido previamente en dos moléculas de glucosa por la acción de un fermento que existe en la sangre, en el hígado y en otros órganos), pero no a partir de la sacarosa ni de la lactosa. Sin embargo, si se tiene en cuenta que se forman los correspondientes fermentos protectores cuando se inyectan soluciones de estos azúcares; y si se considera, además, que la sacarosa se utiliza en parte cuando se inyecta al perro (Mendel y Kleiner), debe sacarse la conclusión de que los disacáridos sólo poseen poder glucogenético a condición de que sean excindidos previamente en el interior del cuerpo por fermentos preexistentes o por enzimas de nueva formación. El poder glucoplástico de las dextrinas (Grübe) se explica perfectamente si se considera que en la sangre y en el hígado existe un fermento amilolítico. Según Nothmann y Kühnau, las glucosanas serían utilizadas por los animales (conejo y perro), y según

Nonnenbruch, también serían utilizadas por el organismo humano.

Otra de las substancias glucogenéticas y anticetoplásticas es la dihidroxiacetina, una triosa:

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

Esta substancia, administrada al hombre sano, produce elevación del cociente respiratorio y no provoca elevación del azúcar sanguíneo. Según trabajos de Karnack y sus colaboradores, el organismo diabético utiliza directamente la dioxiacetona, esto es, como tal dioxiacetona. Investigaciones de Cori han demostrado que se forma glucógeno hepático a partir del *d*-lactato sódico introducido por vía peroral o subcutánea, en tanto que apenas se muestra glucogenoplástico el *l*-lactato, el cual se elimina en gran parte con la orina. En el esquema adjunto constan las relaciones entre el ácido láctico y el glucógeno hepático y muscular:




La cuestión, tan debatida, de si las albúminas deben ser consideradas como manantiales de glucógeno, había sido resuelta por Pflüger en el sentido de que la molécula de albúmina no es productora de glucógeno si no contiene una agrupación hidrocarbonada. La ovoalbúmina, cuya molécula contiene un grupo hidrocarbonado, sería glucogenética (Blumenthal y Wohlgemuth), y en cambio, estaría desprovista de poder glucopoiético la caseina (Schöndorff), exenta de núcleo hidrocarbonado. Sin embargo, hoy se considera que el azúcar no se forma a expensas de la agrupación hidrocarbonada preexistente en la mólecula albuminoidea, porque parece seguro que la glucosamina no se transforma en glucosa ni en glucógeno en el cuerpo animal (véase antes), y además, porque, según trabajos de Lüthje y otros, podrían formarse cantidades crecidas de glucógeno a partir de la caseina, substancia desprovista de núcleo hidrocarbonado. El azúcar de procedencia albuminoidea se forma sintéticamente a expensas de ciertos ácidos aminados, por lo menos, a partir de la alanina, asparagina, lisina, glicocola y ácido glutámico y de la cadena grasa de la leucina (F. Müller, Embden, Ringer y Lusk). Finalmente, por lo que atañe al poder glucoplástico de las grasas, parece demostrado que la glicerina constituye en realidad un manantial de glucógeno (Lüthje, Grübe); pero si se considera la pequeña proporción en que entra aquel cuerpo en la composición de las grasas neutras (9-11 %), debe concluirse que la formación de glucógeno a expensas de las substancias grasas no tiene gran importancia en nuestros cambios materiales. Según Pflüger, solamente podrían suministrar glucógeno los ácidos grasos de peso molecular elevado, y, según Ringer y sus colaboradores, los ácidos propiónico, isobutírico, *n*-valeriánico y glicérico. Los experimentos realizados por Abderhalden y Rona con el ácido oleico, han dado resultado negativo.

El glucógeno constituye un verdadero «material de reserva» que desem-

peña en la economía animal idéntica función que las reservas hidrocarbonadas en los vegetales. El hígado es el órgano que contiene mayor provisión de glucógeno, y luego, los músculos; también se encuentra glucógeno, aunque en menor cantidad, en otros órganos, en el riñón, en las glándulas sexuales, en la substancia nerviosa, en los epitelios, en el tejido conjuntivo, etc. En lo tocante al mecanismo químico de la formación de glucógeno, se trata indudablemente de un proceso de síntesis, condicionado por la actividad de especiales mecanismos diastásicos. Como al desdoblarse el glucógeno se forma solamente glucosa, debe admitirse que todos los cuerpos glucoplásticos —levulosa, galactosa, etcétera— se transforman primeramente en glucosa, a expensas de la cual se forma luego el glucógeno por un proceso de condensación y deshidratación. Hay, sin embargo, un hecho que se opone a esta concepción. Como algunos diabéticos son capaces de formar glucógeno a expensas de la levulosa (Külz, Minkowski), pero no a partir de la glucosa, Meyer supone que la síntesis del glucógeno se realiza en dos etapas: 1. Transformación de las aldosas en cetosas. 2. Formación de glucógeno a expensas de la cetosa. En las soluciones alcalinas, la glucosa, la levulosa y la manosa se transforman fácilmente unas en otras.

De todas suertes, el glucógeno que se forma a partir de la levulosa (fructógeno) es más estable que el formado a expensas de la glucosa o dextrógeno (Neubauer). Pollak ha comprobado, en efecto, que el glucógeno fructógeno es más resistente a la movilización por la adrenalina que el formado a partir de la glucosa. Según el esquema de Isaac, la transformación de la dextrosa y levulosa en una forma enólica, sería una operación previa para la formación de glucógeno:

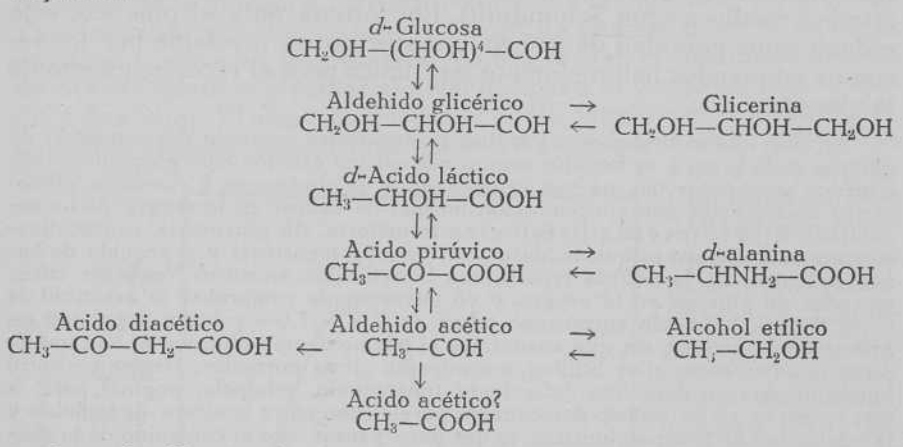
$$\begin{array}{ccc} & \text{Acido láctico} & \\ & \downarrow\uparrow & \\ \text{Levulosa} \rightleftarrows & \text{CHOH—COH—(CHOH)}^{3}\text{—CH}_2\text{OH} & \rightleftarrows \text{Dextrosa} \\ & \text{Forma enólica} & \\ & \downarrow\uparrow & \\ & \text{Glucógeno} & \end{array}$$

Según Frank, el glucógeno estaría «vitalmente» ligado al protoplasma celular, formando combinaciones con un complejo fosforado. Esta combinación del azúcar con complejos albuminoideos del protoplasma celular es admitida por Kolisch; y por su parte, Allen supone que el azúcar está unido a los tejidos por intermedio de un «amboceptor» suministrado por las ínsulas pancreáticas.

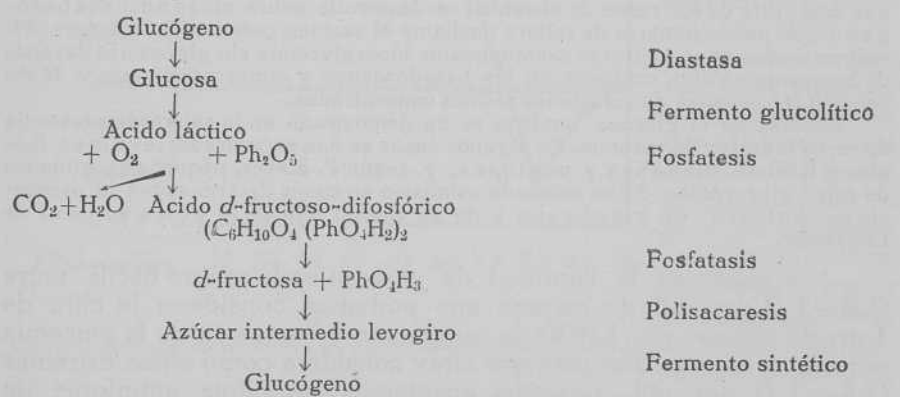
Bajo la acción de un fermento amilolítico, el glucógeno depuesto en el hígado se transforma en glucosa, la cual, por la vía de las venas suprahepáticas, se vierte en el torrente circulatorio general. Durante el ayuno se empobrece el hígado en glucógeno, y hasta llega a desposeerse casi totalmente de esta substancia cuando a los animales en estado de inedia se les obliga a realizar al mismo tiempo un trabajo muscular enérgico (Külz, Pflüger), o cuando se les envenena con estricnina (Rosembaum, Rolly), o se les administra cloral (Külz), que sustrae glucosa bajo forma de ácido glucurónico. En todos estos casos, para subvenir a sus necesidades energéticas, el organismo echa mano de sus reservas de glucógeno (y para protegerse además contra la toxicidad del cloral, en el último de los casos citados), con lo cual éstas teminan por agotarse casi completamente.

La **degradación** del azúcar resultante de la descomposición del glucógeno se realiza, en parte, por oxidación, formándose ácido glucurónico, por más que en este caso se trata verosímilmente de una reacción accesoria sin importancia para el recambio material y

energético del cuerpo, que desempeña solamente una función protectora contra ciertos venenos. (Véase el capítulo consagrado al estudio de los «Agentes químicos»). Según G. Embden, la destrucción de glucosa en el organismo se realizaría según se indica en el siguiente esquema:




Brugsch y Horsters (véase también más adelante) admiten que, en una primera fase anoxibiótica, el ácido *d*-fructoso-difosfórico, análogo al «lactacidógeno», se desdobla en ácidos láctico y fosfórico; y que luego, en una segunda fase, oxibiótica, se oxida parte del ácido láctico, transformándose otra fracción en glucógeno:




En la sangre normal existe cierta cantidad de azúcar, evaluada próximamente en 1 gr. por cada 1.000 de sangre. Se admite por algunos autores (Asher, Schenk) que el azúcar se encuentra, en parte, al estado libre, y en parte, formando combinaciones de la naturaleza de los glucósidos. Estas combinaciones de glucosa, que no poseen propiedades reductoras, que no fermentan y que no influyen sobre el plano de la luz polarizada, corresponden a lo que Lépine ha designado con el nombre de «azúcar virtual» (sucre virtuel), parte del cual se encuentra ligado a las proteinas hemáticas («azúcar proteico», de Bierry). Se habla de **hiperglucemia** siempre que aumenta el contenido de la sangre en azúcar, esto es, siempre

que se encuentran cifras superiores a 1,2 °/oo; y decimos que hay **glucosuria** en todos los casos en que se demuestra incremento de glucosa en la orina, pues hay que tener en cuenta que ya existen normalmente en la orina pequeñas cantidades de un cuerpo que ha sido identificado con la glucosa (alrededor de 0,10 gramos por litro, término medio, según Schöndorff). Por fortuna para el práctico, esta reducidísima cantidad de azúcar urinario no es revelable por los recursos empleados habitualmente en Clínica para el reconocimiento de la glucosa.

Por más que en la diabetes genuina se demuestra aumento del contenido de glucosa en la sangre, es también seguro que existen estados hiperglucémicos más o menos acentuados que no van acompañados de glucosuria; y viceversa, glucosurias coexistentes con concentración normal de azúcar en la sangre. Se ha encontrado hiperglucemia fisiológica transitoria, sin glucosuria, consecutivamente a excitaciones psíquicas, durante el período menstrual y a seguida de baños calientes. En la nefritis crónica con hipertensión encontró Neubauer cifras elevadas de glucosa en la sangre, y yo mismo pude comprobar la exactitud de estos hechos, habiendo encontrado cifras de 1,50—1,9— y hasta 2 por mil de azúcar en la sangre, sin que encontrase al mismo tiempo glucosuria; en cambio, otros autores, entre ellos Stilling, encontraron cifras normales. Hegler encontró hiperglucemia en diferentes infecciones (pneumonía, erisipela, angina), pero, a este respecto, no ha podido demostrarse paralelismo entre la altura de la fiebre y la intensidad de la hiperglucemia, lo que hace pensar que el contenido de la sangre en glucosa depende de variados factores (trastornos respiratorios, estado funcional del hígado, influencia de los venenos bacterianos sobre el sistema nervioso y las glándulas endocrinas). También se encontró hiperglucemia en diabéticos sometidos a un plan dietético oportuno y cuya orina permanecía libre de azúcar (v. Noorden), y en individuos obesos (Roth). A este respecto, debe hacerse notar que una parte de los casos de obesidad se desarrolla sobre un fondo diabetógeno que puede ponerse de relieve mediante el examen químico de la sangre. Finalmente, puede encontrarse eventualmente hiperglucemia sin glucosuria después de hemorragias algo copiosas, en los basedowianos y consecutivamente a la inyección intravenosa de soluciones salinas concentradas.

Además de la glucosa, también se ha demostrado en la sangre la presencia de otros hidratos de carbono. En algunos casos se han encontrado levulosa (Lépine y Boulud), manosas y pentosas, y, según P. Meyer, pequeñas cantidades de ácido glucurónico. Se ha señalado asimismo en casos determinados la presencia de maltosa, de glucógeno y de un cuerpo afin de la goma animal de Landwehr.

Normalmente la cantidad de glucosa en la sangre oscila entre 0,8—1,2 por mil, de manera que podemos considerar la cifra de **1 gr.** de glucosa por **1.000** de sangre como expresión de la glucemia normal en ayunas. Por más que Gray considera como cifras extremas 0,4—1,6 por mil, nosotros aceptamos las cifras anteriores de 0,8—1,2 como valores normales observados en la generalidad de individuos sanos. Los valores por debajo de 0,8 se consideran como hipoglucemia, la cual, en casos excepcionales, como en el descrito recientemente por Stenström, puede descender a 0,35; en cambio, las cifras de glucosa superiores a 1,2 las consideramos como expresión de un estado hiperglucémico. Cuando en el sujeto sano la glucemia se eleva por encima de 1,8 (después de la ingestión de glucosa), entonces aparece glucosuria; pero debe advertirse de manera expresa que en circunstancias patológicas puede existir glucosuria coincidiendo con orto- o hipoglucemia, tal como es el caso en la diabetes renal; y que puede demostrarse hiperglucemia intensa,

de 3—5 por mil, sin que exista glucosuria simultánea, como ocurre frecuentemente en la nefritis crónica hipertensiva. Esto quiere decir que el umbral renal para la glucosa varía mucho en condiciones patológicas.

Tiene cierta importancia práctica el conocimiento de las modificaciones de la glucemia consecutivamente a la ingestión de glucosa. Ya a los cinco minutos de ingerir 50 gr. de glucosa disuelta en agua, empieza a elevarse la glucemia, para alcanzar el máximum al cabo de 30-40 minutos y volver al nivel normal a la vuelta de hora y media a dos horas. El alza máxima oscila por lo común alrededor de 1,40, pudiendo alcanzar excepcionalmente 1,60 gr. por 1.000 (Hijmans van den Bergh). Con dosis de 70 a 100 gr. de glucosa, la glucemia no pasa generalmente de 1,8, y la reacción dura unas tres horas aproximadamente, de tal manera que, según Traugott, la ingestión de grandes cantidades de glucosa influye más sobre la duración de la fase hiperglucémica que sobre la cuantía de la hiperglucemia. Empleando una dosis de 25 gr. de glucosa, según la práctica adoptada por Marañón entre nosotros, la curva de hiperglucemia se desarrolla dentro de la primera hora subsiguiente a la ingestión. Sea cualesquiera la dosis empleada, lo que llama la atención es el alza precoz de la glucemia, que ya se inicia a los cinco minutos, o quizá antes, de ingerir la glucosa, cuando no se ha realizado aún la absorción de suficiente cantidad de azúcar para elevar la glucemia. Para explicar este hecho, Mahler y Rischawy admiten que se trata de un alza inicial de la glucemia determinada por vía refleja a partir del segmento superior del yeyuno, al ponerse en contacto con la mucosa intestinal la solución de glucosa ingerida.

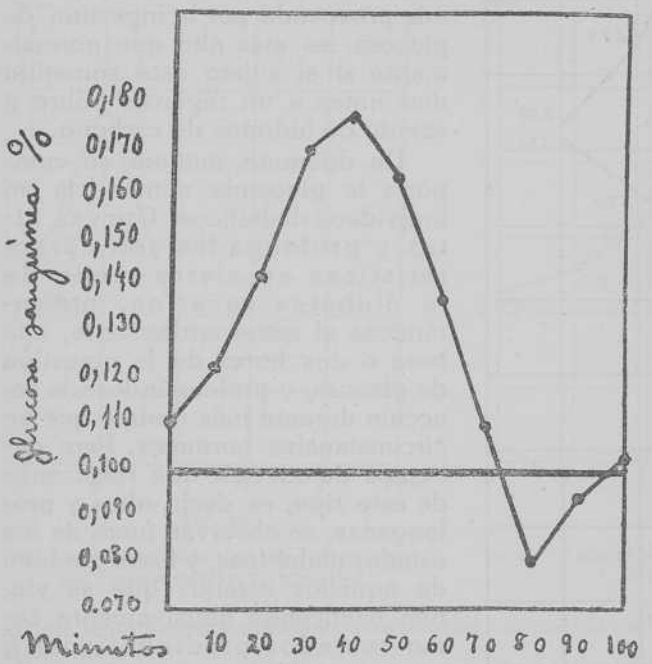



Fig. 46
Curva de glucemia provocada en un sujeto normal, según Mac Lean.

Como, según Pollak, la hiperglucemia alimenticia continúa presentándose cuando están agotadas las reservas de glucógeno, y por

tanto, cuando ya no se logra provocar hiperglucemia mediante la inyección de adrenalina, juzga Pollak que es precisamente el azúcar ingerido y absorbido el que provoca el alza de la glucemia. El descenso terminal de la curva de glucemia provocada —descenso que cae por debajo de la cifra de glucemia en ayunas, alrededor de 5 a 25 mgr. por 100, según Döpisch y Hasenöhrle— se atribuye a que la sobrecarga glucémica de la fase precedente actúa como un estímulo para la secreción de insulina (Zuntz y otros). Es interesante el hecho de que la curva de glucemia provocada por la ingestión de glucosa, es más alta que normalmente si el sujeto está sometido días antes a un régimen pobre o exento de hidratos de carbono.

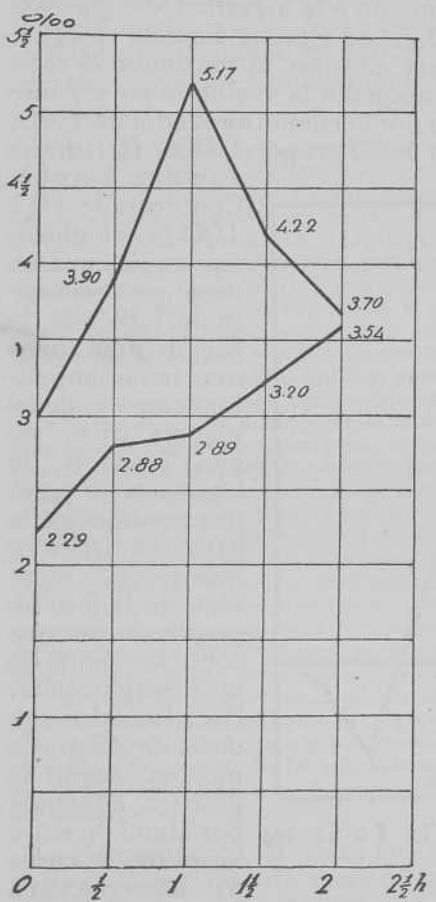



Fig. 47

Dos curvas de glucemia provocada con la ingestión de 50 gr. de glucosa, en dos enfermos diabéticos.

De diferente manera se comporta la glucemia alimenticia en individuos diabéticos. Curvas altas y prolongadas son características en cierto modo de la diabetes sacarina, presentándose el acmé tardíamente, a la hora o dos horas de la ingestión de glucosa, y prolongándose la reacción durante más tiempo que en circunstancias normales. Pero debemos de advertir que reacciones de este tipo, es decir, altas y prolongadas, se observan fuera de los estados diabéticos, y fuera también de aquellos estados que se vienen calificando abusivamente como «estados prediabéticos» y que, según mi experiencia, nada tienen que ver con la diabetes genuina, ni siquiera con la disposición diabética. Cifras altas de glucemia, coincidiendo con curvas de hiperglucemia alimenticia altas y duraderas, han sido observadas por Tachau en las enfermedades febriles agudas. También se descubren reacciones de tipo pseudodiabético en un tanto por ciento muy elevado de casos de encefalitis letárgica (Mc. Cowan, Harris y Mann), en individuos obesos y en los viejos (Shapland), en casos de atrofia muscular progresiva pseudohipertrófica (Pardo, Marañón), en la enfermedad de Basedow, en la acromegalia, en las polineuritis (Jaso y Outeiriño), en los hipertensos y en el cáncer gástrico, conforme

demostraron diferentes investigadores, y P. Pena, entre ellos, trabajando con material de nuestra clínica universitaria.

Las curvas de glucemia provocada por la ingestión de 50 gr. de glucosa pura en ayunas, ofrecen los rasgos señalados en el gráfico de la fig. 46. En enfermos diabéticos se provocan curvas altas y tendidas (fig. 47); pero también se descubren curvas de glucemia provocada que ofrecen algunos de los rasgos de las reacciones diabéticas, en sujetos diagnosticados de los más diversos padecimientos. Por mi parte, he incluído las **curvas diabetoides** en uno de estos tres grupos fundamentales:

Tipo I, caracterizado por la altura excesiva de la curva, pero cuyos accidentes se desarrollan dentro del plazo normal; son, por tanto, curvas altas, picudas, y ortocrónicas (fig. 48).

Tipo II, como la curva representada en la fig. 49, caracterizada por el des-

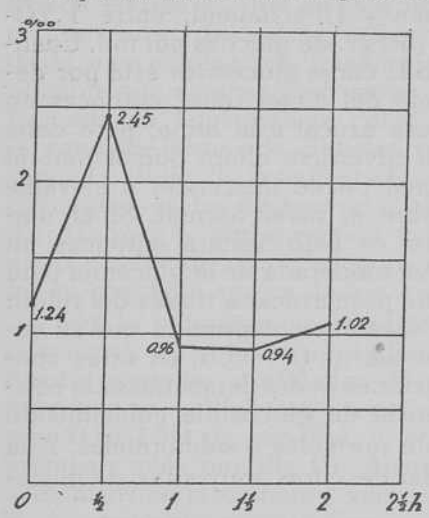



Fig. 48

Curva diabetoide de tipo I en un enfermo con distonia neurótico-vegetativa.

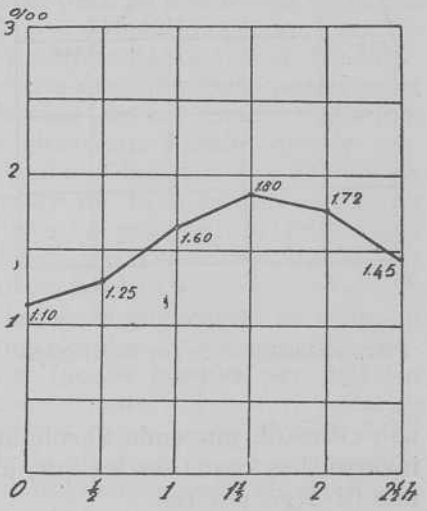



Fig. 49

Curva en una enferma con obesidad tirohipofisaria.

arrollo lento de los accidentes, coincidiendo con una elevación de la glucemia de altura normal.

Tipo III, caracterizado por la excesiva altura y lentitud de la curva de glucemia provocada (fig. 50). En una monografía especial (Diabetes espuria y diabetes genuina) publicada poco ha, me esforcé en señalar las características de estos diferentes tipos de curvas reaccionales glucohemáticas.

Se designa como «efecto Staub» el hecho de que el organismo ya no reacciona con hiperglucemia a la ingestión de azúcar cuando, algún tiempo antes, se ha ingerido una cierta cantidad de glucosa. Este «efecto» se ha utilizado para el reconocimiento diferencial de la diabetes. Traugott practica la prueba administrando 20 gr. de glucosa y, una hora más tarde, 50-100 gr. del mismo azúcar. Normalmente no se produce hiperglucemia ostensible después de la segunda ingestión, al paso que en los diabéticos se desarrolla una curva alta y característica. Según Wiechmann, también se observa el «efecto Staub» en algunos enfermos hipertónicos no diabéticos. El «efecto Staub» se observa también cuando, en vez de administrar glucosa, se consumen raciones espaciadas de pan, por ejemplo, de hora en hora. Asimismo, según Jordan, después de una inyección endovenosa de glucosa introducida a velocidad tolerada (0,80-0,90 gr. por kilogramo y por hora) aumenta la tolerancia para una segunda inyección superior al límite de tolerancia.

Tiene importancia el conocimiento de la altura del **dintel renal** para la glucosa, es decir, la altura mínima de glucemia a partir de la cual pasa cierta cantidad de azúcar de la sangre a la orina. En condiciones normales el umbral renal está comprendido entre 1,40-2,15 gr. de glucemia por 1.000, según Höst. Otros investigadores dan cifras algo diferentes; así, para Knud-Faber el valor del dintel renal fluctúa entre 1,20-1,50, y según Hamman y Hirschmand, entre 1,70-1,80 gr. de glucosa por mil. Cuando la carga glucémica está por debajo del dintel renal, entonces no pasa azúcar a la orina; pero debe de advertirse ahora que el umbral renal puede descender o elevarse sobre el nivel normal. Si el umbral es bajo bastará entonces un alza moderada de la glucemia para que pase azúcar a través del riñón; y si está tan deprimido que su valor sea de 0,7-0,8, en estas condiciones podrá demostrarse la existencia de glucosuria coincidiendo con cifras de glucemia absolutamente normales o subnormales. A la inversa, hay casos en los que, a pesar de cifras muy altas de glucemia (2-3 gr. por mil, y más todavía), permanece la orina exenta de azúcar, a causa del ascenso del dintel renal. La fig. 51 da una idea clara de las relaciones entre la altura del umbral renal y la filtración de azúcar a través del riñón.

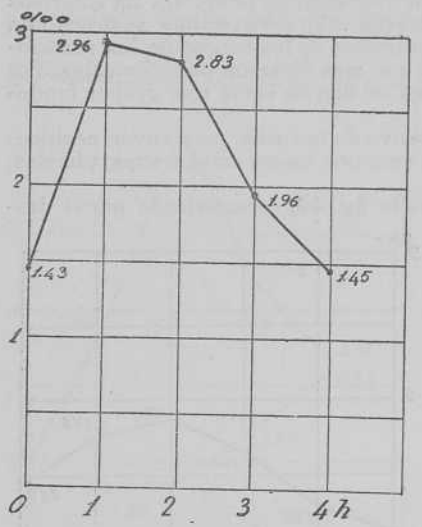



Fig. 50

Curva diabetoide en un caso de carcinoma pilórico.

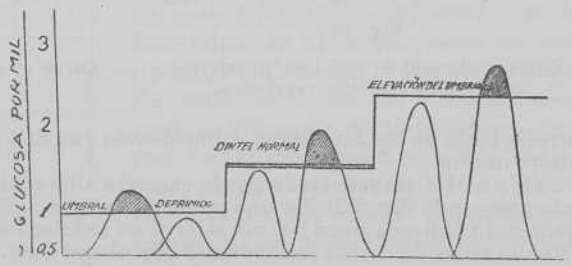



Fig. 51

Esquema demostrativo de las variaciones del umbral renal.

Demuestra el esquema como puede haber glucosuria coincidiendo con dintel deprimido, y ausencia de glucosuria con cifras elevadas de glucemia.

Umbrales excesivamente altos se descubren particularmente en la esclerosis renal, en la hipertonia esencial y en algunas enfermedades nerviosas. En cambio, es característica de la glucosuria nefrógena (véase luego) la existencia de umbrales bajos, de tal suerte que, en tales casos, los enfermos pierden glucosa por la orina a pesar de contener la sangre cifras normales o subnormales de azúcar. En la diabetes sacarina el dintel renal

se mantiene a veces en límites normales, pero en otros casos se descubren valores excesivos, o por el contrario, dinteles de menor altura que en el sujeto sano.

## Diferentes formas de glucosuria, incluídas las glucosurias experimentales

La distinción entre las **glucosurias simples** y la **glucosuria diabética** estriba en que en esta última se trata de una forma durable de glucosuria, de carácter crónico, al paso que en las primeras se trata de una eliminación transitoria o intermitente de azúcar. Es cuestionable que algunas glucosurias de cierta duración, pero pasajeras al fin, puedan considerarse como expresión de un estado diabético. A aquellas formas de diabetes (y de glucosuria simple) que se presentan a título de manifestaciones ligadas a lesiones o a influencias conocidas, se las designa con el nombre de formas secundarias de diabetes, por oposición a las formas primarias, en las que no es posible descubrir ninguna de las causas conocidas. Véase luego mi concepto acerca de los «estados diabetoides».

Por lo que respecta a la intensidad de la glucosuria, se trata de cifras muy variables. En las glucosurias simples se eliminan generalmente pequeñas cantidades de azúcar (pocos gramos por día), al paso que en la diabetes no es infrecuente hallar cifras muy superiores (100-150 gr. pro die), y, en algunos casos, hasta 400 o 500 gramos y más por día (!). Acerca de la eliminación de compuestos acetónicos en la diabetes, véase el capítulo consagrado al estudio de la Acetonuria patológica.

La **glucosuria alimenticia ex sacharo** se presenta en todos aquellos casos en que se ingieren cantidades excesivas de azúcar. Se designa con el nombre de «límite de asimilación o de tolerancia para el azúcar», la cantidad máxima de éste que puede ser ingerida en una sola vez sin que aparezca glucosuria. Este límite, variable de un individuo a otro, oscila alrededor de 150 gramos para la glucosa y la levulosa, y alrededor de 30 a 40 gramos para la galactosa. Cuando se traspasa el límite de asimilación, el exceso de azúcar ingerido comienza a eliminarse a las dos horas próximamente, persiste por espacio de tres a seis horas, y luego desaparece por completo. Está rebajado el límite de asimilación para el azúcar en diferentes estados patológicos. Figuran aquí diversas afecciones nerviosas —psiconeurosis traumática (36 %), melancolía (24 %), parálisis general (10 %; Arndt)—, los estados infectivos agudos (pneumonía, tifoidea, poliartritis reumática) y crónicos (sífilis; Paris y Dobrovici), las intoxicaciones alcohólica y saturnina (Strauss, Arndt, Rosemberg), la enfermedad de Basedow, la clorosis (Naunyn), la obesidad (Mayer y Pick) y diversas enfermedades del hígado (cirrosis, hígado grasiento). De todas suertes, la tolerancia para el azúcar no sólo depende de la capacidad de asimilación de los tejidos, sino

también de la rapidez de la absorción y del grado de permeabilidad del emunctorio renal.

Recientemente estableció Allen lo que él llama «ley paradójica de la dextrosa» (Paradoxical law of dextrose), con cuya expresión designa la notable capacidad que tiene todo organismo no diabético de utilizar la glucosa en cantidades absolutamente ilimitadas. A la pregunta: «¿cuál es el límite actual de asimilación de la glucosa por el organismo sano?», la única respuesta es ésta: «la muerte». Con esto quiere indicar Allen que el límite de asimilación es sólo aparente en el organismo sano, y que, por el contrario, para el organismo diabético existe realmente un límite de asimilación o de tolerancia. Con objeto de hacer comprensivas estas afirmaciones de Allen, basadas en los trabajos de otros autores y en los suyos propios, es suficiente recordar que, en el sujeto sano, la cantidad de glucosa eliminada por la orina no va de la mano con la cantidad ingerida, sino que es proporcionalmente mucho menor. En un caso de v. Noorden, la orina estaba exenta de azúcar después de la ingestión de 100 gramos de glucosa, y después de la ingestión de 150 gr. de azúcar se encontraron en la orina 0,15 gr. de glucosa; por tanto, puede considerarse la cifra de 150 gr. como el valor del límite de asimilación. No obstante, el mismo individuo sólo eliminaba 0,52 gramos de glucosa consecutivamente a la ingestión de 250 gr., siendo así que, según el cálculo, debería eliminar 250—150=100 gr., puesto que el exceso sobre 150 gr., que representa en este caso el límite de tolerancia, no debería ser utilizado por el organismo. Esto prueba, conforme sostiene Allen, que el poder de utilización de la glucosa por el hombre y el animal sanos es realmente ilimitado, y que la glucosuria que sobreviene en estas circunstancias puede interpretarse quizá como resultado de la acción de las crecidas cantidades de glucosa introducidas en el cuerpo, en particular, a su acción sobre la diuresis. Al contrario de lo que ocurre en el organismo sano, en los diabéticos graves la cantidad de glucosa eliminada es frecuentemente superior a la dosis introducida.

La prueba de la glucosuria alimenticia para el reconocimiento del estado de las funciones del hígado, no tiene el valor que se le atribuyó en un principio.

Se observa glucosuria cuando se inyectan soluciones azucaradas por vía venosa o subcutánea. La glucosuria no depende tan sólo de la dosis introducida, sino, además, de la velocidad con que se practica la inyección, cuando ésta se realiza en las venas. Las experiencias realizadas por Kautsch en el hombre, demuestran que la inyección subcutánea de solución de glucosa al 5 % es muy bien tolerada, y que lo mismo ocurre cuando se infunde en las venas. A la hora de inyectar en las venas 1 gr. de azúcar por kgr. de peso, se encuentran en la orina las siguientes cantidades, según Pavy:

| Sacarosa | Maltosa | Lactosa | Galactosa | Levulosa | Glucosa |
|---|---|---|---|---|---|
| 81 | 56,5 | 48,7 | 28,9 | 20,9 | 15,6 |

Según esto, los monosacáridos, y en especial la glucosa, son mejor tolerados que los disacáridos; en armonía con lo dicho anteriormente, la utilización de una fracción de la sacarosa y de la lactosa está relacionada con la formación de fermentos específicos. Por vía subcutánea pueden inyectarse hasta 40-50 gr. de glucosa sin que aparezca glucosuria; pero con la inyección de 100 gr. pasan a la orina, durante las siete horas siguientes, 2,6 gr. de azúcar (Voit); en cambio, ya aparecen trazas de los respectivos azúcares en la orina cuando se inyectan dosis ba-

jas de los otros monosacáridos y de los disacáridos, salvo la maltosa, de la que se pueden inyectar hasta 28 gr. sin que aparezca en la orina. Cuando aparece glucosuria después de la inyección subcutánea de sólo 10 gr. de glucosa, Achard piensa que se trata de una «insuficiencia glucolítica de los tejidos», y por tanto, de un estado patológico.

Tiene suma importancia recordar que la tolerancia es función, en gran parte, de la velocidad de utilización del azúcar por las estructuras protoplasmáticas del cuerpo. Para el hombre y para algunos animales, como el perro y el conejo, la capacidad de tolerancia es de 0,80-0,90 gr. de glucosa por hora y por kilogramo, según Woodyath, Sansum y Wilder. Si se fuerza la velocidad de penetración de la solución azucarada, doblándola, p. ej., entonces aparece en la orina el diez por ciento de la dosis inyectada, y el cincuenta por ciento, si se inyectan 2 gr. de glucosa por kilogramo y por hora.

La **glucosuria ex amylum** consecutiva a la ingestión de escasas cantidades de amiláceos es un signo seguro de diabetes, y, en este sentido, tiene gran importancia desde el punto de vista práctico la demostración de la cantidad de hidratos de carbono que soporta el enfermo sin que aparezca glucosuria. De los dos enfermos a los que se refieren los cuadros adjuntos, el primero presentó glucosuria con el ingreso de una cantidad de amiláceos equivalente a 100 gr. de azúcar, y el segundo eliminó 11,25 gr. de glucosa con un aporte de 250 gr. de hidratos de carbono.

| Hidratos de carbono | Cantidad de orina | Densidad | Acidez por ‰ en ClH | Acetona | Acido diacético | Amoníaco | Glucosa | N total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 2075 | 1,024 | 1,575 | 0,336 | Neg. | 1,095 | 0 | 26,145 |
| 30 | 1700 | 1,029 | 2,153 | 0,153 | — | 1,027 | 0 | 24,072 |
| 60 | 1600 | 1,029 | 2,007 | 0,749 | — | 0,985 | 0 | 23,296 |
| 100 | 1615 | 1,028 | 1,715 | 0,125 | — | 0,937 | 0 | 21,231 |
| 110 | 1500 | 1,028 | 1,825 | 0,100 | — | 1,088 | 3,75 | — |
| 0 | 1550 | 1,027 | 1,387 | 0,083 | Neg. | 0,968 | 0 | 12,94 |
| 40 | 1200 | 1,027 | 1,679 | 0,060 | — | 0,968 | 0 | 12,81 |
| 160 | 1500 | 1,026 | 1,022 | 0,027 | — | 0,756 | 0 | 13,52 |
| 250 | 1500 | — | — | — | — | — | 11,25 | — |

Entre las **glucosurias de origen glandular** figura, en primer término, la **diabetes pancreática.** A v. Mering y a Minkowski cabe el gran mérito de haber demostrado que la extirpación total del páncreas en el perro va seguida de la aparición de una diabetes grave que conduce fatalmente a la muerte del animal al cabo de 20 a 30 días; esta forma de glucosuria se observa también en otros mamíferos (gato, mono, cerdo), en las aves, en los batráceos y en los peces. En cambio, la extirpación parcial del páncreas no determina el cuadro de la diabetes, o sólo provoca una diabetes leve, a condición de que se respete un fragmento de glándula equivalente al quinto o al décimo del peso total de la misma; pero, si pasado algún tiempo, en una segunda sesión operatoria, se procede a la extirpación del trozo glandular respetado en la primera intervención, entonces se desarrolla el cuadro de la diabetes páncreopriva; otro tanto ocurre si el fragmento respetado se necrosa espon-

táneamente. También se logra impedir la aparición de la diabetes, o vencer el desarrollo de la misma, cuando el resto glandular extirpado se injerta bajo la piel o en el espesor del bazo; pero, en armonía con lo dicho, se comprende que la necrosis o la ablación del trozo injertado irán seguidas de glucosuria. Carlson y Drennan han visto que la extirpación del páncreas a hembras que se encuentran en un período avanzado de preñez, no va seguida de glucosuria, pero que aparece ésta después de practicar la extracción del feto. Estos resultados se interpretan en el sentido de que el páncreas fetal suple la función del páncreas materno extirpado.

La gravedad de la diabetes experimental está en relación con la masa de páncreas extirpada. En tanto la ablación de pequeños fragmentos conduce tan sólo a la disminución de la tolerancia para el azúcar, la extirpación de $^1/_8$, p. ej., produce una forma medianamente grave de diabetes, de marcha crónica, y la supresión de los $^9/_{10}$ acarrea una forma grave, de terminación mortal en breve plazo (Allen).

Estos hechos prueban de manera indudable que el páncreas desempeña papel importantísimo en el metabolismo de los hidratos de carbono, y prueban, además, que esta función está relacionada con la secreción de ciertos productos que el páncreas vierte en la sangre y cuya privación acarrea la diabetes experimental del perro. Por lo tanto, no puede considerarse la diabetes pancreática como una forma de «diabetes duodenal» en el sentido expuesto por Pflüger, según el cual la causa de la glucosuria debería referirse a la destrucción de las conexiones nerviosas existentes entre el páncreas y el duodeno.

Por otra parte, los experimentos de transfusión recíproca realizados por Hédon entre perros normales y pancreoprivos, así como los experimentos de parabiosis llevados a cabo por Forschmann, demuestran en una forma que no deja lugar a duda alguna, que en la sangre de los animales depancreatizados falta una substancia producida por el páncreas. Forschmann ha visto que uniendo dos perros por un amplio injerto lateral (con lo cual se forma una especie de sistema vascular único para ambos animales) y extirpando el páncreas a uno de ellos, se produce glucosuria transitoria; pero si ahora se separan los dos animales, entonces el perro depancreatizado muere diabético, al paso que el otro animal sobrevive a la separación. Demuestra esta experiencia de parabiosis que la secreción interna pancreática del animal normal pasa al organismo del perro depancreatizado, con lo cual éste no experimenta déficit funcional mientras vive parabióticamente. Cuando se practica la transfusión carotídea cruzada entre un perro normal y un perro diabético, en cuyo caso se mezcla íntimamente la sangre de ambos animales, se presenta en el animal normal una glucosuria de carácter transitorio, al paso que en el perro pancreoprivo desaparece el azúcar de la orina. Al cesar el cambio de sangre entre los animales, se restablece el estado anterior (Hédon).

Los islotes de Langerhans del páncreas, formados por cordones celulares macizos incluídos entre los acini glandulares, son considerados como el verdadero aparato secretor interno de la glán-

dula. Laguesse sostiene que no hay diferencia substancial entre las ínsulas de Langerhans y los acini, pues, según él, ya en condiciones normales se transforman unos en otros, y además, existirían formas de tránsito entre ambas categorías de formaciones glandulares (Laguesse, Dale). Vassale sostiene, en cambio, que se trata de formaciones diferentes, entre las que no existe relación funcional alguna; pero Mansfeld y G. Herxheimer insisten recientemente en que tanto en perros como en gallinas a los que se ligan los conductos excretores pancreáticos, se observa la transformación de las células acinosas en células insulares. Por lo demás, parece resultar de todos los hechos relativos a la fisiología de los islotes y de los acini, que ambas formaciones epiteliales participan en la producción de la secreción interna del páncreas (U. Lombroso), con la particularidad de que la insulina producida en las células acinosas sería destruída por los fermentos pancreáticos (G. Herxheimer).

Los perros pancreoprivos ofrecen un cuadro que tiene muchas analogías con las formas graves de diabetes humana. En ambos casos hay polifagia, polidipsia, poliuria, enflaquecimiento, hiperglucemia y acidosis, con eliminación de ácido β-oxibutírico. Minkowski ha demostrado el primero que los perros depancreatizados (tanto si están en ayunas como si se alimentan con carne) eliminan 2,8 gr. de glucosa por cada gramo de nitrógeno urinario, de tal manera que la relación

$$\frac{\text{Glucosa eliminada}}{\text{Nitrógeno urinario}}$$

permanece casi constante, oscilando alrededor de la cifra dicha (el valor inferior observado por Minkowski fué 2,62, y el más elevado de 3,95). En la diabetes humana, la relación G : N es igual a 3,65 cuando los enfermos consumen sólo carne y grasa (Mandel y Lusk), y el mismo valor se obtiene en el perro intoxicado con floricina (Stiles y Lusk). En el perro pancreoprivo, la extirpación de las glandulillas paratiroideas hace aumentar la relación G : N, que adquiere entonces un valor igual a 3,6 (Eppinger, Falta y Rüdinger).

La investigación del cociente G : N se utiliza para formar juicio acerca de la gravedad de los casos de diabetes. Los enfermos son sometidos a un régimen de carne y grasa y se determina luego la cantidad de nitrógeno y de azúcar eliminados en 24 horas. Si el cociente G : N es igual a 3,65, esto prueba que el organismo no utiliza nada del azúcar originado a expensas de la albúmina, e indica, por tanto, que se trata de un caso desfavorable; en cambio, los coeficientes bajos indican que el organismo es todavía capaz de destruir una parte de la glucosa procedente de los materiales proteicos (Mandel y Lusk). Como en las condiciones dichas, a cada gr. de N eliminado corresponden 3,65 gr. de glucosa, resulta que esta cantidad de glucosa procede de la destrucción de 6,25 gr. de albúmina (6,25 gr. de albúmina contienen 1 gr. de N). Por lo tanto, la destrucción de 100 gr. de albúmina suministrará 16 gr. de N, y $16 \times 3{,}65 = 58$ gr. de glucosa. Según esto, nosotros podemos calcular el coeficiente de excreción en los diabéticos con arreglo a la siguiente fórmula de Lusk:

$$\frac{\text{Cantidad total de glucosa contenida en la orina} \times 100}{(\text{Nitrógeno total de la orina} \times 3{,}65) + \text{Glucosa ingerida}}$$

Fundándose en la opinión de Rubner, de que por cada gr. de N albuminoideo

se pueden formar a lo sumo 5 gr. de azúcar, Falta calcula el coeficiente de excreción con arreglo a la siguiente fórmula:

$$C = \frac{G}{5N + D},$$

en la que G representa la cantidad de glucosa eliminada, N la cantidad de nitrógeno urinario y D la cantidad de hidratos de carbono contenidos en la alimentación.

Una excelente confirmación de la intervención de la secreción interna del páncreas en la génesis de la diabetes, la tenemos en los trabajos realizados por los investigadores canadienses Macleod, Banting y Best, y luego por gran número de médicos de diferentes países, sobre la influencia de la **insulina** en la diabetes experimental de los animales y en la diabetes espontánea del hombre. Aunque el término no es nuevo, pues ya había sido empleado por Schafer, en 1916, para designar la secreción interna pancreática; y aunque se habían realizado con anterioridad diferentes trabajos al objeto de preparar una substancia pancreática activa para el tratamiento de la diabetes, particularmente por Zuelzer, cuyo autor reclama la prioridad en este asunto, es lo cierto que fueron las investigaciones de los autores canadienses, publicadas en 1922, las que iniciaron una nueva era en el tratamiento fisiológico eficaz de la diabetes mediante la insulina. La insulina —antagonista de la tiroxina y de la adrenalina— la obtuvieron primeramente Banting y Best tratando con alcohol el páncreas de animales a los que se había ligado algún tiempo antes el conducto wirsungniano para atrofiar los acini glandulares, con lo cual se impedía que el producto activo de las ínsulas, la insulina, fuese destruído por los fermentos proteolíticos del páncreas; pero posteriormente se logró preparar una substancia activa a partir de tejido pancreático de animales adultos mediante precipitaciones fraccionadas con alcohol (Collip). El principio activo, no aislado todavía, parece ser de composición relativamente sencilla, de carácter no albuminoideo.

El producto activo es soluble en el agua, en el alcohol etílico diluído y en la glicerina, e insoluble en los solventes de las grasas; es precipitado por los ácidos fosfotúngstico, pícrico y tricloroacético; es adsorbido por el caolin y por el negro vegetal (Best y Macleod); se destruye en presencia de los fermentos péptico y tríptico. En lo tocante a la composición de la insulina, Witzemann y Livshis admiten que se trata probablemente de un polipéptido abiurético. Se han encontrado substancias parecidas a la insulina, calificadas como **parainsulinas**, en otros órganos del cuerpo, en el bazo, hígado, timo, riñón, músculos esqueléticos, etc. (Ashby, Best, Smith y Scott y otros), y en algunos vegetales, particularmente en la levadura, en la cebolla, en la lechuga, arroz, patatas, etc. (Collip, Best, Scott). A estas substancias se las designa como **glucoquininas**.

Si la insulina corresponde químicamente a un derivado de la guanidina, conforme al supuesto de Collip, es lo que ignoramos todavía. Las investigaciones de E. Frank acerca de la acción antidiabética de la **sintalina**, un derivado de la guanidina, cuya composición no se ha revelado por el autor, si no confirman la sospecha de Collip, por lo menos han demostrado la acción hipoglucemiante de la guanidina y de sus derivados. La sintalina preparada por Frank es activa a la dosis de tres mmgr. por kilogramo de conejo, mientras que la dosis activa de guanidina para rebajar la glucemia se confunde con la dosis tóxica mortal, y es de treinta mmgr. por kilogramo. La sintalina se muestra también activa cuando se administra por vía oral, y con ella se han obtenido resultados beneficiosos en la

diabetes experimental del perro y en la diabetes humana (Frank y sus colaboradores, Strauss, Umber y otros).

Funk aisló de la insulina total tres substancias cristalizables, de acción fisiológica diferente. La substancia A provoca descenso de la glucemia en los conejos con hiperglucemia y en el hombre diabético; pero no ejerce acción hipoglucemiante en los animales normales ni en las personas no diabéticas (Funk, Landsberg). La substancia B, sumamente tóxica, produce hiperglucemia duradera y glucosuria en conejos normales, desplegando, por tanto, una acción opuesta a la de la insulina; y la substancia C corresponde a una co-insulina, esto es, a un activador de la substancia A, sin el cual ésta resulta inactiva. Como, según resulta de experimentos de Landsberg, la inyección de la substancia A se muestra eficaz en el tratamiento de la diabetes humana, aunque es algo menos activa que la insulina, de este hecho se deduce que en el organismo diabético existe la co-insulina (substancia C), pero no la substancia A.

Como unidad fisiológica de insulina se define la cantidad de extracto pancreático que inyectado subcutáneamente a un conejo de 2 kgr. de peso y en ayunas durante diez y seis a veinticuatro horas antes de la inyección, hace descender la glucemia desde 0,133 gramos por 100, que es la cifra normal en estas condiciones, a 0,045 gr. por 100, al cabo de cuatro horas de practicada la inyección. La unidad clínica de insulina corresponde a la tercera parte de la unidad fisiológica. Bajo la acción de la insulina aumenta la provisión de glucógeno hepático en los animales diabéticos, y el cociente respiratorio, que cae a 0,64 en los perros operados de pancrectomía, experimenta un alza a 0,85 (es decir, alcanza el valor que tenía antes de la intervención) cuando se da al animal azúcar + insulina, al paso que la administración sólo de azúcar determina una elevación insignificante del cociente respiratorio, cuyo valor no sube de 0,67. Resultados favorables han sido observados en diabéticos tratados con insulina, no sólo desde el punto de vista de la cesación de la glucosuria, sino también de la desaparición de los compuestos acetónicos de la orina (L. Blum, v. Noorden e Isaac, Umber, Chabanier y otros). No obstante, la insulina también influye favorablemente sobre algunas formas de glucosuria experimental, sobre la glucosuria por picadura del cuarto ventrículo y sobre la glucosuria adrenalínica (Macleod), y se muestra asimismo eficaz en el tratamiento de la acidosis post-operatoria no diabética y en los vómitos graves de las preñadas (Talhimer).

Como dosis terapéuticas se utilizan 10 a 30 U-I por día, y en los casos graves, puede subirse la dosis a 60-90 U-I; pero, a este respecto, debe tenerse en cuenta, conforme hacen notar v. Noorden e Isaac, que la reacción personal a la insulina es muy variable de un sujeto a otro. Como la acción de la insulina inyectada es muy fugaz, la dosis total deberá ser repartida en dos o tres veces, inyectándola antes de cada comida, con el objeto de facilitar el consumo del azúcar alimenticio. En estas condiciones, el cociente respiratorio puede subir de 0,75 a 0,94 en diabéticos graves, y se obtiene la desaparición del azúcar y de los compuestos acetónicos de la orina. La acción de la insulina dura 3 o 4 horas, o a lo sumo, 8 a 10 horas; al cabo de este tiempo aumentan la glucosa y la acetona urinaria, para alcanzar quizá el valor que tenían antes de la inyección. E. y L. Hédon han logrado conservar, durante varios meses que duró el experi-

mento, en un estado de nutrición absolutamente normal a un perro totalmente depancreatizado con la administración de insulina y un régimen alimenticio conveniente adicionado de fermentos pancreáticos. Staub evalúa en 300 unidades de insulina por día la dosis que el hombre normal precisa para la regulación de su metabolismo.

Los datos experimentales permiten afirmar que la increción pancreática es activada:

a) Por estímulos nerviosos procedentes de ciertos segmentos del sistema nervioso vegetativo encefálico (véase más adelante). Tales segmentos son sensibles a las variaciones de la glucemia, respondiendo a la sobrecarga glucémica con una excitación que gana el páncreas por la vía del vago. Zunz y La Barre vieron, en efecto, que al perfundir la cabeza del perro (que permanece en conexión con el tronco y extremidades del animal sólo por medio de los vagos) con soluciones que contienen glucosa en mayor cantidad que la sangre normal, se activa la secreción insular, como lo demuestra el hecho de que descienda la glucemia en la sangre que circula en el tronco y extremidades del animal.

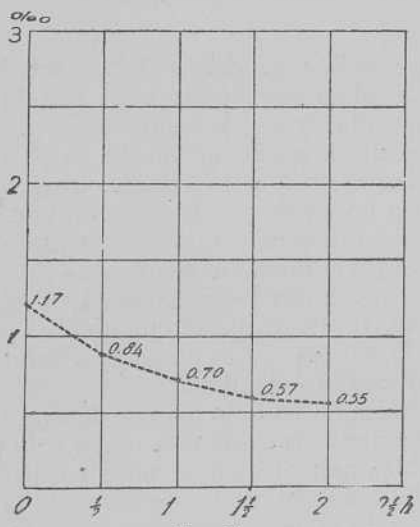



Fig. 52

Depresión de la glucemia en un sujeto normal después de la inyección de 20 U.C. de insulina.

b) También es activada directamente la función incretopancreática por la sobrecarga glucótica de la sangre. Gayet y Guillaumi han demostrado que la secreción de insulina está regulada por el contenido de la sangre en glucosa, independientemente de toda influencia del sistema nervioso central. Los autores llegaron a esta conclusión experimentando en animales a los que habían implantado el páncreas en la región del cuello. Según ellos, la hiperglucemia actúa como un estímulo químico directo de las células pancreáticas, estimulando la secreción.

c) La secretina formada en el segmento duodeno-yeyunal y liberada en el torrente circulatorio, actúa como un estímulo de las células incretoras del páncreas. La acción hipoglucemiante de la secretina duodenal ha sido puesta de manifiesto en mis trabajos, publicados en 1924. La acción hipoglucemiante ha sido comprobada por Tangl y Than, experimentando en ratas; por Zunz y La Barre, en perros; por Takáes y por mí, en enfermos diabéticos. También se ha visto que la instilación de solución clorhídrica en el duodeno de animales, produce descenso de la glucemia (Freud y Saddi-Nazim), y que igual fenómeno ocurre en el hombre (Coelho y Oliveira). Estos resultados deben de interpretarse en el sentido de que la secretina formada en la mucosa duodenal al contacto de la solución clorhídrica activa la secreción de insulina, con lo cual disminuye la glucemia.

Cuando, bajo la acción de la insulina, se deprime mucho la cantidad de azúcar sanguíneo, se desarrolla un complejo sintomático especial, que Macleod designa como **glucoatonia**, para indicar que la causa de un tal complejo estriba en el descenso de la glucemia. En el conejo se producen graves fenómenos, consistentes en convulsiones generalizadas alternando con períodos de coma, que pueden terminar por la muerte, cuando la cantidad de azúcar sanguí-

neo desciende por debajo de 0,04 por 100. En el hombre, el complejo hipoglucémico estalla cuando la carga de azúcar sanguíneo es inferior a 0,07 por 100; los síntomas consisten en sensación de hambre, angustia, intranquilidad, taquicardia y sudores, y en los casos más graves, se desarrollan fenómenos convulsivos y un estado comatoso que puede terminar por la muerte. Este complejo sintomático está, sin duda, en relación con el descenso de la cantidad de azúcar sanguíneo, como lo demuestra el hecho de que pueda conjurarse el peligro de la glucoatonia inyectando uno o dos gramos de azúcar por kilogramo de peso (en el conejo), o administrando glucosa por vía oral o en inyección a los diabéticos sometidos a tratamiento insulínico. Es interesante señalar que, de los diferentes azúcares ensayados, sólo se ha mostrado verdaderamente eficaz la glucosa, al paso que se han mostrado ineficaces las pentosas (arabinosa y xilosa), poco activas la levulosa y galactosa, y poco o nada eficaces la maltosa y la lactosa (Noble y Macleod).

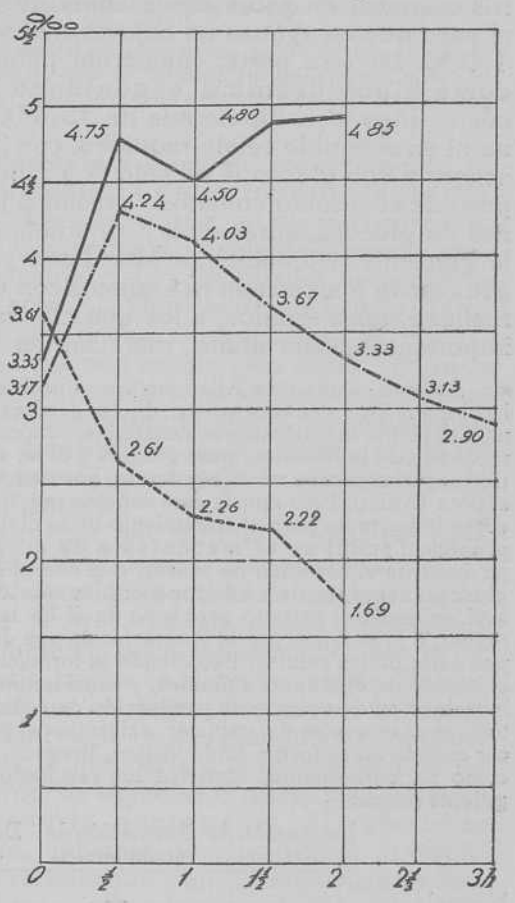



Fig. 53

Tres curvas de glucemia obtenidas en un mismo enfermo diabético. La curva de trazo contínuo se obtuvo después de la administración de 50 gr. de glucosa; la curva de trazo interrumpido se obtuvo inyectando 20 U.C. de insulina; y la curva de líneas y puntos corresponde a la administración simultánea de glucosa por vía oral y de insulina por vía subcutánea.

Los notables trabajos experimentales de Mann y Magath demostraron que en los animales hepatectomizados desciende considerablemente el azúcar sanguíneo, y que desaparecen transitoriamente los graves fenómenos de la glucoatonia mediante la inyección de glucosa. Vieron, además, que la hipoglucemia consecutiva a la ablación total del hígado se presenta aunque los músculos contengan provisión de glucógeno bastante para reponer el azúcar sanguíneo, lo que induce a pensar que las reservas hidrocarbonadas de las masas musculares no son movilizadas en estas condiciones.

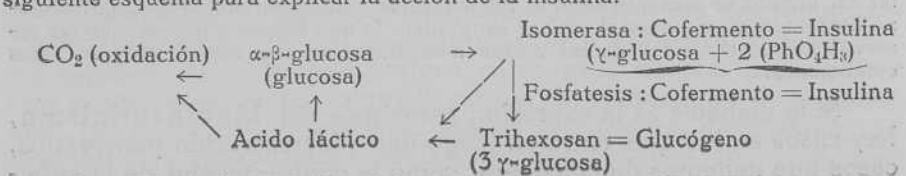
Si la diabetes es la expresión patológica del hipoinsulinismo, hay casos en los que entra en juego una hipersecreción pancreática, casos que debemos de considerar como la contra-imagen de la enfer-

medad diabética. Precisamente aquellos estados que se traducen clínicamente por sensación de hambre, debilidad general, ansiedad, tendencia lipotímica, etc., coincidiendo con marcada hipoglucemia, los considera S. Harris como expresión de **hiperinsulinismo.** S. Harris encontró en estos casos cifras de glucosa de 0,65 gr. por mil, al paso que en ayunas no baja normalmente la glucemia de 0,70 por 1.000. De otra parte, Stenström publicó recientemente un caso de coma hipoglucémico espontáneo en una enferma de treinta y cuatro años, con hipotermia de 35,4° C., sin nada anormal en la orina ni en el líquido céfalo-raquídeo, con 34 mmgr. de N R por 100 de sangre y con glucemia de sólo 0,35 por 1.000; enferma que se repuso de su estado comatoso gracias a la administración de inyecciones de glucosa, adrenalina y tiroidina, elevándose a 1,1 por 1.000 la glucemia. Ultimamente Mac Lean y Sullivan encontraron hipoglucemia marcada en tres sujetos con estado tímico-linfático. En realidad, tales estados, a los que clínicamente apenas se le concedió importancia hasta ahora, merecen ser estudiados con todo detalle.

Aunque, como dice Allen, no sea el problema de la insulina la última palabra en la investigación de la diabetes, es lo cierto que el descubrimiento de los investigadores canadienses representa un progreso enorme en la terapéutica de la diabetes, pues gracias a él ha sido posible reemplazar la terapéutica negativa que se venía siguiendo, por una terapéutica, por decirlo así, positiva (Allen). Pero aparte este aspecto práctico, clínico, de la insulina, como recurso importante para el tratamiento de la diabetes, queda en suspenso este otro problema: ¿cuál es el mecanismo de acción de la insulina? Si la insulina aumenta el consumo de azúcar, o si coerce la transformación del glucógeno en glucosa, como tiende a admitir Biedl, es una cuestión no resuelta todavía y que está enlazada al antiguo problema de si en la diabetes hay sobreproducción de azúcar, o si se trata, por el contrario, de una depresión en el consumo de azúcar por parte de las células. Estudiando la formación de azúcar y de ácido láctico en el hígado de diferentes animales, y considerando, de otra parte, que el proceso de la formación de azúcar con producción de ácido láctico es de naturaleza anoxibiótica, al paso que es de carácter oxibiótico el proceso de la desaparición del azúcar cuando no se forma ácido láctico, Brugsch, que admite que la insulina actúa como un co-fermento, sintetiza los resultados de sus investigaciones en la siguiente forma:

| | Formación de azúcar | Formación de ácido láctico | Déficit de azúcar | Procesos oxi-anoxibióticos en el hígado |
|---|---|---|---|---|
| Normal | + | + | O | Anoxibiosis > Oxibiosis |
| Pancreoprivos | ++ | + | O | Anoxibiosis ⋙ Oxibiosis |
| Con insulina sin hipoglucemia (Fase I) | O | O | O | Anoxibiosis = Oxibiosis |
| Con insulina F. II, hipoglucemia | O | O | + | Anoxibiosis < Oxibiosis |

Recordando lo que se dijo hace un momento acerca de las diferentes formas de glucosa y del mecanismo de degradación de ésta, Brugsch y Horsters dan el siguiente esquema para explicar la acción de la insulina:



Según Brugsch, la esencia de la diabetes pancreática estriba en la pérdida de los activadores de los enzimas oxibióticos que intervienen en la destrucción del azúcar y en la formación del glucógeno; desde el momento en que falta la capacidad de quemar oxibióticamente el azúcar, falta la capacidad para formarse glucógeno en el hígado. Esto es precisamente lo que ocurre, según Brugsch, en la diabetes humana, como resultado del déficit de insulina. Según experimentos practicados por R. Wertheimer, dosificando la cantidad de azúcar de la sangre arterial y venosa, resulta que el hormón pancreático no sólo actúa sobre el hígado, sino sobre el protoplasma muscular; es decir, que la insulina no sólo actúa sobre el mecanismo de fijación del glucógeno, sino sobre el consumo de azúcar por los músculos.

F. Widal y sus colaboradores han llamado recientemente la atención acerca de la acción disociada de la insulina sobre la glucosuria y la acetonuria. Han visto que, en algunos casos, la administración de insulina hace descender rápidamente la acetonuria, manteniéndose elevada la glucosuria, y que se precisa aumentar la dosis de insulina para rebajar o anular la eliminación de azúcar. También M. Labbé y otros autores han hecho observaciones parecidas, que demuestran que la insulina tiene una acción más eficaz contra la acidosis que sobre la utilización de los hidratos de carbono. Al suspender el tratamiento insulínico, la acetonuria puede mantenerse en límites bajos, coincidiendo con aumento de la glucosuria; o a la inversa, acrecer la acetonuria, manteniéndose baja la eliminación de azúcar (Widal, Abrami, Weill y Laudat).

Casos **refractarios** a la insulina han sido publicados por diferentes autores. Por lo pronto, es sabido que la glucosuria nefrógena (véase luego) no es influída por la inyección de insulina, según demostraron Umber, Woodyatt y otros. La glucosuria relacionada con tumores hipofisarios es también poco influenciable por la insulina (Falta, Ulrich), y el mismo hecho se observa, según Rosenberg, en diabéticos hipertiroideos, y, según Moore, en la diabetes asociada a un estado hiperfuncional de las glándulas adrenales. Asimismo, compruébase a veces la ineficacia o la escasa eficacia de la insulina en el tipo hipertónico de diabetes (Peiser) y en algunas formas calificadas como glucosuria neurógena. Al reflexionar ahora sobre los hechos señalados, debemos de concluir que la insulino-resistencia está íntimamente relacionada con la existencia de factores diabetógenos extrainsulares, no pancreáticos. Más adelante, en el capítulo dedicado al estudio de las secreciones internas, tendremos ocasión de ver que la increto-resistencia a ciertos hormones, al igual que los casos de diabetes refractarios a la insulina, se explican en consideración al reforzamiento de los mecanismos «contra-reguladores».

Parece demostrado que la causa de la hiperglucemia y de la glucosuria diabéticas (la hiperglucemia puede alcanzar cifras muy elevadas, hasta 10 ‰), es la incapacidad del organismo para destruir el azúcar. Como en el hombre diabético, y lo mismo en el perro pancreoprivo, es normal el consumo de oxígeno, o hasta está aumentado (Pettenkoffer y Voit, Weintraud y Laves); y como, de otra parte, los animales depancreatizados son capaces de quemar multitud de sales de ácidos orgánicos (tartratos, lactatos, etc.), de

oxidar el benzol y de destruir los productos incipientes de oxidación de la glucosa (ácidos glucurónico, glucónico, múcico y sacárico; Baumgarten), de aquí se desprende que el organismo diabético es incapaz de quemar el azúcar, y que se trata, por lo tanto, de una incapacidad específica para destruir esta substancia. Sin embargo, cuenta también con algunos partidarios la opinión contraria, sustentada por autoridades de prestigio (v. Noorden, Porges), a saber, que la hiperglucemia y la glucosuria diabéticas están ligadas exclusivamente a una sobreproducción de azúcar. El hecho primario en la diabetes sería el defecto de utilización de azúcar, siendo la hiperproducción de éste un fenómeno inconstante y, en todo caso, secundario (Rolly y David).

Por lo que respecta al comportamiento del cociente respiratorio en el organismo sano y en el organismo diabético cuando se introducen rápidamente en la circulación grandes cantidades de azúcar, deben hacerse notar los hechos siguientes:

1. En el sujeto normal aumenta rápidamente el cociente respiratorio después de una comida rica en hidratos de carbono (Magnus-Lévy). Este incremento del cociente, que en algunos casos puede alcanzar la unidad, depende sobre todo de la combustión del azúcar; en la sangre aumenta algo el contenido en glucosa, pero nunca de manera notable.

2. La inyección intravenosa de azúcar va seguida de un alza del cociente respiratorio, tanto en el hombre (Mering y Zuntz) como en los animales sanos (Bernstein y Falta). Con la inyección de 30 gr. de glucosa en 300 de agua, la glucemia se eleva muy poco y la orina queda exenta de azúcar.

3. Cuando en el sujeto sano se produce una movilización rápida de glucógeno, como ocurre cuando se inyecta adrenalina, el cociente respiratorio aumenta rápidamente, para volver a decrecer al cabo de algún tiempo (Bernstein y Falta).

1. En las formas graves de diabetes, la administración oral de hidratos de carbono no va seguida de aumento del cociente respiratorio (Stähelin, Nehring y Schmoll). El azúcar ingerido, que no es quemado, pasa íntegramente a la orina.

2. En los diabéticos graves no aumenta el cociente respiratorio después de practicar la infusión venosa de 30 gr. de azúcar (por el contrario, disminuye); en los casos de mediana gravedad el cociente se eleva muy poco. Tanto en un caso como en otro, el azúcar inyectado pasa a la orina.

3. En los diabéticos no se observa nunca elevación del cociente respiratorio consecutivamente a la inyección de adrenalina. Por otra parte, la glucosuria adrenalínica obtenida en estos casos es 15-20 veces mayor que la que se obtiene con igual dosis en individuos sanos (Parisot).

Modernamente, Rabinovitch, Frith y Bazin han visto que, de los diabéticos examinados por ellos, en unos se producía un alza del cociente respiratorio después de la ingestión de glucosa, como en suje-

tos sanos, al paso que otros no reaccionaban con aumento del cociente respiratorio, sin que estas diferencias pudieran atribuirse al grado de gravedad de la diabetes. Los autores interpretan los hechos admitiendo que algunos diabéticos, precisamente los que reaccionan con elevación del cociente respiratorio, son todavía capaces de oxidar la glucosa, pero que no pueden almacenarla en forma de glucógeno.

En lo tocante al valor del cociente respiratorio en los diabéticos, las cifras varían según la gravedad del caso. En diabéticos graves, Benedict y Joslin han encontrado la cifra media de 0,73, y Magnus-Lévy, 0,71; en casos leves, el cociente respiratorio es más elevado. Es natural que cuanto más comprometida esté la utilización de los hidratos de carbono, tanto más bajo será el cociente respiratorio, es decir, tanto más se alejará de 1, que es el cociente respiratorio correspondiente a los hidratos de carbono (de 0,8 el de las materias albuminoideas, y de 0,7, el de las grasas). Benedict y Joslin han observado una notable desproporción entre la cantidad de oxígeno absorbido y de anhídrido carbónico eliminado (en enfermos graves), pues en tanto la absorción de O supera en un 20 % las cifras normales, la eliminación de $CO_2$ sólo alcanza una plusvalía de 7 %. Esta desproporción se debe a que una fracción del oxígeno absorbido se elimina formando parte de los ácidos cetónicos, pues el ácido butírico fija oxígeno para transformarse en ácido β-oxibutírico, y éste, a su vez, también fija oxígeno, y pierde agua, para transformarse en ácido diacético.

Todos estos datos experimentales permiten afirmar que las alteraciones diabéticas del cambio material descansan sobre un disturbio de la asimilación, debiendo rechazarse, por tanto, el supuesto de una sobreproducción exclusiva de azúcar (Falta).

Las diferentes hipótesis emitidas a propósito del mecanismo de la diabetes de origen pancreático, pueden reasumirse en estos términos:

1. El páncreas vierte en la linfa (Biedl) un producto de secreción dotado de capacidad glucolítica. La carencia de fermento glucolítico en los animales depancreatizados es causa de hiperglucemia y, consecutivamente, de glucosuria, por la razón de que el azúcar ya no puede ser destruído como en condiciones normales (Lépine). Sin embargo, la destrucción de azúcar tendría lugar en los tejidos, especialmente en las masas musculares, y no en la sangre, conforme a la primitiva teoría del autor francés. O. Cohnheim sostiene que la combustión del azúcar se realiza en los músculos, bajo la acción de un fermento que es activado por el hormón pancreático. Según esto, el fermento glucolítico muscular es eficaz desde el punto de vista de la glucolisis a condición de que sea activado por la secreción interna del páncreas, que desempeñaría el papel de un «amboceptor», según la terminología inmunológica. Según Allen, el «amboceptor pancreático», segregado por las ínsulas de Langerhans, constituiría el nexo entre la glucosa y los tejidos, de tal suerte que el azúcar existiría normalmente formando una combinación coloide utilizable por el protoplasma. Al faltar el amboceptor pancreático, el azúcar, libre e inaprovechable en estas condiciones, se elimina por el riñón.

Knowlton y Starling han demostrado, en efecto, que el corazón aislado de un perro pancreoprivo no consume azúcar (o consume muy poco) cuando se practica la circulación artificial con sangre pro-

cedente del mismo animal, exenta, por lo tanto, del producto de secreción del páncreas; pero, en cambio, se demuestra notable incremento del consumo de azúcar cuando se practica la circulación artificial con sangre de un animal sano, que contiene, como es consiguiente, los productos de secreción interna de la glándula; o bien cuando se irriga con sangre de un perro diabético a la que se ha añadido extracto pancreático. Hepbourn y Latchford han visto que el corazón artificialmente irrigado consume triple o cuádruple cantidad de glucosa cuando se añade insulina al líquido de perfusión. Parecida demostración hicieron Burn y Dale en gatos eviscerados por lo que respecta a las masas musculares del cuerpo, que consumen mayor cantidad de azúcar bajo la acción de la insulina.

2. Como el hígado y los músculos del organismo diabético contienen muy escasa provisión de glucógeno (azoamilia, diszoamilia), se ha pensado que el disturbio esencial en la diabetes consiste en una impotencia del cuerpo para fijar la glucosa bajo forma de glucógeno. Según Meyer, la secreción pancreática actuaría favoreciendo la síntesis del glucógeno, como lo probaría el hecho de que el hígado proviniente de un perro pancreoprivo recupere la facultad de formar glucógeno cuando al líquido de circulación se le añade extracto pancreático. Sin embargo, como en casos de diabetes pancreática grave el organismo puede formar glucógeno a expensas de la levulosa (Minkowski), hay que pensar que lo que está perturbado en el diabético es el mecanismo diastásico que transforma la glucosa en levulosa, a expensas de la cual se sintetizaría el glucógeno. Según ésto, el hormón pancreático influiría solamente sobre la función cetogénica del hígado, es decir, sobre la capacidad que éste posee normalmente para transformar las aldosas en cetosas.

3. Cabe pensar también que la causa de la pobreza del hígado en glucógeno dependa, no de una incapacidad de aquél para sintetizar glucógeno, sino de una mayor actividad del fermento amilolítico del hígado, con lo cual se liquidaría muy rápidamente el glucógeno formado. La secreción pancreática ejercería un efecto inhibidor sobre la actividad del fermento diastásico. Por su parte, Frank ha expuesto la opinión de que la secreción interna del páncreas favorece la fijación del glucógeno a ciertos complejos moleculares contenidos en el protoplasma, y que, al faltar aquélla, el glucógeno está más expuesto a sufrir la influencia diastásica de las células, transformándose rápidamente en glucosa.

4. Cabría asimismo admitir que la secreción interna del páncreas aumenta la «avidez» de los glucoceptores protoplasmáticos, posibilitando el ataque de la glucosa por los fermentos celulares. En la diabetes pancreática estaría disminuída la avidez de los receptores celulares para la glucosa.

5. Modernamente, Winter y Smith suponen que el azúcar sanguíneo corresponde a la γ-glucosa. En circunstancias patológicas, particularmente en la diabetes, existirían otros azúcares isómeros, la α-y β-glucosa, contenidos en el alimento, que no son utilizables por el organismo. El influjo beneficioso de la insulina en casos de diabetes, podría explicarse admitiendo que las formas patológicas de azúcar se transforman en la forma estable y normal (Kellaway y Hughes), posibili-

tando el acúmulo de glucógeno en el hígado. Acerca del punto de vista sostenido recientemente por Brugsch, véase lo dicho al tratar de la insulina.

Acerca de las relaciones existentes entre la diabetes humana y las enfermedades del páncreas, está perfectamente establecido que las afecciones de esta glándula desempeñan un papel etiológico importante en la génesis de la enfermedad. En la autopsia de sujetos diabéticos se demuestran con relativa frecuencia lesiones degenerativas del páncreas, limitadas exclusivamente a los islotes de Langerhans, o extendidas a éstos y a los acini glandulares. Consisten las lesiones, en esclerosis crónica peri-e intrainsular, en degeneración hidrópica de las células, o en fin, en degeneración hialina de las mismas (Weichelbaum). Los datos necrópsicos relativos al estado del páncreas en la diabetes, no son concordantes, pues en tanto las estadísticas de Opie dan un 85 por 100 de casos con lesiones de los islotes de Langerhans, los trabajos más recientes de Major dan una cifra mucho más baja, de 46 por 100, no pudiendo descubrirse lesiones insulares en el resto de los casos, ni aún en los exámenes más minuciosos. Los casos de lesiones pancreáticas sin glucosuria se explican, o porque sólo están lesionados los acini, permaneciendo indemne el sistema insular; o bien, porque las lesiones respetan, por lo menos, una parte de los islotes, suficiente para subvenir a la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono. Por lo demás, los casos de diabetes sin lesión pancreática descritos por algunos autores no tienen gran valor demostrativo, porque, por uno u otro motivo, pueden pasar fácilmente desapercibidas las lesiones anatómicas, o bien porque podría tratarse de simples alteraciones funcionales depresivas del páncreas. Pí Suñer defiende el punto de vista de que, sea cual fuere el mecanismo inicial de la diabetes, termina a la postre por resentirse el páncreas, de tal suerte que todas las formas de diabetes primitivamente no pancreáticas, concluyen por hacerse pancreatógenas.

Las lesiones diabetógenas del páncreas están muchas veces en relación causal con infecciones agudas o crónicas (grippe, sífilis), con intoxicaciones (alcoholismo), con la arterioesclerosis, etc. Como en algunas enfermedades del hígado, en la cirrosis hepática, p. ej., se desarrolla con mucha frecuencia una pancreatitis crónica, debe de admitirse que en estos casos se trata de formas de diabetes de origen pancreático, y no de una forma hepatógena de diabetes.

En los animales depancreatizados se presenta dilatación pupilar cuando se instilan en el saco conjuntival unas gotas de la solución de adrenalina al milésimo (Loewi); el fenómeno no se presenta en el perro normal ni en el perro depancreatizado al que se ha injertado subcutáneamente un fragmento de páncreas. El valor diagnóstico de esta prueba, practicada con el objeto de reconocer el origen pancreático de la diabetes humana, es dudoso, pues no se observa en todos los enfermos. Véase a este respecto lo dicho en otro lugar de este volumen.

La reacción de Cammidge (1904) para la demostración de las enfermedades del páncreas, ha sido objeto de críticas severas. Se funda la reacción en que de la orina tratada con ácido clorhídrico diluído se puede obtener una osazona, que se consideró al principio como glicerosazona, y más tarde, como una pentosazona. Según trabajos de Grimbert y Bernier, la osazona que se obtiene al practicar la reacción estaría constituída por una mezcla de glucurosazona y glucosazona. La demostración de la osazona no tendría ningún valor para el diagnóstico de las

enfermedades del páncreas. Como el páncreas es el órgano de la economía más rico en pentosas, se comprende que la demostración de estos cuerpos en la orina tendrá cierto valor para el diagnóstico de las enfermedades de aquella glándula. La descomposición del tejido pancreático va seguida de la aparición de pentosas en la orina.

En su libro sobre la diabetes, aduce von Noorden una serie de argumentos demostrativos de que los tejidos de los animales sanos y pancreoprivos no se diferencian en nada por lo que respecta a su capacidad para consumir azúcar. Los datos sobre que fundamenta esta conclusión el patólogo de Francfort, pueden reasumirse así:

1. Excluyendo el hígado de la circulación general, el cociente respiratorio oscila muy poco alrededor de la unidad cuando se da a los animales una alimentación rica en hidratos de carbono, y esto ocurre tanto en animales sanos como en los privados de páncreas (Porges y Salomon); además, después de la pancrectomía total aumenta el cociente respiratorio cuando se provocan convulsiones mediante la administración de estricnina (Ivanoff). Esto demostraría que los músculos del organismo diabético no han perdido la capacidad para aprovechar el azúcar.

2. Posteriormente a los trabajos de Knowlton y Starling, citados anteriormente, y cuyos resultados fueron considerados como erróneos por Starling mismo, se ha demostrado que el corazón de animales depancreatizados consume azúcar en igual proporción que el corazón procedente de animales sanos (Patterson).

3. El intestino aislado de animales sin páncreas no difiere del intestino de animales sanos en cuanto a su capacidad para consumir azúcar (Krauss y Vézar).

4. Tampoco hay diferencia alguna, según Landsberg, entre la capacidad glucolítica de los eritrocitos de animales sanos y de animales pancrectomizados.

5. Finalmente, podría añadirse a estos argumentos el hecho, descubierto por Lüthje, de que el hombre diabético es capaz de aprovechar cantidades relativamente crecidas de glucosa cuando se administra ésta por vía rectal, en cuyo caso el azúcar inyectado no atraviesa el hígado.

De todos estos hechos concluye v. Noorden que en la diabetes se trata de una sobreproducción de azúcar, y no de un defecto en el consumo del mismo; y que la pobreza en glucógeno hepático no depende de que el hígado sea incapaz de formar glucógeno, sino de que hay una exagerada producción de glucosa a partir del glucógeno. Kolisch también defiende la teoría de la sobreproducción de azúcar, pero, según él, lo que ocurre es que está perturbada la descomposición del azúcar protoplasmático (según el autor, la glucosa estaría en combinación con las albúminas protoplasmáticas, de las que se separaría en el momento de ser utilizado), de tal suerte que al aumentar la liberación de azúcar en los tejidos se produciría sobrecarga hiperglucémica y, consecutivamente, glucosuria. Las influencias excitantes perturbadoras que conducen a la disociación del azúcar protoplasmático, están representadas, según Kolisch, por influencias tóxico-nerviosas.

Cuando se analizan todos los datos experimentales y clínicos que tenemos a nuestro alcance, surge la duda de si la diabetes constituye en rigor una unidad patológica, y si las diferentes formas de diabetes genuina no obedecen realmente a procesos patogénicos diferentes. El hecho de que no se eleve el cociente respiratorio en diabéticos a los que se administra azúcar por vía oral o por vía intravenosa, o a los que se inyecta adrenalina, que actúa movilizando las reservas de glucógeno, depone, desde luego, en favor de la teoría que considera la enfermedad como resultado de una defectuosa utilización del azúcar; pero, de otra parte, es justo confesar que hay otros hechos que armonizan mejor con la doctrina de la sobreproducción, defendida por v. Noorden y por otros patólogos. Si en unos casos se trata simplemente de disturbios en la asimilación del azúcar por el protoplasma vivo, y en otros casos, de una sobreproducción exclusiva de glucosa, es lo que está precisamente en litigio y lo que aún no parece definitivamente resuelto. De todos modos, algunos autores se inclinan a considerar la sobreproducción de azúcar como un fenómeno secundario a la defectuosa utilización de azúcar por el protoplasma vivo. En este sentido, podemos suscribir el punto de vista defendido por Pí Suñer acerca de la identidad entre la diabetes y el proceso de la inanición, pues, en verdad, la enfermedad diabética no es en el fondo otra cosa que un estado de inedia parcial hidrocarbonada, de tal suerte que el organismo, que no es ya capaz de utilizar los hidratos de carbono, se mantiene a expensas de las proteinas y de las grasas.

## Glucosurias de origen extrainsular. Estados diabetoides

A las glucosurias transitorias o permanentes relacionadas con alteraciones de los mecanismos reguladores extrainsulares, se las reserva el calificativo de glucosurias **diabetoides**, para indicar que no tienen nada que ver con la diabetes genuina. Trátase, según veremos, de estados que cursan con glucosuria de grado variable, coincidiendo frecuentemente con hiperglucemia en ayunas y con curvas de glucemia provocada (por ingestión de glucosa) que tienen algunos de los rasgos de las curvas que encontramos en la verdadera diabetes; pero, no obstante estas semejanzas, juzgamos que ambos estados —el estado diabético genuino y los estados diabetoides— corresponden a procesos cualitativamente diferentes. Definimos como diabetes s. strict, los trastornos del metabolismo de los glúcidos relacionados con una insuficiencia del aparato insular-pancreático; y como estados diabetoides, las alteraciones imputables a disturbios en los mecanismos reguladores extra-pancreáticos, entre los que figuran diferentes glándulas incretoras (adrenales, hipófisis, etc.), el hígado, el riñón, ciertos segmentos del sistema vegetativo neural y, verosímilmente, las masas musculares del cuerpo. Señalemos también en este lugar, la mucosa del segmento duodeno-yeyunal, la cual interviene en la regulación del metabolismo

hidrocarbonado mediante la producción de secretina, que actúa como un hormón activador de la secreción insular-pancreática.

Entre las glucosurias de este tipo figura la **glucosuria adrenalínica.** La inyección subcutánea, intravenosa o peritoneal de adrenalina determina la aparición de glucosuria. En general, la administración de adrenalina por vía oral no provoca glucosuria, aunque se propinen grandes dosis de aquella substancia; pero es lo cierto que a título excepcional se han observado en el hombre casos de glucosuria al cabo de algún tiempo de ingerir una dosis diaria de X gotas de la solución de suprarrenina al milésimo (Marañón). La glucosuria adrenalínica y la hiperglucemia que la acompaña (F. Blum), dependen de que son movilizadas bruscamente las reservas de glucógeno, con lo cual pasa al torrente circulatorio una gran cantidad de azúcar. Esta acción movilizadora de la adrenalina está relacionada con una excitación de las terminaciones nerviosas. No está demostrado, sin embargo, con pruebas irrefutables, la existencia de una forma de diabetes suprarrenal en el hombre, relacionada con una sobreactividad de las cápsulas adrenales.

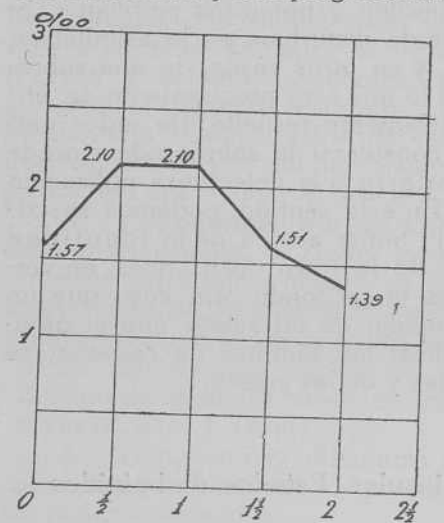



Fig. 54

Curva de glucemia provocada en una enferma con glucosuria espontánea tireotóxica. Durante toda la duración de la prueba se recogen 240 c. c. de orina con 0,721 °/₀₀ de glucosa.

La glucosuria adrenalínica, que es de breve duración, no se impide con la sección del esplácnico (Pollak), pero, en cambio, lograría impedirse con la administración de atropina (Doyon, Morel y Kareff). Si antes de la inyección de adrenalina se empobrece al animal en glucógeno, haciéndole ayunar o forzándole a realizar un trabajo muscular intenso, entonces puede faltar la glucosuria. Mc. Leod y Pearce han visto que la inyección de suprarrenina produce hiperglucemia en animales cuyo plexo hepático ha sido seccionado. Según Wilenko, el corazón aislado de un conejo inyectado con adrenalina consume menos azúcar que el de un conejo normal. Como, por otra parte, la adición de adrenalina al líquido de infusión aumenta el consumo de azúcar en el corazón normal, hay que convenir en que la capacidad de destrucción de la musculatura cardíaca para el azúcar no es influída directamente por la adrenalina, sino que hay que pensar que ésta influye sobre otros órganos, p. ej., sobre el páncreas, determinando una inhibición del hormón pancreático (Wilenko).

La administración de substancia tiroidea provoca en el hombre (y también en el perro) glucosuria transitoria. En la enfermedad de Basedow, que corresponde a una forma de hipertiroidismo, se observa con mucha frecuencia disminuído el límite de asimilación para los hidratos de carbono, y a veces, glucosuria espontánea transitoria (Chvostek). Además, la administración de preparados tiroideos a los diabéticos hace aumentar la glucosuria, y, de otra parte, es dig-

no de señalar el hecho de que en los diabéticos basedowianos las oscilaciones de la glucosuria son muchas veces independientes del aporte alimenticio (Labbé), hecho que yo mismo tuve ocasión de comprobar recientemente en dos enfermos. Por el contrario, en el mixedema, que corresponde a una forma de insuficiencia tiroidea, y en los animales tiroidectomizados, está aumentada la tolerancia para la glucosa. Aparte la **glucosuria tireógena** pura, hay que advertir que se han descrito casos de bocio exoftálmico coincidiendo con lesiones pancreáticas (Garrod, Holst).

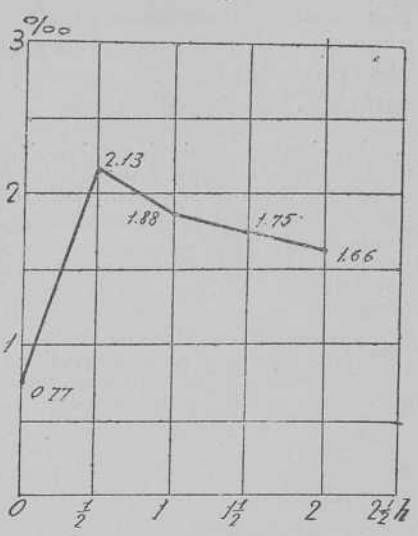



Fig. 55

Curva diabetoide en la enfermedad de Basedow.

También se puede provocar glucosuria en el conejo, pero no en el perro, cuando se inyecta extracto de hipófisis (Borchardt). Por lo demás, la **glucosuria de origen hipofisario** es un fenómeno muy común en la acromegalia, en la que existe, según veremos, un estado hiperfuncional hipofisario. También aquí se ha visto que la glucosuria no sigue las oscilaciones del aporte alimenticio (v. Noorden). G. A. Clark admite que la acción hiperglucemiante del extracto hipofisario es debida a la movilización de las reservas de glucógeno hepático bajo la acción directa de la increción hipofisaria, y que no se debe a una acción indirecta por intermedio del simpático ni de las cápsulas adrenales.

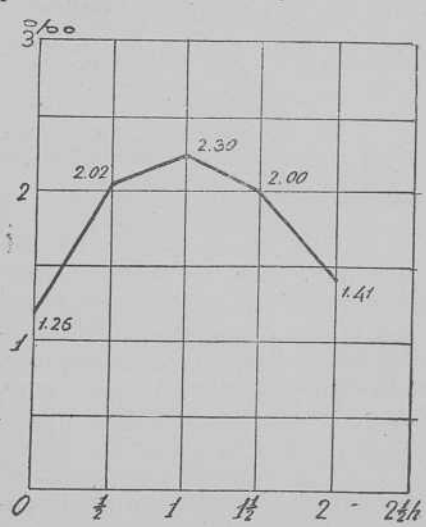


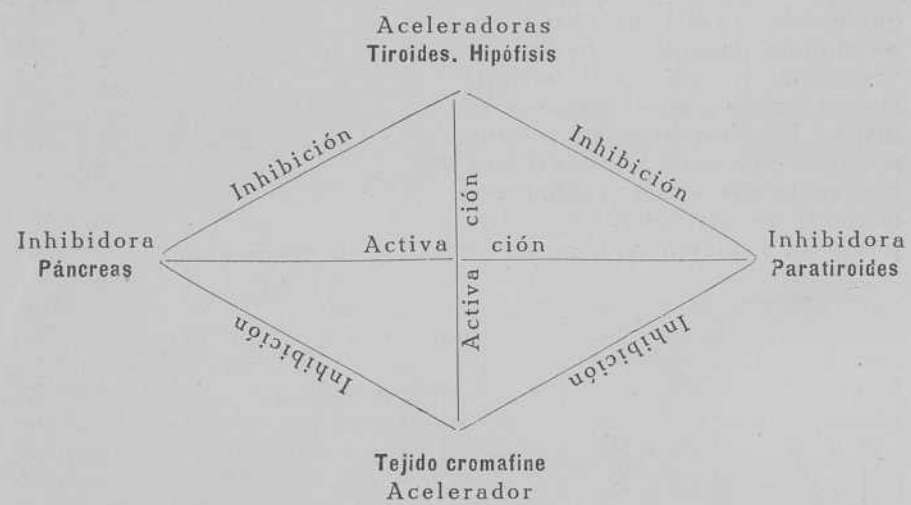

Fig. 56

Curva diabetoide en un caso de acromegalia.

Cuando se estudia la intervención de las secreciones internas en la regulación del recambio de materia, se llega a la conclusión de que en tanto algunas de ellas aceleran los cambios materiales, otras determinan, por el contrario, retardo de los mismos. Las secreciones internas del tiroides, de la hipófisis y de las cápsulas suprarrenales pertenecen a la categoría de «activadores del recambio de materia»; en tanto la secreción interna del páncreas, y también la secreción paratiroidea, pertenecen al grupo de los «hormones retardadores» o

inhibidores. La activación del cambio de la albúmina y de la grasa y la movilización de las reservas hidrocarbonadas, es función de las glándulas primeramente citadas. Por lo demás, no debe perderse de vista que entre los diferentes aparatos glandulares existe una estrecha correlación funcional, activándose o inhibiéndose recíprocamente.

En el esquema siguiente, las glándulas activadoras del metabolismo están situadas en los ángulos superior e inferior del rombo, y las glándulas retardadoras, en los ángulos derecho e izquierdo del mismo. Las glándulas de cada uno de estos grupos —páncreas y paratiroides; tiroides y suprarrenales— se activan recíprocamente, según indican las diagonales de la figura, y en cambio, se inhiben recíprocamente las glándulas de los diferentes grupos, conforme está indicado en los lados del rombo. En armonía con esto, la hiperactividad de las glándulas aceleradoras provocará, en principio, glucosuria; y su déficit funcional aumentará el aprovechamiento de los hidratos de carbono. A la inversa, la insuficiencia o la abolición de la secreción pancreática (inhibidora) determinará glucosuria, y su hiperfunción aumentará la utilización de los carbohidratos. El metabolismo fisiológico se sostiene gracias a la correlación de las distintas glándulas.




Entre las **glucosurias de origen renal** figura, en primera línea, la diabetes floricínica, que se observa tanto en los animales como en el hombre inyectados con floricina, y también cuando se administra este glucósido por vía oral, por más que en este caso se requiera emplear dosis más elevadas. Inyectando repetidamente floricina a los animales, en el decurso de pocas horas, se obtiene una diabetes floricínica duradera (Cremer y Lusk). La diabetes floricínica cursa sin hiperglucemia.

Inyectando floricina en una de las arterias renales se puede demostrar al cabo de muy poco tiempo, pasado un par de minutos, que la orina segregada por el riñón correspondiente contiene cierta cantidad de azúcar; en cambio, el azúcar aparece más tardíamente en la orina segregada por el riñón opuesto, es decir, en un momento en que el veneno ha llegado a él trasportado por la sangre (Zuntz); como, al mismo tiempo, la sangre de las venas renales es más rica en

azúcar (Lépine), hay que pensar que el riñón toma una participación preponderante en la génesis de esta forma de glucosuria. Se admite que bajo la acción de la floricina las células del riñón se hacen muy permeables al azúcar circulante, o que adquieren la propiedad de desdoblar las combinaciones coloides de glucosa en un complejo coloide y en glucosa, que es eliminada. Según Frank e Isaak, el riñón del animal floricinado sería impotente para fijar el azúcar circulante y para aprovecharlo para sus cambios nutritivos, volviéndose, por tanto, permeable para el mismo.

La existencia de una glucosuria renal pura en el hombre, parece estar fuera de duda. En la glucosuria renal se trata de una eliminación escasa de azúcar, que puede permanecer estacionaria durante largo tiempo, sin tendencia a progresar y sin que se comprometa el bienestar del sujeto (diabetes inocuus). Se admite que esta forma de glucosuria —en la cual, al contrario de lo que ocurre en la diabetes pancreática, la eliminación de azúcar es independiente de la dieta seguida por el enfermo (Salomon, Rosenfeld)— está relacionada con una permeabilidad anormal del riñón. Es muy verosímil que en esta forma de glucosuria, y lo mismo en la glucosuria de las preñadas, que, según Mann, sería de origen renal, se trate simplemente de una permeabilidad anormal del riñón, dependiente de influencias nerviosas o tóxico-nerviosas.

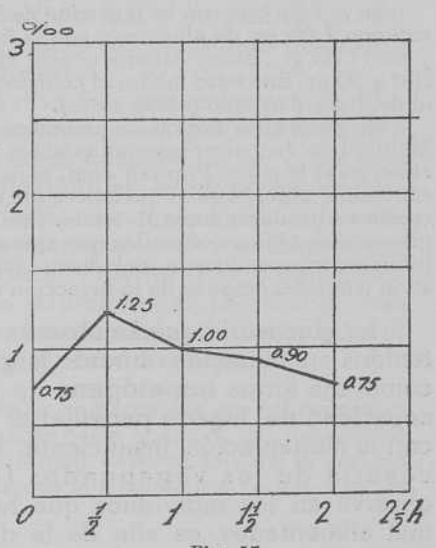



Fig. 57

Curva de glucemia provocada en un caso de glucosuria renal.

Se admite que las glucosurias de origen renal dependen de una anormal permeabilidad del riñón para el azúcar. También se incluye en este grupo la glucosuria provocada por la administración de diuréticos (cafeína, diuretina), por más que no sepamos a punto fijo cuál es el mecanismo de tales glucosurias, pues en tanto en algunos casos se demuestra hiperglucemia, otras veces la glucosuria cursa sin hiperglucemia. Lützow ha visto que, en el hombre, no se provoca glucosuria cuando se administran 50-100 gr. de glucosa; pero, en cambio, ha podido demostrar glucosuria cuando administraba al mismo tiempo ambas substancias.

De todos modos, en la diabetes genuina hay que tener también en cuenta la permeabilidad del riñón para el azúcar. Meyer ha visto que el riñón de perro perfundido con suero Locke que contenga uno por mil de glucosa, deja pasar cierta cantidad de este cuerpo, y que deja pasar menos si al suero se le añade extracto pancreático; y de otra parte, la experiencia clínica enseña que el desarrollo de una nefritis en un diabético puede coincidir con desaparición o disminución del azúcar urinario, por hacerse el riñón menos permeable. Así y todo, que en la diabetes existe a veces un factor renal de importancia, lo demuestra el hecho de que los enfermos utilicen cantidades proporcionalmente mayores de glucosa a medida que se va aumentando la ración hidrocarbonada, hecho que, por lo demás, también puede atribuirse en parte a que la hiperglucemia provocada por la inges-

tión de raciones hidrocarbonadas crecientes actúa como un estímulo de la secreción insular pancreática.

| Ingresos | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Proteínas | Grasa | H de C | Cantidad de orina | Densidad | Acidez ‰ | Acetona | Acido diacético | Amoníaco | Glucosa | Nitrógeno total |
| 110 | 150 | 90 | 950 | 1,034 | 2,55 | 0,023 | Negativa | 1,06 | 11,87 | 14,63 |
| 105 | 150 | 70 | 1020 | 1,030 | 2,01 | 0,018 | » | 1,13 | 7,65 | 14,56 |
| 105 | 150 | 50 | 775 | 1,034 | 2,88 | 0,021 | » | 1,02 | 7,65 | 11,36 |
| 100 | 150 | 30 | 795 | 1,030 | 3,10 | 0,028 | » | 0,909 | — | 12,02 |
| 100 | 150 | 10 | 1210 | 1,025 | 2,48 | 0,087 | » | 0,76 | 0 | 14,22 |

Se ve aquí que con la ingestión de 50 gr. de hidratos de carbono, elimina el enfermo 7,65 gr. de glucosa; y con la ingestión de 90 gr., sólo elimina 11,87 gr., y no 47,65 gr., como debería ocurrir si el límite de asimilación fuese algo inferior a 50 gr. En cierto modo, el comportamiento de estos enfermos es comparable al del individuo sano (véase antes).

La glucosuria floricínica pertenece al grupo de las glucosurias tóxicas. Multitud de venenos provocan también glucosuria en los animales, y algunos de ellos, en el hombre. Figuran aquí, el óxido de carbono, el cloroformo, el éter, la estricnina, algunas sales metálicas (de Hg, Zn, Cr, etc.). Las sales de urano y de cromo no producen hiperglucemia. También deben de considerarse en parte como glucosurias tóxicas, aquellas que aparecen en el curso de numerosas infecciones (tifoidea, grippe, difteria, paludismo, sífilis). Teschemacher ha observado glucosuria temporal después de la inyección de tuberculina de Koch.

La glucosuria que se observa al volver a alimentar a perros mantenidos en inanición durante largo tiempo (Hofmeister), se considera como una forma **hepatógena** de glucosuria, relacionada con una incapacidad del hígado para fijar el glucógeno, incapacidad relacionada con la alimentación insuficiente. La llamada por Hoppe-Seyler glucosuria de los vagabundos («Vagantenglykosurie»), que se observa en los individuos que hacen largas caminatas y que están mal alimentados, es afín de la diabetes de inanición en el perro. Esta glucosuria desaparece al hacer una alimentación sustanciosa. Por lo que atañe a los trabajos de O. Loewi acerca de la formación de «glicemina» en el hígado, véase el segundo tomo de este Manual.

Hoy nos parece cuestionable que la glucosuria de ayuno sea de carácter «hepatógeno», en el sentido expuesto anteriormente. Nothmann y Cobert sostienen que la glucosuria de ayuno del perro es de origen renal; pero desde que se averiguó que individuos absolutamente sanos reaccionan a la ingestión de glucosa con curvas de glucemia altas y tórpidas cuando siguen una dieta exenta de hidratos de carbono, se interpretaron los hechos como expresión de un estado diabético transitorio. En efecto, después de estar sometidos temporalmente a una dieta pobre o libre de hidratos de carbono, el retorno a la dieta normal coincide con la aparición de glucosuria y de hiperglucemia. Frank y Leiser admiten que en estos casos la privación de hidratos de carbono conduce a una inactividad parcial de las ínsulas pancreáticas (por falta del estímulo representado por los carbohidratos alimenticios), y que, al reanudar la alimentación ordinaria, el páncreas no forma la cantidad de insulina precisa para metabolizar el azúcar absorbido. Por supuesto, que esta glucosuria es de carácter transitorio, ínterin el páncreas no se adapta a las nuevas condiciones alimenticias.

Entre las formas de **glucosuria nerviosa** debemos mencionar, en primer término, la glucosuria transitoria, con hiperglucemia, consecutiva a la picadura del suelo del cuarto ventrículo, cuando se practica ésta entre las raíces del acústico y del pneumogástrico

(Cl. Bernard, 1849). Se ha supuesto que a este nivel existía un centro frenador de la glucolisis, cuya destrucción o parálisis iría seguida de una movilización de las reservas de glucógeno contenidas en el hígado. Como la picadura de Cl. Bernard no va seguida de glucosuria cuando se extirpan previamente ambas cápsulas suprarrenales (A. Mayer, Kahn), se ha atribuído la «diabetes por picadura» a una descarga de adrenalina en la sangre, relacionada con una sobreactividad de las cápsulas suprarrenales. La excitación caminaría por la vía del esplácnico, pues la sección de éste hace que sea inactiva la picadura (Eckhard). Sin embargo, investigaciones practicadas con el objeto de determinar el contenido de la sangre en adrenalina después de la picadura, han dado resultados contradictorios, y no está demostrado que haya en estas condiciones aumento del contenido de la sangre en adrenalina, esto es, adrenalinemia.

En el hombre se observan con relativa frecuencia formas de glucosuria nerviosa, asimilables, en cierto modo, a la glucosuria experimental de Cl. Bernard. Tal ocurre, a veces, después de las crisis epilépticas, en la ciática, en el ictus apopléctico, en los tumores cerebrales, en la parálisis general, en la encefalitis, etc. La sección y la excitación de numerosas partes del sistema nervioso en los animales, por ejemplo, la extirpación del ganglio cervical superior (Pavy), la sección del ciático (Schiff) y la neuritis ciática experimental (Niediéck), van seguidas de glucosuria. En todos los casos enumerados cabe admitir que el centro bulbar es excitado por vía directa o refleja.

Para completar este estudio debemos señalar la glucosuria que sobreviene en otras circunstancias distintas de las mencionadas hasta ahora, v. gr., después de la ligadura del conducto torácico en el perro (Biedl), después de abrir la cavidad abdominal (Kreidl y Winkler), y cuando desciende la temperatura corporal en los animales expuestos al frío (Araki).

La glucosuria de tipo «paleo-estriado» y los trastornos en la regulación de la glucemia que diferentes investigadores (Asenow y Tkatschew, Harris y Mann), y yo mismo, encontramos en enfermos afectos de síndromes amiostáticos post-encefalíticos, puede interpretarse como un argumento de que existe un centro regulador del metabolismo hidrocarbonado a la altura del cuerpo estriado. Admítese por algunos que a nivel del núcleo lenticular existe un centro regulador que está en conexión con el núcleo periventricular del ventrículo tercio, y que éste está a su vez en relación con el núcleo caudal del vago, cuyo segmento anterior influye deprimiendo la glucemia, en tanto la excitación del segmento posterior provocaría hiperglucemia y glucosuria.

Las alteraciones nutritivas que constituyen la esencia de la diabetes y de otras formas de glucosuria no diabética, están relacionadas con disturbios en la esfera de aquel segmento del sistema endocrino-neural que intervienen en la regulación del metabolismo hidrocarbonado. Aunque por el momento nos hemos limitado a estudiar los diferentes tipos de glucosuria y de diabetes de origen endocrino y de origen nervioso, debemos preguntarnos ahora si no existe también una forma de **glucosuria miógena**, es decir, un tipo de glucosuria

crónica relacionada con la existencia de lesiones funcionales de la substancia muscular.

Desde luego, cuando se examinan todas las posibilidades teóricas acerca de la intervención de los músculos en la génesis de las diferentes formas de glucosuria estudiadas hasta ahora, salta a la vista la importancia del factor muscular en el aprovechamiento del azúcar, pues aparte de que los músculos representan el 45 por 100 del peso de la masa corporal total, es sabido, además, que consumen normalmente grandes cantidades de glucosa. Por tanto, podría instalarse glucosuria en alguna de estas circunstancias:

1. Siempre que esté abolida o muy deprimida la función glucogenoplástica de los músculos, en cuyo caso debe de aumentar el contenido de glucosa en los plasmas circulantes.
2. Cuando esté exagerada la función glucolítica de los músculos, pues entonces irrumpe en la sangre gran cantidad de glucosa; y
3. En aquellos casos en que esté muy reducido el consumo de azúcar por parte de los músculos, reducción que debe de conducir también a un estado hiperglucémico.

Estos trastornos pueden estar relacionados con alteraciones de los mecanismos reguladores del cambio hidrocarbonado (páncreas, suprarrenales, sistema nervioso vegetativo), tal como debe de ocurrir en algunas de las formas de glucosuria estudiadas anteriormente; pero, desde luego, a semejantes formas de glucosuria no les conviene el nombre de glucosuria miógena, por la razón de que los trastornos nutritivos del músculo son secundarios a alteraciones de otros órganos del cuerpo. Lo que interesaría saber, es si existe realmente una forma de glucosuria de origen muscular, en el sentido indicado líneas más arriba; o en otros términos: si es legítimo hablar de un tipo de glucosuria dependiente de lesiones primarias de los músculos, independientemente de toda alteración funcional del sistema endocrino-simpático. Desgraciadamente, son aún muy precarios los datos sobre los que se puede fundamentar este nuevo concepto patogenético. No nos ilustra nada en tal sentido la manera de comportarse el organismo afecto de parálisis de grandes territorios musculares, ni lo que ocurre en los sujetos con distrofia muscular progresiva, cuyo metabolismo hidrocarbonado puede ser absolutamente normal. Por otra parte, parece que la glucosuria que se provoca mediante la administración de curare no es imputable a la falta de utilización de glucosa por los músculos paralizados, pues Vézar y Féjer han visto que el perro curarizado responde con un alza del cociente respiratorio cuando se le practica una inyección intravenosa de glucosa, y Krogh observó que los conejos curarizados reaccionan a la insulina con hipoglucemia y elevación del cociente respiratorio. Cierto que Rubner no ha podido demostrar aumento del cambio gaseoso en perros curarizados mantenidos en un ambiente frío, al paso que sí aumentaba el cambio respiratorio en animales normales sometidos a idénticas condiciones térmicas exteriores; pero de estos datos contradictorios no puede sacarse prueba alguna en favor de que la glucosuria provocada por la inyección de curare sea primitivamente de origen muscular, y que esté, por tanto, en relación con una incapacidad

primaria de los músculos para fijar y destruir el azúcar circulante.

Nosotros hemos pretendido resolver este problema inyectando a animales suero miotóxico específico, con lo cual debería de obtenerse una acción tóxica extendida a todo el sistema muscular del animal. Los animales inyectados con suero antimúsculo —suero de cabra anticonejo— sucumben rápidamente a la inyección intravenosa de pequeñas cantidades de suero específico. Naturalmente, el poder tóxico del suero varía según su contenido en anticuerpos musculares o según la actividad de los mismos. De todas maneras, en nuestros experimentos, la inyección de dosis muy pequeñas de suero específico, de 1 c. c. o poco más, ha bastado para provocar rápidamente la muerte de los animales. El éxito mortal sobrevenía entre los dos y cinco minutos de practicada la inyección, con fenómenos de parálisis generalizada y con un cuadro sintomático muy parecido al que presentan los animales envenenados con dosis crecidas de curare. Empleando dosis más débiles, la muerte de los animales tarda más en sobrevenir, pero, a la postre, sucumben con el cuadro de una parálisis progresiva que se extiende a toda la musculatura. Los efectos rápidos, y también los efectos tardíos, se diferencian, desde luego, del efecto tóxico primario del suero heterólogo por ciertas particularidades. En primer término, la dosis mortal de suero procedente de animales no preparados es mucho más alta, de 5 a 10 c. c.; y además, el cuadro sintomático y las lesiones anatomopatológicas groseras, difieren en ambos casos. Por otra parte, cuando calentamos el suero miotóxico específico por espacio de dos horas a la temperatura de 62°, podemos inyectar impunemente dosis seguramente mortales, es decir, dosis muy superiores a las que la titulación previa demuestra que son eficaces para determinar la muerte en pocos minutos.

En los animales inyectados con una dosis rápidamente mortal de suero específico, no hay lugar a que se presente glucosuria, porque la muerte es tan rápida, que la vejiga, previamente vaciada por cateterismo, no contiene ni gota de orina, de manera análoga a lo que ocurre en los conejos inyectados con dosis mortales de curare. Puede demostrarse, en cambio, la existencia de glucosuria de intensidad variable en los animales inyectados repetidamente con dosis no mortales de suero antimúsculo. Los animales tratados de esta manera están abatidos, presentan debilidad motora, y, a los dos o tres días de repetir las inyecciones séricas, la orina contiene azúcar. Como nosotros debemos admitir que el suero miotóxico obra específicamente sobre el sistema muscular de los animales inyectados, propendemos naturalmente a considerar la glucosuria determinada en estas condiciones como un efecto de la parálisis nutritiva del músculo. No obstante, si después de obtener este efecto glucosúrico continuamos inyectando todavía suero específico antimúsculo, entonces ya no se observa glucosuria, sino que se obtienen casi constantemente reacciones negativas, por más que en algún caso pueda presentarse el efecto glucosúrico después de unos días de pausa. Esquemáticamente podemos decir que el efecto diabetógeno inicial de las inyecciones séricas, se agota pronto; y cuando ahora tratamos de explicar los hechos, me parece que debemos de admitir, al menos provisionalmente, que el agotamiento de la acción diabetógena depende de que los animales inyectados concluyen por inmunizarse contra los anticuerpos musculares.

Claro está que no es posible por el momento referir estas supuestas lesiones musculares a alteraciones de carácter anatómico, pero me parece que esta suposición en nada se opone a la idea de que ciertas causas infecciosas o tóxicas tengan especial afinidad para la substancia muscular, lesionándola. Podríamos definir estas lesiones funcionales como «desaparición de los ceptores», o como «disminución de la avidez de los ceptores musculares para el azúcar».

Marañón y sus colaboradores han encontrado curvas de glucemia de tipo diabético (diabetoide, según mi terminología) en varios casos de atrofia muscular progresiva primaria.

En un elevado tanto por ciento de enfermos con hipertensión vascular se descubren cifras altas de glucemia en ayunas y curvas provocadas altas y de duración excesiva. Precisamente en estos enfermos es en los que encontramos cifras anormalmente elevadas de glu-

cosa en la sangre, hasta 2-3- y 4 gr. por mil, sin que, al mismo tiempo, descubramos azúcar en la orina. En otros casos descubrímos glucosuria transitoria o duradera, por lo común de escasa cuantía. Wiechmann ha visto que en estos casos tienden a igualarse las glucemias arterial y venosa, hecho que también se observa en individuos diabéticos; pero es dudoso que los trastornos en la regulación del metabolismo hidrocarbonado que se descubren en sujetos hipertónicos sean de naturaleza diabética. Fundándose en el hecho de que en las formas hipertónicas de glucosuria el descenso terminal de la glucemia alimenticia está por debajo del punto inicial en ayunas, admite Kilyn que el páncreas de estos enfermos no es insuficiente, y por tanto, que no se trata de diabetes pancreatógena. Tengo para mí que, por lo menos parte de estos casos, deben de considerarse como estados **diabetoides hipertónicos**, y no como diabetes genuina, aunque, por lo demás, haya casos de diabetes con hipertensión vascular.

Adviértase, por último, que no es infrecuente que al trastorno fundamental diabético, esto es, a la insuficiencia incretora del páncreas, se superpongan alteraciones de alguno de los mecanismos reguladores extrainsulares, desarrollándose cuadros mixtos o combinados.

## Glucuronuria, levulosuria, galactosuria e inosituria

Ya se habló anteriormente de la **glucuronuria** consecutiva a la administración de ciertos venenos (alcanfor, cloral, etc.—Véase: Agentes químicos). Fuera de estos casos, se observa con frecuencia incremento en la eliminación de ácido glucurónico en los enfermos de diabetes verdadera, en las afecciones del aparato respiratorio de tipo disneico, y además, en los casos en que están exageradas las putrefacciones intestinales. En los dos casos últimamente mencionados, la causa de la glucuronuria está relacionada probablemente con la formación de compuestos tóxicos copulables, contra los cuales despliega la glucosa una función protectora (en las putrefacciones intestinales se forman indol y escatol, que se expulsan copulados con el ácido glucurónico; y en la deficiencia respiratoria se originan verosímilmente productos tóxicos incompletamente oxidados frente a los cuales desempeña el ácido gluc. papel protector). P. Meyer ha defendido la opinión de que todo aumento de ácido glucurónico que no está en relación con ninguna de las causas conocidas provocadoras de glucuronuria, y sin que al mismo tiempo esté aumentada la cifra de conjugados glucurónicos, debe de considerarse como un primer grado de diabetes, esto es, como expresión de una incapacidad relativa del organismo para destruir completamente el azúcar. No obstante, esta opinión de Meyer no es aceptable desde que sabemos que la oxidación de la glucosa y su transformación en ácido glucurónico representa una reacción accidental de carácter protector, y no la vía esencial para la destrucción del azúcar.

La orina de algunos diabéticos contiene, además de la glucosa, levulosa (**levulosuria** asociada a glucosuria diabética). La levulosuria alimenticia se observa en todos los casos en que se ingiere una cantidad de levulosa superior a la que corresponde al límite de asimilación de este azúcar. El método de Strauss para el reconocimiento del estado funcional del hígado, se funda en que en los sujetos con afecciones hepáticas diversas (cirrosis, éstasis biliar intenso, intoxicación fosfórica) está disminuída la tolerancia para la levulosa. La levulosuria pura esencial (1 a 2 % de levulosa) descrita por varios autores (Seegen, Külz, Ventzke, Schwartz) se observa en todas las edades; la ingestión de levulosa y de sacarosa aumenta la cantidad de levulosa eliminada; pero, en cambio, no tiene influencia en este sentido la ingestión de glucosa. Por lo menos en una parte de

estos casos hay que admitir que la glucosa se transforma en levulosa a nivel del hígado (esto es lo que ocurriría normalmente, según Meyer), al paso que se trataría en otros casos de una levulosuria alimenticia debida al consumo de alimentos ricos en aquel hidrato de carbono. La llamada levulosuria urógena (Königsfeld), es debida a la transformación de la glucosa en levulosa, en la orina alcalina de los glucosúricos.

Como el límite de asimilación para la galactosa oscila alrededor de 30-40 gr., es natural que se presentará **galactosuria** alimenticia siempre que la cantidad de galactosa ingerida exceda las cifras señaladas. En las enfermedades del hígado está disminuída la tolerancia para la galactosa (Bauer). No está claro por qué se obtiene prueba positiva de galactosuria alimenticia en la enfermedad de Basedow y en algunas neurosis (Wagner).

La **inosituria** alimenticia provocada por la administración de este producto y la inosituria espontánea crónica que se observa particularmente en la diabetes insípida (Vohl, Külz), en la diabetes sacarina (Külz, Lava) y en la nefritis (Külz, Cloeta), tienen escasa importancia práctica.

## Pentosuria y heptosuria

No es infrecuente observar **pentosuria** alimenticia después del consumo de frutos ricos en pentosas (cerezas, ciruelas, etc.; Blumenthal, Johnstone), y tampoco es raro demostrar la existencia de pequeñas cantidades de pentosas en la orina del perro depancreatizado y del hombre afecto de diabetes grave (Külz y Vogel). La pentosuria crónica, que no va acompañada de síntomas clínicos especiales, tiene a veces carácter familiar (Bial), y en algunos casos se comprueba la existencia de diabetes en la familia; en algunos enfermos, al lado de la pentosuria, se demuestran síntomas neurasténicos y dolores neurálgicos (Cassirer y Banberger); también se ha observado en morfinómanos y cocainómanos. Neuberg ha encontrado en la orina de los pentosúricos la *r*-arabinosa, y Luzzato, la *l*-arabinosa. Si ahora se considera que la administración de arabinosa inactiva a un individuo sano va seguida de la eliminación del isómero dextrogiro (la *l*-arabinosa es destruída en el cuerpo), hay que convenir con Neuberg en que «el ejemplo de la pentosa inactiva contenida en la orina, es el primer caso de aparición de un cuerpo racémico en el organismo». Como la eliminación de arabinosa es independiente del contenido de la alimentación en núcleoproteidos, ricos en pentosas (Bial y Blumenthal); como, de otra parte, las pentosas alimenticias están representadas principalmente por la *l*-arabinosa; y como, además, las pentosas urinarias no pueden provenir de la *l*-xilosa contenida en los núcleoproteidos del cuerpo, cuya provisión total en xilosa se puede evaluar en 10 gr., al paso que la cantidad de pentosa urinaria puede llegar a triplicar esta cifra, de aquí que pueda conjeturarse que el pentosúrico elabora sintéticamente las pentosas que elimina con la orina (Neuberg).

Rosenberger ha publicado un caso de **heptosuria** en un diabético. La substancia eliminada fué identificada con la forma racémica de la laiosa.

## Disacarurias. Polisacaruria

Mucha mayor importancia que la maltosuria y la sacarosuria alimenticias, tiene el conocimiento de las diferentes formas de **lactosuria**. La lactosuria alimenticia se observa cuando se ingieren grandes cantidades de azúcar de leche (el límite de asimilación es de 100 gr. para el adulto, según Worm-Müller, y de 8,6 gr. por kilo para el niño sano, según Grosz). El consumo de grandes cantidades de leche puede ir seguido de lactosuria (Méhu). La lactosuria de los niños de teta ha sido atribuída por Langstein y Steinitz a una insuficiencia patológica de la descomposición enzimática del azúcar de leche, con lo cual la lactosa no descompuesta que pasa a través del intestino se elimina por el emunctorio renal. Se observa lactosuria espontánea en el 77 % próximamente de puérperas (Ney), y con menos frecuencia durante el embarazo. La cantidad de lactosa eliminada varía de un caso a otro, oscilando en general alrededor de 1

a 3 %. El azúcar de leche eliminado en estas condiciones se forma en las glándulas mamarias; a este nivel se reabsorbe parte de él, pasa a la sangre y luego es eliminado por el riñón. Como la lactosa se elabora a expensas de la glucosa, parte de la cual se transforma en galactosa, así se explica que la administración de glucosa a las hembras en lactación produzca lactosuria, y si se fuerza la dosis, lactosuria y glucosuria (Porcher). En un caso, la administración de 150 gr. de glucosa fué seguida de la eliminación de 8,4 hasta 19,5 de lactosa (Hess).

Una **polisacaruria**, consistente en la eliminación de substancias dextrínicas, se ha observado en casos graves de diabetes (Leube, Dengler). Por lo demás, este hecho no es más que la exageración de un fenómeno normal, pues en condiciones fisiológicas ya contiene la orina cierta cantidad de los cuerpos en cuestión (Alfthan).

---

## Metabolismo anormal de las grasas y de las substancias lipoides, s. lípidos

Rosenbloom y Gies incluyen en el grupo de las **lipinas**, no sólo las grasas neutras y los lipoides y sus compuestos, sino también los ácidos grasos y los jabones.

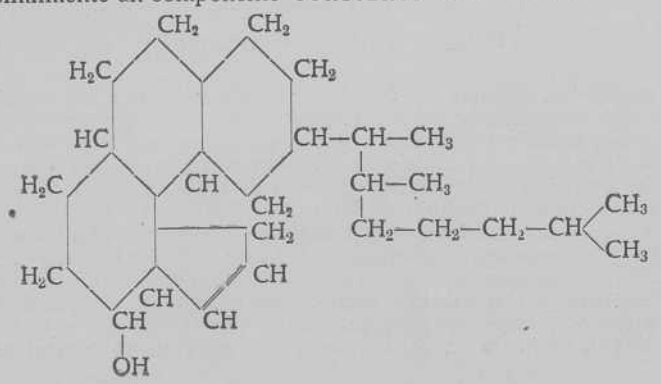
Las **grasas neutras** son éteres triácidos de la glicerina, un alcohol triatómico, cuya fórmula es $CH_2OH—CHOH—CH_2OH$. Los ácidos grasos que entran en la constitución de estos cuerpos están representados, en parte, por ácidos pertenecientes a la serie acética, $C_n H_{2n} O_2$, sobre todo, por los ácidos palmítico (n=16) y esteárico (n=18), y en parte, por ácidos de la serie oleica, $C_n H_{2n-2} O_2$, cuyo representante principal es el ácido oleico (n=18). La combinación de los ácidos grasos citados con la glicerina se realiza con eliminación de agua.

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{Glicerina} \end{array} + \begin{array}{l} C_{15}H_{31}COOH \\ C_{15}H_{31}COOH \\ C_{15}H_{31}COOH \\ \text{Tres moléculas de ácido palmítico} \end{array} = \begin{array}{l} CH_2O\,OC.C_{15}H_{31} \\ | \\ CHO\,OC.C_{15}H_{31} \\ | \\ CH_2O\,OC.C_{15}H_{31} \\ \text{Tripalmitina} \end{array} + 3H_2O$$

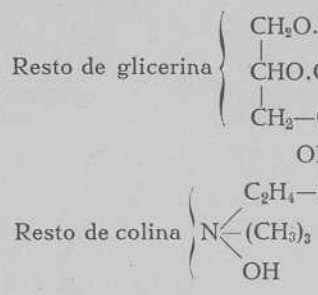
Los éteres grasos de la glicerina se excinden en glicerina y ácidos grasos bajo la influencia de los agentes hidrolíticos, entre los que figuran los fermentos lipolíticos o lipasas.

Desde el punto de vista de sus caracteres físicos, los **lipoides** se comportan de manera muy análoga a las substancias grasas. Figuran aquí:

1. La **colesterina**, exenta de Ph y de N. Pertenece a la serie cíclica; constituye verosímilmente un componente constante de las células.



2. Los **fosfátidos**, en cuya molécula entran nitrógeno y fósforo.
   a) Fosfátidos no saturados.
      Monoaminomonofosfátidos.
      En este grupo figura, en primer término, la lecitina, en cuya molécula entran glicerina, ácido fosfórico, ácidos grasos y una base nitrogenada, la colina (hidróxido de trimetil-oxietil-amonio).




      Figuran también en este grupo la kefalina, que forma el principal fosfátido de la substancia cerebral (Thudichum), muy afín de la lecitina; y las combinaciones de la lecitina con la albúmina (lecitialbúminas de Liebermann).
      Monoaminodifosfátidos. Cuorina, contenida en el músculo cardíaco. También en el hígado existen fosfátidos con dos moléculas de ácido fosfórico.
      Triaminodifosfátidos. Sahidina, fosfátido extraído de la substancia cerebral. En el riñón también existen cuerpos pertenecientes a este grupo.
   b) Fosfátidos saturados.
      Diaminofosfátidos. Sphingomielina, extraída del cerebro. En los músculos y en el páncreas existen también cuerpos pertenecientes a este grupo.
      Triaminofosfátidos. Carnaubón, extraído del tejido renal.

3. **Cerebrósidos.** Los cerebrósidos son glucósidos que se descomponen hidrolíticamente en galactosa, ácidos grasos y un compuesto nitrogenado; están exentos de ácido fosfórico (frenosina, cerebrón). El protagón parece ser una mezcla de cerebrósidos y esfingomielina.

Las grasas almacenadas en diferentes territorios del cuerpo, pero especialmente a nivel del tejido conjuntivo subcutáneo, constituyen un importante material de reserva. En las condiciones normales de alimentación, la cantidad de grasa acumulada puede alcanzar el 18 % del peso total del cuerpo. Sin embargo, debe advertirse que en el organismo existen combinaciones de grasa y albúmina, que corresponden a lo que se designa comúnmente con el nombre de «grasa larvada» (Mansfeld), y que estas substancias son afines de los lipopéptidos, formados por la combinación de ácidos grasos y aminoácidos. En la sangre ya existe normalmente cierta cantidad de grasa, y ésta aumenta transitoriamente después de una alimentación rica en grasas. No sabemos a ciencia cierta por qué la sangre de algunos diabéticos contiene grandes cantidades de grasa, tan grande a veces, que comunica al suero aspecto lactescente. Acerca de este extremo, véase lo que se dirá más adelante.

Las grasas absorbidas a nivel del intestino delgado pasan por los quilíferos, y en parte, por la vena porta. El almacenamiento de las grasas se realiza casi en totalidad a nivel de las células del tejido adiposo y, en menor escala, en los elementos hepáticos. Ocho a diez horas después de una comida copiosa, la sobrecarga grasienta del hígado llega a su máximum (Deflandre). Roger y Binet descubrieron recientemente la función lipopéxica del pulmón, el cual fija hasta el 10 % de la grasa contenida en la sangre que lo atraviesa; de otra parte, Busquet y Vischniac demostraron que el aceite de olivas inyectado en las venas del perro se fija en el pulmón, y en menor escala, en el hígado. En la movilización de las grasas neutras acumuladas en el cuerpo, intervienen fermentos lipolíticos elaborados por las células.

Los productos terminales del cambio material de las grasas están representados por el agua y el anhídrido carbónico; sin embargo, antes de su total destrucción, las grasas se excinden en sus componentes —en glicerina y ácidos grasos—, los cuales se destruyen en el cuerpo. Por lo que respecta a las transformaciones de los ácidos grasos, véase lo que se dirá más adelante.

Las grasas de reserva proceden parcialmente de los materiales grasos de la alimentación, y en parte, de los hidratos de carbono (Lehmann). No está, en cambio, demostrado con argumentos irrefutables la antigua opinión de Pettenkoffer y Voit, de que las grasas puedan formarse a expensas de las materias albuminoideas. Por lo que respecta al contenido de la sangre en lípidos, se dan las siguientes cifras, por mil: grasas neutras, 0,2; ácidos grasos y jabones, 3; colesterina, 0,9; ésteres de colesterina, 1,2-2; fosfátidos, 1,3-2,7.

La desaparición de las reservas grasientas del cuerpo conduce a la **delgadez**. La insuficiencia del aporte alimenticio, tal como es el caso en las diferentes formas de inanición parcial o total, aguda o crónica, es causa, naturalmente, de que se consuman las reservas grasientas, y por ende, de que se produzca enflaquecimiento universal. Esto se observa en casos de anorexia sintomática o esencial, en las enfermedades del aparato digestivo con vómitos pertinaces o con graves trastornos en la absorción, en las estenosis esofágicas (a causa de la imposibilidad de deglutir los alimentos), y en fin, cuando por motivos accidentales no se ingresan raciones suficientes para cubrir las necesidades energéticas del organismo. También se presenta enflaquecimiento progresivo durante la evolución de numerosas enfermedades, tales como la tuberculosis pulmonar, la diabetes, la carcinosis visceral, etc., en parte, como resultado quizás de un aporte alimenticio insuficiente, y en parte, a causa de la fusión tóxica de los materiales de reserva del cuerpo.

Entre las incretopatías que conducen a un estado de adelgazamiento acentuado, figuran en primer plano la enfermedad de Basedow, el síndrome hipofisario tipo Simmonds (caquexia hipofisaria) y la enfermedad de Addison, acerca de cuyos estados consultará el lector los respectivos capítulos de este Manual. Se describe también una forma de enflaquecimiento relacionada con lesiones de los centros tróficos cerebrales situados a la altura del ventrículo tercio. En la génesis de algunos tipos de **lipodistrofia** progresiva, parecen jugar cierto papel alteraciones inervatorias de los centros reguladores encefálicos; por lo menos, esto es lo que parece ocurrir en la lipodistrofia progresiva, caracterizada por enflaquecimiento de la mitad superior del tronco, de las extremidades superiores y de la cara, conservándose normal el panículo adiposo de la parte inferior del tronco y de las extremidades inferiores. A un mecanismo parecido se atribuye la desaparición local de grasa a nivel de ciertos territorios cutáneos.

Hay una forma de delgadez esencial, así llamada porque la investigación más minuciosa no descubre ninguno de los factores etiológicos conocidos como causa de enflaquecimiento. En la mayoría de los casos esta delgadez esencial se observa en sujetos de hábito asténico (véase luego), pero es lo chocante que, a pesar de seguir una alimentación reparadora e incluso sobreabundante, y a pesar del buen estado de la absorción digestiva, los sujetos no logran al-

macenar reservas grasientas. Si se trata en tales casos de una sobreactividad de las combustiones intraorgánicas, ligada a un estado hiperfuncional tiroideo, según el punto de vista defendido por algunos autores, o si se trata de una incapacidad primaria de las células del tejido conjuntivo graso para sintetizar y fijar los materiales grasientos, es lo que no sabemos decidir en el momento presente.

La **obesidad** está caracterizada por un excesivo acúmulo de grasa en el cuerpo. Como el término «obesidad» se aplica sólo a aquellos casos en que las reservas grasas están uniformemente repartidas en todo el organismo (adipositas universalis), es natural que se excluyan del concepto de adiposidad los tumores grasientos circunscritos, lipomatosos, y las formas designadas con el nombre de «adiposis locales», que se caracterizan por el acúmulo de grasa en territorios circunscritos del cuerpo. Nosotros formamos juicio aproximado acerca del grado de obesidad guiándonos por el aspecto del sujeto, y sobre todo, por el peso del cuerpo, comparativamente al peso de un sujeto normal de la misma talla. Según se comprende, no cabe fijar de manera absoluta a partir de qué límite debe considerarse como patológico el acúmulo de grasa.

Parece indudable que para que se desarrolle la obesidad se precisa la existencia de una disposición particular del organismo, pues la experiencia enseña a diario que algunos individuos no engordan a pesar de hacer habitualmente una alimentación muy copiosa, al paso que otros logran almacenar grandes reservas grasientas con una alimentación no muy abundante y hasta moderada. Sin embargo, es preciso admitir que el sujeto sano, libre, por tanto, de toda disposición adipógena, es capaz de engordar a condición de que haga una alimentación superabundante, sin que aumente al mismo tiempo el consumo de energía, en cuyo caso, siendo los ingresos superiores a los gastos, el organismo concluye por acumular bajo forma de reservas grasientas el plus de materiales nutritivos. También cabe la posibilidad de que lleguen a acumularse abundantes reservas de grasa a pesar de un aporte normal o moderadamente elevado de alimentos, pero a condición de que esté restringido entonces el consumo de energía, como ocurre en los sujetos que hacen vida sedentaria. Es obvio que las mejores condiciones para el engrasamiento serán aquellas en que se combinen los dos factores mencionados, es decir, cuando coincida un ingreso anormalmente grande de alimentos con una disminución considerable en los gastos energéticos. La gordura de ciertos bebedores se debe, en parte, a la acción del alcohol, el cual, añadido a una ración suficiente, determina un acúmulo de reservas grasas, conforme demostró experimentalmente Strassmann; pero todavía no está averiguado si la gordura de los sujetos alcohólicos depende de una influencia tóxica del alcohol sobre los procesos metabólicos, o de que contribuye a ahorrar parte de los materiales nutritivos.

Si ahora se considera que el obeso necesita consumir menos energía que un sujeto normal para mantener la temperatura de su propio cuerpo, por la razón de que están disminuídas las pérdidas de calórico por conductibilidad y por radiación —a causa del escaso

poder conductor del panículo adiposo subcutáneo, y a causa también de que la superficie corporal del obeso es proporcionalmente más reducida que la de un sujeto delgado—, se comprende que esté favorecida por esto mismo la acumulación de grasa. Por otra parte, el rápido cansancio que experimentan estos individuos y que les obliga a reducir el trabajo físico, contribuye también, como es natural, a que se acumule más grasa en el cuerpo.

La obesidad exógena relacionada con una alimentación superabundante, es de observación bastante frecuente. En el caso de que un sujeto reciba un suplemento de albúmina, permaneciendo dentro de los límites de la «ración suficiente» el aporte de grasa e hidrocarbonados, se ahorra una cantidad correspondiente de estos últimos; pero, en cambio, no se realiza más que un ligero beneficio de nitrógeno, y esto sólo durante los primeros días, hasta tanto no se establece el equilibrio nitrogenado, es decir, hasta que la cantidad de nitrógeno eliminado iguale la cifra de nitrógeno ingerido. En la práctica, el engordamiento no se produce añadiendo a una ración suficiente un plus de albúmina, sino aumentado el ingreso de grasa e hidratos de carbono. Es lo común que la sobrealimentación determinante de la obesidad corresponda a una dieta rica en carne, en feculentos y en substancias grasas.

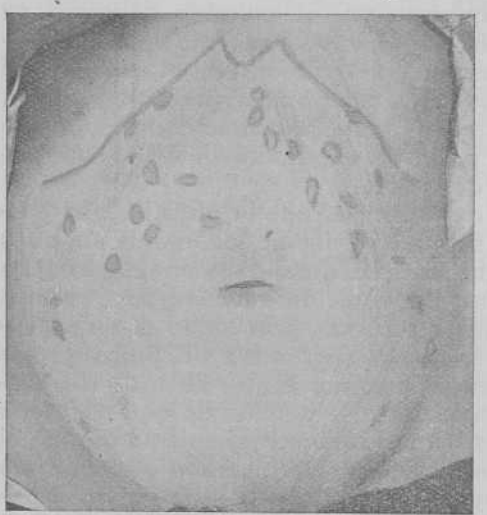


Fig. 58

Lipomatosis nodular simétrica de la pared abdominal. Las manchas corresponden al tamaño, forma y localización de los nódulos lipomatosos.

Se admite que en las diferentes formas de obesidad endógena se trata de una anomalía de los cambios nutritivos, de un retardo de la nutrición, relacionado con el decremento de la potencia desintegradora del protoplasma. En la génesis de la obesidad constitucional desempeñan papel de primer orden las alteraciones de determinadas glándulas vasculares-sanguíneas. La tendencia al engordamiento se observa con suma frecuencia después de la regresión fisiológica de las glándulas genitales, en la época de la menopausia, y después de la extirpación quirúrgica de los ovarios y de los testículos. Conocemos asimismo una forma tireógena de obesidad, dependiente de la insuficiencia funcional del tiroides, y además, otra forma de origen hipofisario, que se conoce con el nombre de síndrome adiposo-genital de Fröhlich. La llamada enfermedad de Dercum o adiposidad dolorosa, está caracterizada por sobrecarga grasienta más o menos

acentuada y por la gran sensibilidad a la presión de las masas adiposas subcutáneas.

A propósito de la enfermedad de Dercum, se distingue una forma difusa y una forma nodular, caracterizada por la presencia de nódulos grasientos de consistencia blanda y elástica en diferentes territorios del cuerpo, pero, sobre todo, en el tronco y en los segmentos proximales de los miembros; sin embargo, debe hacerse notar que en todos los casos de adipositas dolorosa existe un grado mayor o menor de obesidad (Klienemberger). En la lipomatosis difusa dolorosa universal se trata de una sobrecarga grasienta que no se diferencia de la obesidad pura más que por la existencia de fenómenos dolorosos, y el diagnóstico de la enfermedad se funda sobre la demostración de los dos síntomas fundamentales dichos (Hirchsfeld). La adiposidad dolorosa se ha considerado como una forma de distiroidismo (Dercum), y también como un proceso de origen pluriglandular. Las alteraciones secretoras del ovario figurarían en la génesis del proceso (Kloninger, Berkovistsch). Algunos autores se inclinan a considerar la lipomatosis dolorosa como un síndrome nervioso ligado a la obesidad (Feré), o como una trofoneurosis (Strübing). Las manifestaciones dolorosas de la enfermedad están relacionadas probablemente con procesos neuríticos de los filetes nerviosos subcutáneos.

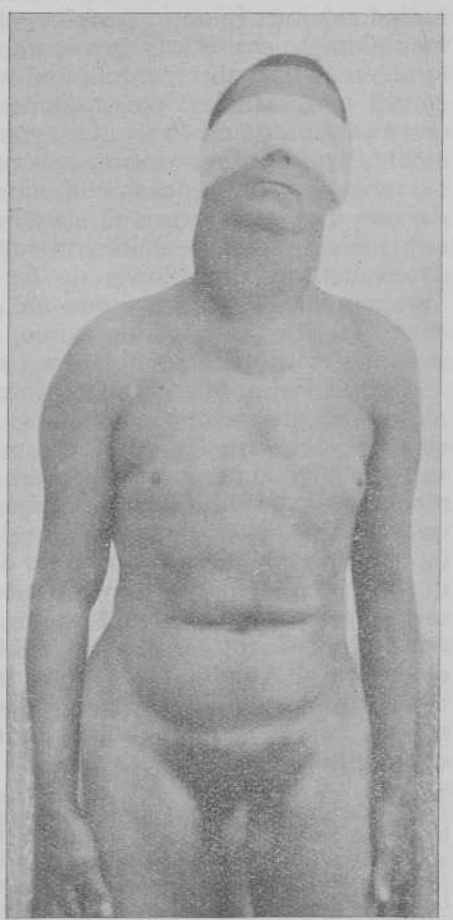


Fig. 59

Lipomas múltiples difusos, sobre todo en cuello y vientre. (Observación del Prof. C. Martínez).

Ciertas formas de lipomatosis, p. ej., la lipomatosis simétrica, encajan en el grupo de las lipodistrofias de origen nervioso, dependientes de trastornos de la inervación encargada de regular el movimiento nutritivo de las células. Según Lyon, existirían múltiples formas de tránsito entre las diferentes variedades de obesidad y de lipomatosis, y según G. E. Price cabría distinguir los siguientes tipos: 1. Adipositas dolorosa. 2. Obesidad. 3. Lipomatosis nodular circunscrita. 4. Lipomatosis difusa simétrica. 5. Edema neuropático, pseudoedema. 6. Adipositas cerebralis. En opinión de Aievoli, los lipomas, considerados generalmente como formaciones tumorales, no podrían considerarse desde el punto de vista embriogenético como verdaderos tumores, sino como distrofias afines de otras formas de lipomatosis.

No es aventurado sospechar que algunas formas de obesidad que se desarrollan en el curso o poco después de haber padecido ciertas infecciones y en determinadas intoxicaciones crónicas, sean también de origen endocrino. En ocasiones se desenvuelve el cuadro

de la adiposidad después de haber padecido la fiebre tifoidea, la grippe, etc., adoptando aquélla la forma del síndrome adiposo-genital de Fröhlich (síndrome hipofisario adiposo-genital post-infeccioso de Massalongo y Piazza). Con la inyección de diferentes bacterias o de toxina diftérica, y lo mismo con la administración de diferentes venenos (plomo, arsénico, alcohol), se logra provocar experimentalmente sobrecarga grasienta en los animales; y por otra parte, también se descubren en el hombre formas de adiposidad en relación causal con variadas intoxicaciones crónicas, p. ej., con las intoxicaciones saturnina e hidrargírica, y sobre todo, con el envenenamiento alcohólico. Como nosotros sabemos actualmente que los venenos bacterianos y otras noxas determinan lesiones de los aparatos glandulares que constituyen el sistema endocrino, cabe admitir que las influencias etiológicas últimamente señaladas provocan la obesidad determinando alteraciones de las glándulas vasculares-sanguíneas. Tampoco hay que olvidar que en algunas ocasiones se asocian diferentes factores adipógenos, y que, en este sentido, pueden combinarse el factor constitucional interno y las influencias exógenas.

Según Falta, buen número de casos de obesidad estarían relacionados con alteraciones pancreáticas. La obesidad pancreatógena se explica en vista de un aumento de la secreción de insulina, a causa de lo cual aumentaría la apetencia para los alimentos, particularmente para los hidratos de carbono. Es sabido, en efecto, el buen éxito de la cura insulínica en el tratamiento de la delgadez y de ciertos estados de desnutrición; pero de este hecho no podemos deducir que el hiperinsulinismo conduzca a la obesidad, pues es notorio que existen casos de tumores del aparato insular con hipoglucemia, y por tanto, con hiperinsulinización del organismo, sin que se desarrolle el cuadro de la obesidad; y de otra parte, es sabido con cuanta frecuencia se asocian la obesidad y la diabetes en un mismo sujeto, siendo así que en tales casos existe una depresión funcional del aparato insular-pancreático.

No hay ninguna prueba directa de que la obesidad que a veces se observa en los anémicos y cloróticos y en los sujetos afectos de ciertas enfermedades del aparato respiratorio (enfisema, esclerosis pulmonar), esté bajo la directa dependencia del déficit gaseoso de los tejidos, con lo cual sufrirían un retardo los cambios nutritivos. Es más probable que intervengan en estos casos disturbios de las glándulas de secreción interna. Con la sobrecarga grasienta que se observa en algunos casos contrasta el mal estado general del sujeto. En algunos anémicos, y sobre todo en las muchachas cloróticas, se demuestra con bastante frecuencia un estado de adiposidad moderada. Tampoco es infrecuente observar tuberculosos obesos, desarrollándose la obesidad en el curso de la infección, sin que pueda excluirse, en su génesis, la acción de los venenos bacterianos tuberculosos. Por lo demás, con relativa frecuencia se observa que, a pesar del engordamiento, las lesiones pulmonares siguen avanzando (tuberculosos grasos, «phtisiques gras», de los autores franceses).

Según Löwy y Richter, en los perros castrados se demuestra retardo de los procesos nutritivos, que se traduce por disminución de los cambios gaseosos, que aumentan de nuevo cuando a los animales operados se les administra extracto de glándulas genitales. La castración quirúrgica en la mujer no disminuiría las oxidaciones

intraorgánicas (L. Zuntz). En el hipopituitarismo experimental provocado extirpando la hipófisis, se ha demostrado disminución de los cambios respiratorios (Aschner), y lo mismo en el hipopituitarismo espontáneo del hombre (Falta). Por lo demás, las investigaciones realizadas acerca de los cambios gaseosos en los obesos, no han conducido a resultados uniformes. Admiten algunos autores que los individuos con adipositas universalis consumen menos oxígeno que el sujeto normal (Magnus-Lévy, Ramond y Flandrin); pero Jaquet y Svenson sostienen que el cambio respiratorio de los obesos oscila dentro de límites normales, o que se encuentra ligeramente disminuído cuando se hace la exploración estando el enfermo en ayunas, al paso que aumenta de manera insignificante durante los períodos digestivos, por oposición a lo que ocurre en el hombre sano. Según esto, los obesos presentarían retardo nutritivo durante la fase digestiva, pero no fuera de ella, lo que debería de interpretarse como una disposición del organismo al ahorro de materiales combustibles. En un caso de adiposidad dolorosa consecutiva a una doble ovariectomía, ha podido demostrar Umber retardo evidente de las mutaciones materiales.

Es verosímil que los individuos obesos se comporten de diferente manera por lo que respecta al estado de su recambio gaseoso. En la obesidad exógena pura no se descubre ninguna alteración en este sentido, pero sí se descubre en las formas de obesidad endógena, en las que los sujetos engordan a pesar de no haber aporte excesivo de alimentos. Por tanto, la diferencia que hay entre ambos tipos de obesidad, por lo que respecta al estado de los cambios nutritivos, estriba en que en la obesidad exógena se mantienen las mutaciones nutritivas dentro de límites normales, apareciendo el acúmulo de grasa como consecuencia de un aporte demasiado grande de energía; al paso que en la adiposidad constitucional se trata realmente de una consecuencia de la depresión de la energía protoplasmática, de una disminución del recambio.

Sabemos, no obstante, que la disminución del recambio no conduce obligatoriamente a la obesidad. En la caquexia hipofisaria tipo Simmonds, en la enfermedad adissoniana y en caso de lesiones del cerebro intermedio no se produce acúmulo de grasa, sino, por el contrario, enflaquecimiento, a pesar de estar rebajado el metabolismo de fondo. Conforme hace notar J. Bauer, la disminución del metabolismo encontrada en cierta categoría de obesos no es causa de la obesidad, sino consecuencia de ella. Otro tanto cabe decir de la disminución de la acción dinámico-específica de los alimentos (véase antes). Además, si ahora se piensa cuán variable es la repartición de grasa en los diferentes segmentos del cuerpo (casos de obesidad parcial, de lipodistrofia progresiva; especial repartición de la grasa en la distrofia adiposo-genital), salta a la vista la imposibilidad de considerar la obesidad como una alteración del balance nutritivo. Al parecer, lo esencial sería una alteración del tejido adipógeno, actuando el resto de los factores mencionados hasta ahora (alimentación, incretopatías, etc.) como meros factores disponentes.

En la **degeneración grasienta** del hígado observada en la into-

xicación fosfórica aguda, las grasas depositadas en la víscera no se forman in situ, sino que proceden del panículo adiposo, de donde emigran (Rosenfeld). La prueba de que la grasa hepática procede de las reservas grasientas contenidas en los depósitos adiposos del animal, la tenemos en el hecho de que en los animales alimentados con grasas extrañas —aceite de lino (Lebedeff), aceite de coco, sebo de carnero (Rosenfeld), grasa yodada (Wells)— y cuyo panículo adiposo contiene los materiales en cuestión, se demuestra que las grasas contenidas en el hígado tienen la misma composición que las almacenadas en el panículo subcutáneo. Por otra parte, en los animales que han perdido sus reservas grasientas a causa de un ayuno suficientemente prolongado, no se presenta degeneración grasa del hígado (Rosenfeld); un hecho análogo se ha observado también en el hombre (Lebedeff). En lo tocante a la degeneración grasienta que se presenta en otros órganos (riñón, pulmón, etc.), no puede invocarse el transporte de grasa, puesto que no aumenta la provisión de grasa en estos órganos, sino que depende de la liberación de las grasas que se encuentran normalmente combinadas y que se hacen visibles en estas condiciones al examen microscópico. En la intoxicación fosfórica aguda, la grasa que se encuentra en el hígado proviene de la «grasa depositada», al paso que los materiales grasientos de otros órganos provienen de la grasa larvada contenida en las propias células. La distinción entre «grasa de los depósitos» y «grasa celular» ha sido señalada por Abderhalden y Brahm. Seguramente, una parte de la grasa celular se encuentra formando combinaciones del tipo de los lipopéptidos.

Como **esteatonecrosis** se define un proceso de necrosis del tejido pancreático y del tejido grasiento de diferentes partes del cuerpo, proceso relacionado con la acción de los fermentos pancreáticos que difunden fuera de la glándula. Los focos de necrosis grasa se encuentran no sólo en el páncreas mismo, sino también en el mesenterio, en el epíplon, en el mediastino, en el tejido retroperitoneal y, en algunos casos, hasta en el tejido celular subcutáneo del abdomen y de las extremidades (Krüger, Seidel). En los focos necróticos aparecen las células repletas de agujas de ácidos grasos y de jabones cálcicos. La necrosis grasa se atribuye a la acción de la esteapsina o lipasa pancreática (Langerhans, Böhm), cuya presencia demostró Flexner en los focos necróticos, por más que no se pueda negar la intervención del fermento tríptico en la necrogénesis. En tanto algunos investigadores sostienen que la esteatonecrosis se produce por la acción del jugo pancreático que difunde fuera de la glándula (Opie) sobre los tejidos, otros autores admiten que no se trata solamente de una acción de contacto del jugo pancreático vertido fuera de la glándula y difundido a territorios más o menos distantes, sino que intervienen, además, embolias constituídas por células pancreáticas que son arrastradas por vía sanguínea a territorios distantes. Particularmente parece intervenir este factor en la producción de los focos necróticos que a veces aparecen en las extremidades, hasta cuyo nivel es difícil que llegue por difusión el jugo pancreático elaborado por la glándula. La prueba de que interviene un tal mecanismo en la producción de

los focos de necrosis grasa, la han dado Böhm y Eppinger, al demostrar que en los focos necróticos se encuentran embolias de células pancreáticas, y que la inyección endovascular de tejido pancreático finamente dividido conduce a la aparición de típicos focos de esteatonecrosis.

En la infiltración grasienta propiamente dicha, la grasa incluida en las células procede de los depósitos de reserva, al paso que en la degeneración grasienta se forma in situ, a expensas de la «grasa larvada» contenida en las células. La separación de la grasa de sus combinaciones albuminoideas, se debe a un proceso de autolisis. Al movilizarse la grasa de reserva, aumenta la cantidad de grasa contenida en la sangre. En la sangre normal extraída en ayunas, la cantidad de grasas neutras oscila entre 1-2 por 1.000, y la de fosfátidos y colesterina, entre 2-3 por 1.000. Una **hiperlipemia** fisiológica se observa algún tiempo después de ingerir una alimentación rica en grasas (lipemia digestiva), y en condiciones patológicas se observa sobrecarga grasienta de la sangre en la intoxicación fosfórica aguda, en la atrofia aguda amarilla del hígado, en el alcoholismo, en la acidosis diabética y en la ictericia grave. Particularmente en las formas graves de diabetes se ha encontrado hasta 20 por 1.000 de grasa (Neisser y Derlin), y también se ha demostrado incremento de grasa en la diabetes pancreática experimental y en la nefrosis lipoídica. Se admite generalmente que la grasa contenida en la sangre procede de la movilización de las reservas adiposas depuestas en los tejidos (lipemia endógena); pero, en algunos casos, no puede excluirse que se trate, a lo menos en parte, de lipemia alimenticia. El aumento de grasa en la sangre coincide casi siempre con aumento de lipoides.

Los disturbios del cambio material de los fosfátidos y de los cerebrósidos, nos son desconocidos casi en absoluto; en cambio, son mucho mejor conocidas las alteraciones del recambio de la **colesterina**, asunto que vamos a tratar a continuación.

La cifra media de colesterina contenida en el suero es de 1,822 por 1.000 (Klinkert), o mejor, 1,4—1,8 °/oo (Obakewitsch), y la relación entre la colesterina libre y los ésteres de colesterol es de 30 por 100, según Steep. Se demuestra incremento de colesterina en el suero, es decir, colesteremia, en los siguientes casos:

1. Cuando hay sobreproducción de colesterina, o bien cuando se administran alimentos ricos en esta substancia (colesteremia alimenticia; Pribram), o cuando se da a los animales colesterina pura (Wacker y Hueck).

2. Cuando sobreviene retención de colesterina, a causa de un defecto de eliminación de la misma por los emunctorios, principalmente por el hígado (también se eliminan por el riñón pequeñas cantidades de colesterina). Como el ácido colálico que entra en la composición de los ácidos biliares se forma a expensas de la colesterina, también sobrevendrá colesteremia siempre que esté disminuida esta transformación, pero a condición de que este factor no esté compensado por un aumento de eliminación de colesterina en substancia.

3. En todas aquellas circunstancias en que se moviliza la colesterina depositada en los órganos de reserva, órganos que están representados principalmente por las cápsulas suprarrenales, por el ovario y por el tejido adiposo-glandular de Cramer.

Hay colesteremia: durante el embarazo (Bacmeister y Havers), en la nefritis crónica, particularmente en los casos complicados con retinitis albuminúrica (Port, Pribram), en la hemoglobinuria paroxística (Pribram), en la diabetes (Klinkert, Fraenkel, Grigaut), en el xantelasma (Apert), en la litiasis biliar (Chauffard,

Laroche y Grigaut), en la arterioesclerosis (Bacmeister), en la ictericia por retención, etc. Según Secchi, la colesteremia de los ictéricos retencionistas no es consecuencia obligada de la colemia, sino que estaría relacionada con un disturbio del cambio material. También hay hipercolesteremia al principio de la convalecencia de las enfermedades infecciosas.

Hay, por el contrario, hipocolesteremia: en el período febril de las infecciones, en la ictericia hemolítica y en las anemias intensas (Obakewitsch), en la tuberculosis (Bacmeister), en los tumores malignos (Henes), etc. Recientemente ha observado Barberio un caso de colesterinuria duradera en un sujeto afecto de cólicos renales. La colesteriesteruria observada en algunas enfermedades del riñón, que se caracteriza por la eliminación de lipoides birrefringentes formados por ésteres de la colesterina, debe de considerarse como una manifestación de la colesteatosis general (Lawrinowitch).

Se ha considerado la zona cortical de las cápsulas suprarrenales como un órgano productor de colesterina (Chauffard), pero parece que debe de considerarse más bien como un órgano intermedio para el metabolismo de aquella substancia (Landau, Mac Nee). Wacker y Hueck han encontrado aumentada la cantidad de colesterina del suero precisamente en aquellas enfermedades en que está aumentado el contenido en colesterina y en ésteres colestéricos de las suprarrenales (arterioesclerosis, preñez, diabetes, enfermedades renales), y a la inversa, han hallado hipocolesteremia coincidiendo con disminución de aquellos cuerpos en las cápsulas (cáncer, tuberculosis, infecciones agudas).

W. Cramer propone designar con el nombre de «glándula lipoide» o «glándula de colesterina» el conjunto del tejido adiposo-glandular que se encuentra en los animales y en el hombre y que se diferencia del tejido adiposo común por ciertos caracteres biológicos e histogenéticos. Este tejido adipoglandular, muy vascularizado, se halla muy difundido, encontrándose en la región escapular, en donde forma la «glándula interescapular» de Bonnot, en el cuello, en la axila, a lo largo de la aorta torácica, en la vecindad del riñón, etc.; deriva histogenéticamente de la llamada formación adiposa primaria, al contrario del tejido grasiento común, que deriva de otras células conjuntivas, cuyo conjunto constituye la formación adiposa secundaria de Hammar; y es funcionalmente distinto del tejido adiposo común. Desde el punto de vista químico, este tejido es muy rico en compuestos de colesterina y en otros lipoides, y está, a lo que parece, en relación funcional con la corteza de las cápsulas suprarrenales.

Entre los estados relacionados con un proceso de colesteatosis, figuran: el xantelasma, caracterizado por la aparición de depósitos planos o tuberosos de colesterina en el tegumento cutáneo, de preferencia a nivel del párpado superior y en el labio superior, en donde aparece como manchas blanco-amarillentas (Finck); y la retinitis albuminúrica, con infiltración colesterínica de los elementos retinianos, por más que, según Ginsberg, la colesteatosis de la retina no es característica de la retinitis albuminúrica, puesto que también se descubre en otros estados, v. gr., en la anemia perniciosa. En la arterioesclerosis y en el ateroma se trata asimismo, por lo menos en parte, de un proceso de colesteatosis, como lo demuestra el hecho de que se produzcan lesiones ateromatosas en conejos a los que se administra colesterina libre (Wacker y Hueck, Anitschkow) o alimentos ricos en colesterina, tales como sesos o yema de huevo (Anitschkow, Wesselkin); y como lo prueba también el hecho de que la aorta ateromatosa contenga mucha mayor cantidad de colesterina que el tejido vascular normal (1,4—1,8, contra 0,15 por 100; Windaus). Los lipoides birrefringentes encontrados en la íntima de la aorta, que se consideran físicamente como esfero-cristales líquidos, están constituídos por ésteres de la colesterina, y en parte, por jabones

cálcicos. Según las observaciones de Cantieri, en la arterioesclerosis no puede demostrarse una relación constante, fija, entre el grado de hipertensión y la cantidad de colesterina existente en la sangre.

Se ha observado colesteatosis visceral en animales a los que se administraban durante algún tiempo colesterina libre o alimentos ricos en colesterina. Tanto en el hígado como en el bazo de conejos alimentados con yema de huevo, observó Wesselkin infiltración colesterínica de estos órganos, y lo mismo observó Chalatow en conejos alimentados con sesos (colesteatosis hepática). Con la administración de soluciones oleosas de colesterina se observa infiltración del parénquima hepático por lipoides birrefringentes, y también se descubren infiltraciones de este carácter en el bazo y en la aorta (Anitschkow y Chalatow). Yo he publicado un caso que califiqué como colesteatosis hepática y tegumentaria (xantelasma palpebral, xantomas múltiples, infarto hepático, colelitiasis) en un sujeto que durante varios años consecutivos venía consumiendo diariamente grandes cantidades de sesos (!).

Por lo que respecta a la formación de los cálculos biliares, asunto que se tratará extensamente en el segundo volumen de esta obra, es indudable que está en relación con perturbaciones en el recambio de la colesterina (Aschoff). Según Chauffard, desempeña importantísimo papel en este sentido la sobrecarga colesterínica de la sangre, la colesteremia.

En la inanición, y lo mismo en muchas infecciones e intoxicaciones, el hígado contiene mayor provisión de lecitinas (Balthazard), lo que depende verosímilmente de que la lecitina de los leucocitos destruídos a nivel del bazo es arrastrada al hígado. En casos de quiluria se ha encontrado algo de lecitina en la orina, y, según Peritz, se encuentran grandes cantidades de lecitina en las heces de los enfermos de tabes dorsal. En un caso de nefritis subaguda, los lipoides sanguíneos, cuya cantidad era superior a la normal, estaban constituídos sobre todo por lécitiglobulinas (Friedrich).

No está resuelto todavía cuál es el destino de la colina procedente de la escisión de la lecitina. V. Hösslin, que ha estudiado la cuestión por vía experimental, sostiene que la colina se transforma profundamente en el organismo, oxidándose los grupos metilo, que se transforman en ácido fórmico, y oxidándose el resto de la molécula, dando $CO_2$ y $H_2O$. Según Satta, parece que la metiloxietilamina resultante de la demetilación de la colina, se transforma en alcohol metílico y colamina, la cual podría ser utilizada para formar glicocola (Satta).

En lo tocante a la significación de los lipoides en la alimentación, Steep ha observado que los ratones alimentados con productos libres de toda substancia grasa por extracción alcohólico-etérea, sucumben; y que la adición de grasas neutras, de lecitina, de colesterina o de manteca al alimento así preparado, no libra de la muerte a los animales. En vista de esto, debe concluirse que la falta de determinados lipoides es indispensable para la vida. A este propósito, recuérdese lo que se dijo al estudiar las avitaminosis.

Al estudiar la Patología del sistema retículo-endotelial aludiremos a una particular alteración del metabolismo de los lípidos, caracterizada por el almacenamiento de materiales lipoides en las células reticulares del bazo. En la **nefrosis lipoídica**, que estudiaremos aquí, se trata de un proceso de patogenia incierta, caracterizado por hiperlipoidemia, disminución de las albúminas plasmáticas, infiltración colesterínica de las células de los tubos contorneados del riñón, presencia de lipoides birrefringentes en la orina (ya como

cuerpos libres o como inclusiones celulares) y albuminuria. El suero sanguíneo de los enfermos tiene marcado aspecto lactescente, debido al aumento de colesterina, de lecitina y de grasas neutras; la cantidad total de lípidos puede alcanzar hasta 50 y más gr. por litro, y la cantidad de colesterina, que asciende a 2 ó 3 gr. en la generalidad de los casos, puede llegar excepcionalmente a 15-20 gr. por litro!!

Se descubre también hipoalbuminosis global y, además, descenso del cociente

$$\frac{\text{Albúmina}}{\text{Globulina}},$$

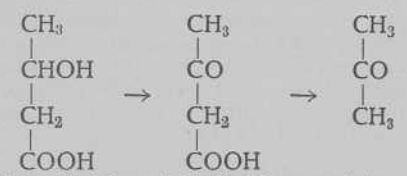
cuyo valor oscila normalmente entre 1,6-2, según Epstein; encontrándose en la nefrosis lipoídica valores por debajo de la unidad, hasta de 0,3. En la orina se encuentra albúmina, por lo común en gran cantidad, algunas células renales, leucocitos y corpúsculos de lipoides birrefringentes, ya sueltos, ya incluídos en células de procedencia renal. Clínicamente, hay edema generalizado y, ocasionalmente, derrames cavitarios.

En lo tocante a la esencia de la nefrosis lipoídica, sostiene Munk que se trata de una alteración del estado físico-químico de los lipoides del cuerpo, con infiltración lipoide secundaria del riñón. Steep admite, en cambio, que la lesión renal representa el fenómeno primario, y que el aumento de lipoides en la sangre sería debido al paso de los lipoides renales al torrente circulatorio. Por lo que respecta a la albuminuria, piensa Epstein que se debe a una modificación de las albúminas plasmáticas, que se tornan inasimilables y que son expulsadas como materiales extraños a nivel del riñón.

---

## Los compuestos acetónicos. La acetonuria patológica

En el grupo «fisiológico» de los compuestos acetónicos se incluyen la acetona, el ácido diacético (ácido β-cetobutírico) y el ácido β-oxibutírico (Geelmuyden). Se admite que este último cuerpo es un producto intermedio del cambio material procedente de la destrucción de los ácidos grasos. Las relaciones entre los tres cuerpos mencionados se comprenden con sólo examinar las fórmulas siguientes:




La degradación de los ácidos grasos con número par de átomos de carbono se realiza experimentando una oxidación en el eslabón β, y amputándose los dos eslabones terminales (Knoop); por ejemplo:

| | |
|---|---|
| $CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—CH^2—COOH$ | Acido caproico. |
| $CH_3—CH_2—CH_2—CHOH$ ⋮ $—CH_2—COOH$ | Acido β-oxicaproico. |
| $CH_3—CH_2—CH_2—COOH$ | Acido butírico. |
| $CH_3—CHOH—CH_2—COOH$ | Acido β-oxibutírico. |

Por lo que respecta a las transformaciones del ácido β-oxibutírico, cabe admitir uno de estos dos casos: o que se transforma en ácido diacético, y éste, a su vez, en acetona; o que se degrada produciendo ácido acético, según se expresa a continuación:

$$CH_3—CHOH—CH_2—COOH$$
Acido β-oxibutírico

$$CH_3—CO—CH_2—COOH \qquad CH_3—COOH$$
Acido diacético. Acido acético.

$$CH_3—CO—CH_3 \qquad H—COOH$$
Acetona. Acido fórmico.

$$CO_2 \text{ y } H_2O$$

Se admite generalmente que el ácido β-oxibutírico es la substancia madre a partir de la que se origina, por oxidación, el ácido diacético; pero los trabajos de L. Blum han demostrado que el organismo sano no desdobla el ácido β-oxibutírico, y que éste se forma por reducción a expensas del ácido diacético:

$$CH_3—CO—CH_2—COOH + H_2 = CH_3—CHOH—CH_2—COOH$$

La formación de ácido β-oxibutírico a expensas del ácido diacético ha sido confirmada por Dakin, Neubauer, Friedmann y Maase. Por otra parte, las investigaciones de Embden demuestran que el hígado superviviente es capaz de transformar el ácido β-oxibutírico en ácido diacético; además, se ha observado que la administración de oxibutirato sódico o de ácido butírico a perros depancreatizados, va seguida de aumento de la eliminación de ácido diacético.

Entran en la categoría de substancias cetoplásticas o formadoras de compuestos acetónicos:

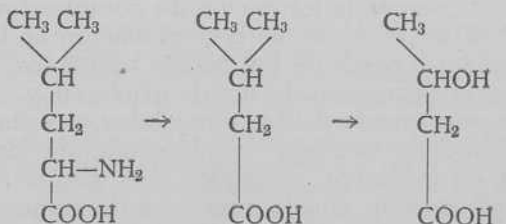
1. Los ácidos grasos saturados procedentes de las grasas neutras y de los amino-ácidos, pero a condición de que contengan un número par de átomos de carbono (esteárico (18), palmítico (16), caproico (6), butírico (4), etc.); en cambio, no son cetógenos los ácidos grasos en cuya molécula entra un número impar de átomos de carbono, por ejemplo, el ácido valeriánico (C=5).

| | |
|---|---|
| $CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—COOH$ | Acido valeriánico. |
| $CH_3—CH_2—CHOH—CH_2—COOH$ | Acido β-oxivaleriánico. |
| $CH_3—CH_2—COOH$ | Acido propiónico. |
| $CH_2OH—CH_2—COOH$ | Acido oxipropiónico. |

2. También están dotados de poder cetoplástico los ácidos grasos no saturados que contienen un número par de átomos de carbono. El ácido crotónico se transforma en ácido β-oxibutírico (Friedmann, Dakin, Blum):

$$CH_3—CH=CH—COOH + H_2O = CH_3—CHOH—CH_2—COOH$$

3. Poseen también función cetoplástica ciertos ácidos grasos con cadenas laterales y ramificadas, v. gr., el ácido isovaleriánico, que deriva de la leucina, un ácido aminado:



Leucina. Acido isovaleriánico. Acido β-oxibutírico.

4. Ciertos ácidos α-hidroxílicos pueden producir también compuestos acetónicos, p. ej., el ácido α-oxibutírico:

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}COOH \rightarrow CH_3\text{-}CH{=}CH\text{-}COOH \rightarrow CH_3\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}COOH$$

Acido α-oxibutírico — Acido crotónico — Acido β-oxibutírico

5. Son también cetógenos ciertos ácidos aminados de la serie aromática, v. gr., la tirosina y la fenilalanina (Baer y Blum) y el ácido homogentisínico, un producto intermedio del cambio material (Embden).

6. Parece ser que también los cuerpos acetónicos pueden formarse sintéticamente en el organismo a partir del aldehido acético ($CH_3$—COH). Friedmann ha visto que haciendo circular sangre con aldol a través de un hígado superviviente, se formaba ácido diacético; en este caso, dos moléculas de aldehido forman aldol, que se transforma en ácido β-oxibutírico por oxidación:

$$CH_3—CHOH—CH_2—COH \text{ (aldol)} \rightarrow CH_3—CHOH—CH_2—COOH$$

Ya en condiciones normales se eliminan con la orina pequeñas cantidades de acetona (10 a 30 mgr. por día, término medio), la cual puede aumentar en diferentes condiciones patológicas; al mismo tiempo que el aumento de acetona se comprueba en algunos casos la existencia de ácido diacético, o la de éste y de ácido β-oxibutírico. Asimismo, en la sangre normal se descubren pequeñas cantidades de acetona y ácidos cetónicos (en conjunto, unos 5,5 miligramos por 100 c. c. de sangre); pero se encuentran cantidades mucho más crecidas de estas substancias en diferentes estados patológicos, sobre todo, en el coma diabético (Marriot).

Se observa **acetonuria** en el curso de las fiebres eruptivas y de otros estados febriles (v. Jacks, Senator), en el cáncer (v. Jacks), en la intoxicación fosfórica, después de la anestesia (Ashby, Forsyth), en la difteria y en otras afecciones agudas de la garganta (Reiche), en ciertos disturbios digestivos (v. Jacks, Litten, Lorenz), especialmente en los llamados vómitos cíclicos de la infancia; en la abstinencia completa (Müller, Munck), y también en el simple ayuno hidrocarbonado, cuando se excluyen de la dieta estos alimentos (Rosenfeld, Hirschfeld). Como la acetonuria del ayuno hidrocarbonado desaparece cuando se añade a la dieta una ración de 60-70 gr. de hidratos de carbono, de aquí se ha sacado la conclusión de que los carbohidratos están dotados de propiedades anticetoplásticas muy marcadas. Aparte los hidratos de carbono que entran a formar parte de la alimentación habitual, también gozan de poder anticetógeno otros muchos cuerpos, entre ellos, la inulina, el ácido glucónico, la xilosa, el ácido glutámico, la glicerina y el alcohol.

Ignoramos por el momento el mecanismo en virtud del cual los hidratos de carbono coercen la formación de compuestos acetónicos. Si se considera que en el curso de la degradación de las albúminas corporales se originan, a partir de los ácidos aminados, amoníaco, (que se utiliza para la formación de urea), glucosa y compuestos acetónicos, que son transformados y oxidados, resulta que cuando se priva al organismo de su mejor combustible, de los hidratos de carbono, entonces se le fuerza a asegurar sus gastos energéticos a expensas de las albúminas, con lo cual debe de aumentar el trabajo químico oxidante; en estas condiciones el organismo utiliza toda la energía disponible para la formación y utilización de la glucosa a expensas de los aminoácidos (pobres en oxígeno), lo que requiere una

oxidación muy enérgica, disminuyendo, por consiguiente, la oxidación de los compuestos acetónicos (Delaunay).

Es en las formas graves de diabetes en las que se observa con suma frecuencia acetonuria intensa y duradera. La mayoría de los autores participan de la opinión clásica establecida por Stadelmann y Naunyn, de que los compuestos acetónicos son los verdaderos agentes del **coma diabético**, el cual se define como una intoxicación ácida, como un estado de **acidosis** (coma acetónico). Desde luego, es indudable que en muchos casos de coma diabético se logra demostrar crecidas cantidades de compuestos acetónicos en la orina (Magnus-Lévy, Blum, Wolpe) y en los tejidos (Geelmuyden); pero, a la verdad, no contamos con argumentos de tal solidez que autoricen a considerar los cuerpos acetónicos como las noxas productoras del coma diabético, ni siquiera en aquellos casos en que es intensa la formación de tales substancias.

No es raro encontrar cifras de 50 gr. de ácido β-oxibutírico por día, y aún mucho más altas, y cifras también elevadas de ácido diacético. Por otra parte, los análisis practicados por Magnus-Lévy y por Geelmuyden acerca del contenido de la sangre y de las vísceras en compuestos acetónicos, han demostrado la enorme cantidad de ácidos que pueden quedar retenidos en el organismo. Por 1.000 partes de sangre se han encontrado 2,20 gr. de ácido β-oxibutírico (Magnus-Lévy), y 1,70 °/₀₀ en los músculos; en el hígado de un sujeto muerto de coma diabético encontró Geelmuyden 4,40 gr. de ácido β-oxibutírico, y 0,262 de acetona; y en los músculos, 1,76 y 0,538 °/₀₀, respectivamente. Puede calcularse que en estos casos la retención de compuestos acetónicos era muy superior a 100 gr. En armonía con esto, se observa que para lograr hacer alcalina la reacción de la orina se precisa administrar a los enfermos grandes cantidades de bicarbonato sódico, 60, 80, 100 y más gramos por día. En cierto modo, nosotros podemos formar juicio acerca del grado de acidosis en vista de la cantidad de bicarbonato sódico que precisamos administrar para tornar alcalina la orina (Sellards, Blum). En condiciones normales, basta la ingestión de 5 a 10 gr. de bicarbonato sódico para que la orina tenga reacción alcalina; pero en caso de acidosis se precisa administrar grandes dosis de bicarbonato para alcanzar este resultado.

A la verdad, los compuestos acetónicos son relativamente poco tóxicos y se precisarían dosis enormes (200 o 300 gramos de ácido β-oxibutírico) para provocar la muerte, cantidades que sólo se observan en raros casos de coma. Las investigaciones experimentales de Marx han conducido a este autor a sentar la afirmación de que el coma diabético es debido a la acción tóxica del ácido butírico; pero no parece racional admitir este punto de vista si se considera que las substancias ácidas del período de acidosis están representadas, sobre todo, por los ácidos diacético y β-oxibutírico, ocupando otros ácidos (láctico, butírico, fórmico) un lugar muy secundario. Tampoco cuenta con partidarios la hipótesis formulada por Sternberg, según la cual el agente comatógeno estaría representado por el ácido β-aminobutírico ($CH_3—CH.NH_2—CH_2—COOH$), del que derivaría el ácido β-oxibutírico.

Como también se han observado casos de coma sin cifras altas de compuestos acetónicos en la orina, y hasta sin eliminación de ácido β-oxibutírico (Leva, Rumpf, Münzer y Strasser), cabe suponer la existencia de un coma diabético sine acidosis, distinto, por lo tanto, del coma ácido observado comúnmente. Por otra parte, debe hacerse notar la existencia de estados comatosos que ofrecen un cuadro sintomático muy parecido al del verdadero coma disneico del diabético (coma diabético sine diabetes), como ocurre a veces en ciertas afecciones, en la uremia y en la anemia perniciosa (Senator). El coma dispéptico (Litten) y el coma carcinomatosum, atribuído por v. Jacks a una intoxicación por el ácido diacético, figuran también en este grupo.

Roque, Devic y Hougounecq han visto que el suero sanguíneo de un diabético comatoso continúa siendo más tóxico que el de un sujeto normal aún después de la adición de la cantidad precisa de bicarbonato sódico para retrotraerlo a la al-

calinidad normal. Además, la escasa eficacia del tratamiento alcalino en el coma diabético, por oposición a lo que se observa en la intoxicación experimental con ácidos minerales, depone en contra de la teoría clásica acerca de la patogenia del coma diabético.

Como el diabético está realmente sometido a «ayuno hidrocarbonado», por la razón de que no es capaz de utilizar la glucosa ingerida bajo una u otra forma; y como, según lo dicho, basta el simple ayuno hidrocarbonado para provocar acetonuria en el individuo sano, de ahí que se haya considerado la acetonuria diabética como efecto del ayuno hidrocarbonado. La experiencia demuestra, en verdad, que muchos diabéticos eliminan menor cantidad de compuestos acetónicos cuando se les somete a una dieta preponderadamente hidrocarbonada, que no cuando se les prescribe un régimen severo compuesto de carne y grasa; sin embargo, este resultado está lejos de ser constante. El hecho de que algunos diabéticos presenten intensa acetonuria a pesar de quemar 70 u 80 gr. del azúcar contenido en su ración alimenticia (v. Noorden y otros), ración suficiente para coercer la acetonuria del ayuno hidrocarbonado en el sujeto sano; y además, el hecho de que en ciertos casos aumente la acetonuria con la ingestión de hidratos de carbono, y disminuya, por el contrario, con la supresión de estos alimentos (v. Jaksch), demuestran por lo pronto que no podemos dar por hoy una explicación satisfactoria acerca del mecanismo de la acetonuria diabética. De todos modos, debe hacerse notar que al paso que en la acetonuria del ayuno se mantiene dentro de límites normales la concentración del azúcar de la sangre, en la acetonuria diabética se demuestra aumento del contenido de azúcar, pero sin que pueda demostrarse paralelismo entre el grado de hiperglucemia y la intensidad de la acetonuria. Actualmente sabemos que a los pocos días de someter los enfermos diabéticos a la cura de ayuno de Allen, que consiste fundamentalmente en una dieta hidroalcohólica, disminuye la sobrecarga hiperglucémica, desaparece la glucosuria y mejora considerablemente la acidosis.

Puede servir de ejemplo la observación personal siguiente, relativa a un enfermo diagnosticado de diabetes pancreatógena:

| Cantidad de orina | Acetona | Reacción de ácido diacético | Acido β-oxibutírico | Amoníaco | Glucosa | N total | Régimen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2500 | 0,675 gr. | fuerte | — | 1,05 gr. | 68,75 gr. | 15,40 gr. | Carne y grasa |
| 1680 | 0,900 » | » | 1,438 gr. | 0,82 » | 5,84 » | 10,72 » | Abstinencia |
| 1475 | 0,723 » | mediana | 1,913 » | 1,16 » | 40,57 » | 14,41 » | Legumbres |
| 1390 | 0,682 » | fuerte | 1,623 » | 0,70 » | 31,27 » | 9,42 » | » |
| 1665 | 1,235 » | » | 2,274 » | 0,83 » | 24,96 » | 9,05 » | » |
| 2590 | 1,049 » | » | **3,854** » | **1,36** » | 84,20 » | **13,77** » | Harinas |
| 2705 | **1,343** » | » | **2,522** » | **1,62** » | 114,96 » | 12,00 » | » |
| 3005 | **1,325** » | » | **2,989** » | **1,56** » | 82,63 » | 14,45 » | Carne |

Parece ser que la acetonuria diabética depende de una insuficiencia del hígado para destruir los compuestos acetónicos. Por lo pronto, es un hecho que todas las causas provocadoras de lesiones

hepáticas, como ocurre en la intoxicación fosfórica y en la anestesia clorofórmica, determinan la transformación del ácido β-oxibutírico en ácido diacético (L. Blum). Es, pues, muy verosímil que la acidosis sea una complicación de la diabetes, relacionada con lesiones del parénquima hepático.

El incremento en la eliminación de amoníaco, esto es, la **amoniuria** que se observa en estas condiciones (la cantidad de amoníaco eliminado puede alcanzar el 26 % del N total, contra 5-6 %, que es la relación normal), se interpreta generalmente como una reacción del organismo contra la intoxicación ácida. Como la acidosis es la causa más importante de amoniuria, de ahí que se observe ésta en todos los estados en que aumenta la eliminación de compuestos acetónicos, como ocurre durante la abstinencia total (Cathcart), durante el ayuno hidrocarbonado y, sobre todo, en la acidosis diabética. Coincidiendo con la acidosuria, también se observa aumento de la excreción de amoníaco en las enfermedades febriles, en las afecciones del hígado (atrofia aguda amarilla, cirrosis), en la eclampsia, etc. Como las oscilaciones del amoníaco urinario traducen bastante exactamente las variaciones de la eliminación ácida, de ahí que casi todos los autores estén de acuerdo al considerar la amoniuria del período de acidosis como expresión de una reacción del cuerpo vivo para conservar en lo posible su composición mineral, o en otros términos, para neutralizar los materiales ácidos.

Cuando el amoníaco formado no basta para neutralizar los ácidos cetónicos, entonces el organismo se empobrece en calcio y en magnesio y en otras bases fijas, pues tanto el ácido β-oxibutírico como el ácido diacético se eliminan en gran parte formando combinaciones salinas (Henderson). Diferentes autores, y entre ellos Gerhard, Schlessinger y Cammidge, han llamado la atención sobre las pérdidas de calcio en la acidosis y en el coma diabético, y según Cammidge, hasta es posible que las pérdidas del organismo en Ca y en Mg contribuyan a que resulte más vulnerable el sistema nervioso de estos enfermos, es decir, a que se vuelva más sensible a las influencias tóxicas de toda índole. Por lo demás, cuando se analizan de cerca los mecanismos de que dispone el cuerpo animal para mantener constante la reacción actual de la sangre, a pesar del acúmulo, a veces enorme, de materiales ácidos, nos hacemos cargo inmediatamente de que el protoplasma vivo tiende en todo momento a neutralizar las substancias ácidas que ingresan o que se forman en el cuerpo, en primer término, mediante el amoníaco, y cuando ésto no basta, mediante la cesión de otros iones positivos (sodio, calcio, magnesio) y el desprendimiento más activo de $CO_2$ a nivel del pulmón. Conforme han demostrado diferentes investigadores (Höber, Benedict y otros), la sangre conserva su reacción normal, casi neutra, en la acidosis y en el coma diabético, o a lo sumo, aumenta muy poco su contenido en hidrogeniones durante la fase terminal. De esto se desprende que, en casos de acidosis grave, la muerte no es debida al acúmulo de substancias ácidas en el organismo, o lo que es lo mismo, a la reacción ácida de los plasmas, sino al agotamiento de las reservas alcalinas del cuerpo.

En la intoxicación ácida experimental aumenta por igual motivo la eliminación de $NH_3$ (Hallevorden, Walter, Coranda), y ocurre lo mismo cuando hay una excesiva formación de ácidos minerales (sulfúrico, fosfórico), en relación con el régimen alimenticio, p. ej., cuando se consume mucha carne. Pero también la pérdida del organismo en bases fijas (Na, Ca, K), a consecuencia de diarreas profusas, conduce a un estado de acidosis relativa, y es también causa de amoniuria (Steinitz, Schittenhelm).

Al estudiar los mecanismos protectores contra la intoxicación ácida experimental (pg. 89) se expuso el diferente comportamiento de los animales hervíboros y carniceros. Ahora debemos señalar el hecho de que el amoníaco se forma a nivel del riñón (Nash y Benedict), a expensas de ciertos materiales nitrogenados aportados por la sangre. En la sangre arterial existen pequeñísimas cantidades de amoníaco, alrededor de 0,0006 gr. por mil, o de 0,0002 gr., según Parnas y Heller; pero como en la sangre retirada de la vena renal la cantidad de amoníaco es dos a tres veces más elevada, de ésto deducen Nash y Benedict que es a nivel del riñón en donde se forma exclusivamente el amoníaco que entra en la composición de la orina normal y patológica.

## Regulación del equilibrio ácido-base. Acidosis y alcalosis

Recuérdese que el grado de acidez, la acidez real de una solución, depende de la cantidad de iones H + que contiene. El agua pura contiene $10^{-7}$ grs. de hidrogeniones por litro, es decir, $\frac{1}{10.000.000}$. En lugar de servirse de esta notación, que expresa la concentración en hidrogeniones (CH), se adopta comúnmente la propuesta por Sörensen, en la que figura la potencia logarítmica del H + disociado; así, en vez de expresar la concentración en hidrogeniones del agua destilada por $10^{-7}$, la representamos por PH. 7, en cuya notación P indica la noción de potencia , y H el símbolo del hidrógeno, de los hidrogeniones. PH=0 corresponde a una solución que contiene 1 gr. de H + por litro; PH=1, a una solución que contiene diez veces menos hidrogeniones, y así sucesivamente, conforme a lo consignado en el cuadro adjunto:

| | PH | |
|---|---|---|
| Acidas. | 0 | 1 gr. de H + por litro |
| | 1 | 0,1 » » » |
| | 2 | 0,01 |
| | 3 | 0,001 |
| | 4 | 0,0001 |
| | 5 | 0,00001 |
| | 6 | 0,000001 |
| Punto neutro | 7 | 0,0000001 |
| Alcalinas. | 8 | etc. |
| | 9 | |
| | 10 | |
| | 11 | |
| | 12 | |
| | 13 | |
| | 14 | 0,00000000000001 |

La diferencia entre la acidez real, actual, de una solución, y la llamada acidez de titulación, se comprende a la vista del ejemplo siguiente: Supóngase dos soluciones decinormales de ácido clorhídrico (ClH) y de ácido acético ($CH_3$—COOH); para saturar *n* c. c. de una de estas soluciones se requerirá igual

cantidad, *n* c. c., de la solución decinormal de NaOH; es decir, que tienen ambas soluciones igual acidez de titulación. En cambio, es mucho mayor la acidez real de la solución de ácido clorhídrico, porque casi todas las moléculas están disociadas en $Cl^-$ y H +, al paso que en la solución acética el grado de disociación (en $CH_3—COO^-$ y H +) es mucho menor. Ahora, como, según lo dicho, el grado de acidez real depende de la cantidad de hidrogeniones H + que contiene, así se explica la falta de paralelismo entre las acideces real y de titulación de diferentes ácidos.

El PH de la sangre es, término medio de 7,40, oscilando entre PH = 7,3 y PH = 7,5 (Van Slyke), y el de la orina normal fluctúa en límites muy amplios, entre $0{,}3 \times 10^{-5}$ y $1 \times 10^{-5}$. Por lo tanto, la reacción iónica de la sangre es ligeramente alcalina, conteniendo la sangre arterial aproximadamente doble número de $HO^-$ que la sangre venosa (Höber). Para formarse una idea del grado de alcalinidad real de la sangre, baste decir que la alcalinidad de la sangre normal purgada de $CO_2$ equivale a $\frac{N}{100.000}$ de NaOH, correspondiente a una concentración en hidroxiliones de $52\text{-}22 \cdot 10^{-7}$. Apesar de la contínua producción de ácidos en el cuerpo (sulfúrico, fosfórico, láctico, carbónico), el organismo mantiene casi invariable la reacción actual de sus plasmas, y esta conservación se realiza también en condiciones patológicas. Uno de los principales mecanismos reguladores de la reacción iónica de la sangre, está representado por la ventilación pulmonar. Según Van Slyke, el $CO_2$ se encuentra en la sangre en las formas siguientes: 1, como $CO_2$ disuelto; 2, como ácido carbónico, $CO_3H_2$; 3, como bicarbonato, $CO_3HNa$; y 4, como carbonato, $CO_3Na_2$. El $CO_2$ que se produce a nivel de los tejidos se combina con las substancias alcalinas de la sangre y principalmente se encuentra bajo forma de bicarbonato sódico, el cual, al llegar al pulmón, se descompone y deja en libertad $CO_2$:

$$2\ Na\ H\ CO_3 \rightleftarrows Na_2\ CO_3 + H_2O + CO_2$$

Esquemáticamente, el origen del bicarbonato sódico existente en la sangre puede concebirse con arreglo a una de estas fórmulas:

$ClNa + CO_3H_2 = CO_3HNa + ClH$, pasando el ácido clorhídrico a combinarse con las proteinas del plasma y de los glóbulos rojos. O bien:

$$\text{Proteinato Na} + CO_3H_2 = \text{Proteina} + CO_3HNa$$

De estas reacciones, la más importante desde el punto de vista de la cantidad de bicarbonato a que da origen, es la primera reacción. Nótese que, además del ClNa, intervienen en la formación de los bicarbonatos plasmáticos, aunque de manera accesoria, otras sales, tales como el cloruro potásico y el sulfato sódico neutro; y que, además de los proteinatos de Na, contribuyen también a la producción de bicarbonato, otros proteinatos metálicos, de calcio y de potasio.

Al penetrar las substancias ácidas en el cuerpo, o al formarse substancias de aquel carácter en cantidades anormalmente crecidas, como es el caso en la acidosis diabética, disminuye, como es consiguiente, la capacidad de la sangre para combinarse con el $CO_2$ formado en los tejidos, pues los materiales ácidos se combinan con los álcalis plasmáticos formando sales neutras que se expulsan con la orina; pero como, a su vez, al aumentar la concentración de la sangre en hidrogeniones se estimula el centro respiratorio, aumenta la ventilación pulmonar, y en consecuencia, la liberación de $CO_2$, con lo cual se reduce la acidez. Por tanto, el aumento de la ventilación pulmonar, acrecentando la eliminación de $CO_2$, tiende a disminuir la acidez de los plasmas; y viceversa, si el plasma tiende a ser alcalino, disminuye la ventilación pulmonar, y por ende, disminuye la exhalación de $CO_2$, cuya tensión aumenta en la sangre, manteniéndose de esta manera la reacción iónica normal de los plasmas. Además, también influye en la regulación del PH el riñón (y en menor escala otros emunctorios, p. ej., las glándulas sudoríparas y el intestino), por cuya vía se eliminan con bastante rapidez los ácidos y bases introducidos o formados en el cuerpo. El riñón también influye en la regulación del equilibrio ácido-base mediante formación de amoníaco, cuya función ha sido demostrada por Nash y Benedict.

La intervención de ciertas substancias capaces de fijar una cantidad limitada de ácidos o de bases —sin que se modifique la cantidad de hidrogeniones del lí-

quido, o variando esta concentración en menor grado y más lentamente que si las substancias ácidas o básicas se añadiesen al agua destilada—, es de capital importancia para mantener el equilibrio reaccional de la sangre. Estas substancias taponadoras están representadas por los sistemas: ácido carbónico — bicarbonatos; fosfatos monometálicos — fosfatos bimetálicos; proteinas plasmáticas — proteinatos; y hemoglobina, oxigenada y reducida — hemoglobinatos. Los sistemas reguladores más importantes son:

$$\frac{CO_3\,H_2}{CO_3\,H\,B} \quad y \quad \frac{\text{Hemoglobina}}{\text{Hemoglobinatos}}$$

Todos estos sistemas intervienen en la regulación inmediata del equilibrio ácido-base del organismo, y luego, intervienen secundariamente los mecanismos reguladores indirectos, representados por los emunctorios (riñón, intestino, glándulas del sudor). El llamado «efecto tapón» de los sistemas señalados anteriormente, efecto taponador que se observa en numerosos sistemas artificiales, consiste en que apenas se modifica, o no se modifica, la reacción actual del medio en que se encuentran a pesar de la adición de ácidos o de bases. La asociación de un ácido débil y de una de sus sales de base fuerte, o bien la asociación de un ácido fuerte y de una de sus sales de base débil, constituyen sistemas taponadores enérgicos.

Como el valor de PH es función principalmente de la relación $\frac{\text{Acido carbónico}}{\text{Bicarbonatos}}$, podemos hacernos cargo de la capacidad reguladora de la reacción de la sangre determinando la reserva alcalina de ésta, o bien, investigando la tensión del $CO_2$ alveolar. Como reserva alcalina (RA) se define la cantidad de bicarbonatos de que dispone el cuerpo para la regulación del equilibrio ácido-base, y se determina extrayendo todo el $CO_2$ contenido en los bicarbonatos de una muestra de sangre venosa. El número de c. c. de $CO_2$ por 100 c. c. de plasma, da el valor de la reserva alcalina. Normalmente, el valor de RA es de 53-77; término medio, de 65. Cuando el valor de RA está por debajo de esta cifra, hay un estado de acidosis; y si por encima, de alcalosis. Van Slyke y sus colaboradores distinguen estados de acidosis ligera, cuando la RA está entre 40-53; acidosis mediana, si la RA es de 30-40; y acidosis grave, siempre que la reserva alcalina es inferior a 30. De acuerdo con lo dicho, en la acidosis está disminuída la tensión del $CO_2$ alveolar (Straub, Peabody y otros), y está, por el contrario, aumentada en los estados de alcalosis. Normalmente, la presión del $CO_2$ del aire alveolar es de 38-45 mmt. de mercurio.

La acidosis consiste fundamentalmente en una disminución de la concentración de los bicarbonatos contenidos en la sangre (Van Slyke), o en la disminución del suplemento de bases fijas contenidas en la sangre y en todos los tejidos del cuerpo (Sellards). Un tal estado de acidosis se relaciona con una de estas causas: o con aumento de la producción de ácidos en el cuerpo; o con disminución de las reservas alcalinas; o en fin, con ambos factores combinados. Además del coma diabético, que representa el estado más típico y mejor conocido de intoxicación ácida (véase antes), se encuentran también estados de acidosis más o menos pronunciada en la uremia, en las enfermedades febriles, en la anestesia general por el cloroformo, en las lesiones avanzadas del hígado, en la llamada intoxicación alimenticia de los niños (Howland y Marriot) y en otros estados señalados en páginas precedentes. El cuadro de la página siguiente está tomado de la obra de Sellards sobre Acidosis.

Distínguense, desde luego, dos tipos de acidosis: un estado de acidosis no gaseosa, relacionado con el acúmulo de ácidos no volátiles en el cuerpo, tal como es el caso en la acidosis de la diabetes, de la uremia, de la intoxicación alimenticia de los niños, etc., y

tal como ocurre en la intoxicación ácida experimental; y además, un estado de acidosis gaseosa, en relación con el acúmulo de $CO_2$ en el cuerpo, como acontece siempre que a causa de perturbaciones en el campo de la circulación y de la respiración, no se elimina como normalmente el $CO_2$ formado en los tejidos, y como acontece también en la intoxicación accidental o experimental por el $CO_2$, o cuando se forman en el cuerpo excesivas cantidades de $CO_2$, como es el caso durante los esforzamientos musculares intensos, por más que aquí, además de acrecer la producción de $CO_2$, está aumentada la formación de ácidos no volátiles, particularmente de ácido láctico. En rigor, trátase aquí de una forma de acidosis mixta. Pero en tanto en la acidosis no gaseosa, los ácidos acumulados en el cuerpo desalojan el $CO_2$ de los bicarbonatos y se encuentran disminuidas la reserva alcalina y la tensión del $CO_2$ alveolar, y aumentada la eliminación pulmonar de $CO_2$; en cambio, en la acidosis gaseosa el $CO_2$ entra en combinación con los bicarbonatos del plasma, aumenta la tensión del $CO_2$ alveolar, cuya eliminación está aumentada, y acrece simultáneamente la reserva alcalina.

| | Signos de acidosis | Enfermedades en que hay acidosis | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Diabetes | Nefropatías | Nefritis del cólera asiático | Intoxicación alimenticia de los niños |
| Signos fundamentales, constantes | Tolerancia para el bicarbonato sódico | Aumentada | Aumentada | Aumentada | Aumentada |
| | $CO_2$ contenido en la sangre y en el aire alveolar | Disminuido | Disminuido | No demostrado para el aire alveolar | Disminuido |
| | Alcalinidad de titulación de la sangre | Disminuida | Disminuida | No se ha investigado experimentalmente | Disminuida |
| | Concentración en hidrogeniones de la sangre | Aumentada en el período terminal | Aumentada en el período terminal | No se ha comprobado experimentalmente | No se ha comprobado experimentalmente |
| Signos variables | Cuerpos acetónicos | Aumentados | Normal | Casi siempre normal | Ligeramente aumentados |
| | Excreción de $NH_3$ | Aumentada | Normal | Aumentada | Frecuentemente aumentada |

Gracias a los mecanismos reguladores de que hicimos mérito al principio de este capítulo, los materiales ácidos acumulados en el cuerpo son en parte neutralizados o excluidos, manteniéndose de esta manera normal el valor de PH. A aquellos estados en los que permanece normal la reacción iónica de la sangre, esto es, el valor de PH,

coincidiendo con disminución de la reserva alcalina y disminución de la tensión del $CO_2$ alveolar, les designaron Hasselbach y Gammeltoft y Henderson como **acidosis compensada.** La compensación queda rota desde el momento en que los mecanismos reguladores del equilibrio ácido-base no bastan a mantener normal el valor de PH, que decrece al mismo tiempo que está rebajada la reserva alcalina y la tensión alveolar del $CO_2$. Háblase entonces de acidosis descompensada.

Por oposición al estado de acidosis, hablamos de **alcalosis** cuando aumenta la cantidad de bases en los plasmas, como ocurre cuando se ingieren grandes cantidades de bicarbonatos o cuando se substraen al organismo cantidades elevadas de materiales ácidos (vómitos ácidos repetidos), y también en aquellos casos en que se elimina $CO_2$ en exceso, p. ej., al producirse una hiperventilación pulmonar voluntaria o refleja. Distínguense aquí los mismos dos tipos de que se habló anteriormente.

En el cuadro siguiente, tomado en gran parte de Bigwood, están compendiadas las principales formas de acidosis y alcalosis:

| Tipo de acidosis | Condiciones en que se produce | Caracteres | Presentación |
|---|---|---|---|
| No gaseosa. Es desalojado el $CO_2$ de los bicarbonatos. | Acumulación de ácidos no volátiles en el cuerpo. | Disminución de la reserva alcalina y de la tensión del $CO_2$ alveolar. Aumento de eliminación de $CO_2$ | Diabetes, nefropatías, estados febriles, intoxicación alimenticia de los niños. |
| Gaseosa. El $CO_2$ se combina con los bicarbonatos de los plasmas. | Acumulación de ácidos volátiles, $CO_2$ | Aumento de la reserva alcalina y aumento de la tensión del $CO_2$ alveolar. Aumento de eliminación de $CO_2$ | Insuficiencia cardio-respiratoria. Intoxicación por $CO_2$. Esforzamientos musculares intensos. |
| **Tipos de alcalosis** | | | |
| No gaseosa. | Aumento de bases en la sangre. | Aumento de los bicarbonatos y de la reserva alcalina. | Vómitos ácidos repetidos. Ingestión de bicarbonatos. |
| Gaseosa. | Aumento de eliminación de $CO_2$ | Disminución de la reserva alcalina. | Hiperventilación voluntaria o refleja (tetania por hiperventilación). |
| Alc. de dis-regulación. | En este tipo la alcalosis produce hipocalcemia, disminuyendo la cantidad de Ca ionizado. | | Tetania paratiropriva. |

Acerca de los materiales ácidos retenidos en los diferentes tipos de acidosis, así como en lo referente al estudio de la disnea ácida, consultará el lector los respectivos capítulos de este Manual.

Importa recordar ahora que no siempre hay paralelismo entre el grado de acidosis y la disminución de la reserva alcalina. Si la disminución de la RA indica la existencia de un estado de acidosis, en cambio, no es exacta la proposición inversa, pues conocemos de hecho graves casos de intoxicación ácida en los que no se descubre decremento alguno de la reserva alcalina de la sangre. Tal ocurre a veces en la diabetes y en la uremia. Sólo en el caso de que las sales neutras del plasma (particularmente el ClNa) se encuentren en proporción normal, habrá paralelismo entre la cuantía de la acidosis y la disminución de la reserva alcalina; pero si decrece la cantidad de ClNa de la sangre, entonces, a pesar del acúmulo de materiales ácidos en el cuerpo, no disminuirá la RA (Ambard y Schmid), por la razón de que, «con concentraciones iguales de ácidos débiles en la sangre, la cantidad de ClH que se combina a las albúminas varía con la concentración de ClNa». Por lo que se refiere al origen y al destino del ClH formado en la reacción entre el cloruro sódico del plasma y el ácido carbónico de la sangre, recuérdese lo que se dijo al principio de este capítulo.

---

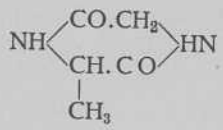
## El recambio patológico de las proteinas o prótidos

Las materias albuminoideas o **prótidos**, según la reciente terminología, están constituídos por la agrupación de ácidos aminados, que representan las «piedras fundamentales» del edificio molecular de la albúmina. Según se comprende, las substancias proteicas pueden diferir unas de otras no solamente por la naturaleza y la cantidad de los aminoácidos que las integran, sino, además, por la manera de estar asociadas las piezas fundamentales dentro de la molécula. En todos los ácidos aminados procedentes del desdoblamiento de la albúmina, el grupo $NH_2$ se halla en posición $\alpha$ (ácidos $\alpha$-aminados). Los **polipéptidos** (di-, tri-, tetrapéptidos, etc.) están formados por la asociación de varios ácidos aminados; según esto, no hay nada que se oponga a considerar las materias proteicas como polipéptidos de gran complicación molecular.

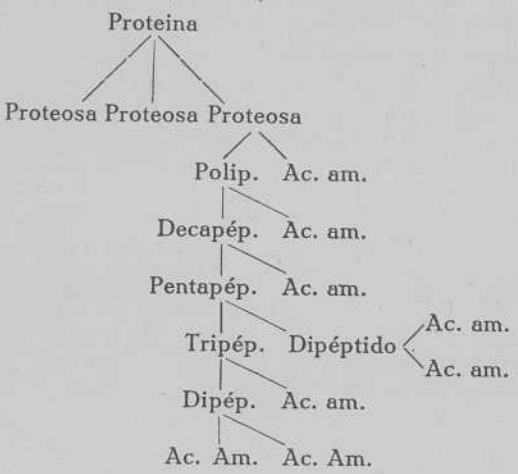
Los ácidos aminados se combinan entre sí formando agregados moleculares más o menos complejos, que se designan con el término genérico de péptidos (di-, tri-, *n*-péptidos = polipéptidos). Las peptonas y las albumosas se consideran como polipéptidos, menos complejos, por supuesto, que los agregados moleculares de las proteinas. La soldadura de los aminoácidos dentro de la molécula se realiza por intermedio de los grupos $NH_2$ y COOH, en la forma siguente:

$$R{-}CH.NH_2{-}COOH + R{-}CH.NH_2{-}COOH = R{-}CH\begin{matrix}NH\\|\\CO\end{matrix}{-}COOH \\ {-}CH.NH_2{-}R + H_2O$$

E. Abderhalden y sus colaboradores han podido aislar recientemente de la albúmina por desdoblamiento, dicetopiperacinas, que deben de preexistir en el complejo molecular, lo cual les lleva a admitir que, además de las combinaciones del tipo de los polipéptidos, deben de entrar otras combinaciones. Como tipo de estas dicetopiperacinas, puede servir de ejemplo la combinación alanil-glicinanhidro:



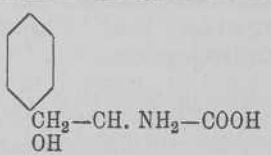
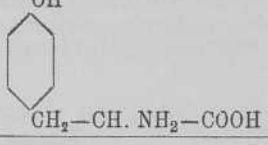
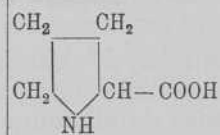
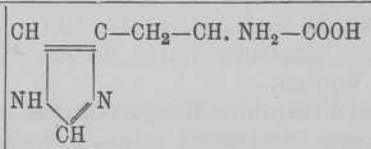
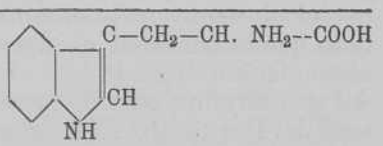

La descomposición hidrolítica de las proteinas puede representarse en la siguiente forma (Arthus):




Los productos de la proteolisis digestiva se reconstruyen probablemente a nivel de la mucosa intestinal, formándose la albúmina propia de la especie. Como el organismo es capaz de mantener su equilibrio nitrogenado cuando, en substitución de la albúmina, se le suministran productos de la degradación de ésta, es decir, polipéptidos y ácidos animados (Löwi, Henriques y Hansen, Lüthje, Abderhalden y Frank), es incuestionable que el protoplasma animal elabora sintéticamente sus propias albúminas a expensas de materiales tan sencillos como los ácidos aminados; en cambio, no puede mantenerse el equilibrio nitrogenado cuando se alimenta un perro con los productos de la degradación de la caseína o de la carne desembarazados de triptofano. Como el triptofano es un aminoácido indispensable para la formación de la albúmina propia del animal; y como, de otra parte, el organismo no es capaz de elaborarlo sintéticamente, de ahí que los animales alimentados con productos exentos de triptofano sucumban irremisiblemente. Para más detalles acerca de este punto, véase lo dicho en otro lugar de este mismo volumen.

El organismo utiliza los aminoácidos introducidos por vía gástrica o por vía paraentérica. De los aminoácidos racémicos obtenidos por síntesis, el cuerpo animal utiliza el esteroisómero natural, y elimina el ópticamente inverso; así, v. gr., de la alanina inactiva, el organismo aprovecha la *d*-alanina, y elimina la alanina levogira (Oppenheimer).

**Lista de los principales ácidos aminados obtenidos en la hidrólisis de la albúmina**

| | |
|---|---|
| *Acidos monoaminados monobásicos y núcleo hidrocarbonado* | |
| Acido aminoacético. Glicocola | $CH_2.NH_2—COOH$ |
| » α-aminopropiónico. Alanina | $CH_3—CH.NH_2—COOH$ |
| » α-amino-β-oxipropiónico. Serina | $OH—CH_2—CH\ NH_2—COOH$ |
| » α-aminothiopropiónico. Cisteina *) | $SH—CH_2—CH.NH_2—COOH$ |
| » α-aminobutírico. | $CH_3—CH_2—CH\ NH_2—COOH$ |
| » α-aminovaleriánico. | $CH_3—CH_2—CH_2—CH.NH_2—COOH$ |
| » α-aminoisovaleriánico. Valina. | $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH—CH.NH_2—COOH$ |
| » α-aminoisocaproico. Leucina | $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>CH—CH_2—CH.NH_2—COOH$ |
| Glucosamina. | $CH_2OH—(CHOH)_3—CH.NH_2—COH$ |
| *Acidos diaminados monobásicos* | |
| Acido α-δ diaminovaleriánico. Ornitina | $CH_2.NH_2—CH_2—CH_2—CH.NH_2—COOH$ |
| » guanidinodiaminovaleriánico. Arginina | $NH=C<\begin{matrix}NH_2\\NH\end{matrix}—(CH_2)_3—CH.NH_2—COOH$ |
| » α-ε-diaminocaproico. Lisina | $NH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH.NH_2.COOH$ |
| *Diácidos aminados y sus amidas* | |
| Acido α-aminosuccínico. Acido aspártico | $COOH—CH_2—CH.NH_2—COOH$ |
| » α-aminoglutámico. Acido glutámico | $COOH—CH_2—CH_2—CH.NH_2—COOH$ |
| Amida del ácido aspártico. Asparagina | $COOH—CH_2—CH.NH_2—CO.NH_2$ |
| *Grupo fenólico* | |
| Acido α-amino β-fenilpropiónico. Fenilalanina |  |
| » α amino-β-p-oxifenilpropiónico. Tirosina |  |
| *Grupo pirrolídico* | |
| Acido α-pirrolidincarbónico. Prolina |  |
| *Grupo imidazólico* | |
| Acido α-amino-β-imidazolpropiónico. Histidina |  |
| *Grupo indólico* | |
| Acido α-amino-β-indolpropiónico. Triptofano |  |

*) En realidad, el núcleo sulfurado está representado por la cistina (Véase Cistinuria).

En lo tocante a la destrucción de los ácidos aminados procedentes de la regresión de las proteinas de las células, cree Neubauer que se realiza en la forma siguiente:

1. Los ácidos aminados pierden su N, transformándose en un ácido cetónico. El proceso de desaminación y oxidación constituye la fase regresiva inicial:

$$R—CH.NH_2—COOH + O = R—CO—COOH + NH_3$$

2. El ácido cetónico formado pierde por oxidación su grupo CO y se transforma en el ácido graso correspondiente, con un átomo menos de carbono:

$$R—CO—COOH + O = R—COOH + CO_2$$

3. El ácido graso formado experimenta las transformaciones de los otros ácidos grasos (véase: Teoría de la β-oxidación).

Es en el hígado en donde se destruyen principalmente los ácidos aminados. Debe advertirse, además, que las transformaciones son debidas verosímilmente a mecanismos diastásicos poco conocidos todavía.

La mayor parte del N total procedente del recambio de la albúmina se elimina con la orina, y una pequeña fracción, próximamente el 1/100, con las materias fecales. En el hombre adulto sometido a un régimen mixto, el 83 por 100 del N total urinario se elimina bajo forma de urea, y el 17 por 100 restante en forma de otros compuestos nitrogenados.

La repartición del N total urinario, es la siguiente: N de la urea, 83 %; N amoniacal, 5 %; N creatínico, 4 %; N de los cuerpos xanto-úricos, 1,5 %; N no dosificado, 6,5 %. En este último grupo («azote restante», de los autores franceses) se incluyen los ácidos proteicos, el ácido hipúrico, el ácido sulfociánico, el indoxilo, la urobilina, ciertas bases orgánicas (metilguanidina) y la urohipotensina.

## Hiper- e hipoazoturia

En la enfermedad de Basedow, en las formas graves de diabetes, en diversas infecciones e intoxicaciones, etc., el organismo destruye grandes cantidades de albúmina, lo que se reconoce porque la cantidad de nitrógeno total eliminado es mayor que la que corresponde a la ración suficiente de albúmina ingerida. En estos casos el organismo destruye parte de los materiales albuminosos integrantes de sus tejidos.

El término **hiperazoturia** expresa en realidad el aumento del nitrógeno total de la orina; pero se emplea más comúnmente para indicar el aumento de la eliminación de urea ($NH_2—CO—NH_2$). Es sabido que la cantidad de urea eliminada en 24 horas varía según la alimentación seguida por el individuo, pudiendo oscilar entre 14 y 42 gr., término medio, en relación con la cantidad de albúmina consumida. Por tanto, sólo estará permitido hablar de hiperazoturia patológica en el caso de que, a pesar de seguir un régimen privado de carnes, la excreción de urea sobrepase mucho la cifra que traduce la

eliminación ureica en un sujeto normal sometido a ayuno proteico; o en otros términos, siempre que no haya proporcionalidad entre el nitrógeno ingerido y el N ureico excretado. Esto es precisamente lo que ocurre en muchas enfermedades infecciosas febriles.

La disminución de la eliminación de urea, la **hipoazoturia**, se observa frecuentemente en las enfermedades del hígado (cirrosis, intoxicación fosfórica, cáncer y absceso hepáticos, angiocolitis), hasta el extremo de haber considerado la hipoazoturia como un excelente signo de insuficiencia hepática (Brouardel y otros). Sin embargo, parece ser que la disminución de la cantidad de urea está estrechamente relacionada con la existencia de un estado de acidosis, en cuyo caso una fracción del amoníaco deja de transformarse en urea, utilizándose para neutralizar los materiales ácidos formados. La prueba de que los hechos son justiciables de esta interpretación, se tiene en que la relación azotúrica

$$\frac{\text{N de la urea}}{\text{N total}} \times 100,$$

que oscila normalmente entre 84-87 % (v. Noorden), o entre 61-87,3 % (Maillard), conserva algunas veces la relación normal. Esto es lo que se ha observado en la cirrosis atrófica, en la cual el coeficiente azotúrico oscila alrededor de 80 % (Münzer, Sjöquist), en la ictericia (78 %) y en la atrofia aguda amarilla del hígado, en cuyo caso la relación anterior puede ser igual a 81,1 %, a pesar de las graves lesiones parenquimatosas demostradas en la autopsia (Rosenheim). Demuestran estos hechos que la función uropoiética del hígado se realiza casi íntegramente a pesar de estar profundamente alterado el parénquima hepático. Además, el hecho de que disminuya en estos casos la cantidad de $NH_3$ cuando se administra bicarbonato sódico, prueba que la hipoazoturia está relacionada con la intoxicación ácida (Weintraud).

Por otra parte, el descenso del coeficiente azotúrico, que se observa también a veces en las afecciones hepáticas, se descubre asimismo en gran número de estados en los que no es posible descubrir lesiones celulares de la glándula. Tal ocurre en las infecciones, en las gastroenteritis, en el cáncer, en ciertas enfermedades de la piel y en otros estados.

## Cistinuria

El organismo normal destruye la cistina procedente de la degradación de los albuminoides, como lo prueba el hecho de que la orina esté exenta de aquel cuerpo, y como lo prueba, además, el hecho, demostrado por Löwy y Neuberg, de que la ingestión de cistina, en cantidad hasta de 8 grs., no vaya seguida de la aparición de esta substancia en la orina. Uno de los productos de transformación de la cistina, es la taurina, la cual, copulándose con el ácido colálico, forma ácido taurocólico, uno de los componentes normales de la bilis.

Cuando el organismo es impotente para destruir la cistina, ésta

puede acumularse en las vísceras (hígado, riñón, etc.) formando infiltraciones cistínicas, y en parte, es eliminada a nivel del riñón, apareciendo en la orina bajo forma de cristales. En ocasiones, la cistina eliminada a nivel del riñón se dispone en forma de concrementos, de cálculos de mayor o menor tamaño, en las vías de conducción de la orina. La cistinuria es una enfermedad de marcha generalmente crónica y muy frecuentemente de carácter hereditario (Wiemann, Abderhalden), aunque tiene a veces carácter transitorio (Reid, W. Ebstein y otros). La eliminación de cistina oscila alrededor de 0,5 a 1 gr. y más por día.

Desde el punto de vista de su intensidad, se distinguen tres grados (Neuberg):

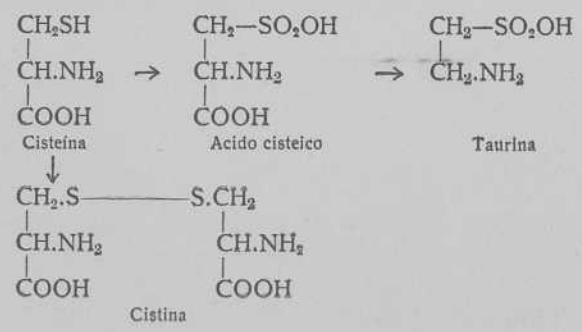
1. Cistinuria espontánea. Los enfermos son incapaces de utilizar la cistina, pero, en cambio, aprovechan íntegramente los otros aminoácidos administrados per os, v. gr., la arginina (Garrod y Hurtley), el ácido aspártico y la tirosina (Garrod y Hurtley, Alsberg y Folin).

2. Al mismo tiempo que la cistinuria existen aminuria y diaminuria alimenticias. La administración de tirosina, de ácido aspártico, etc., va seguida de la eliminación de estos cuerpos por la orina (Löwy y Neuberg); y después de la administración de lisina y arginina, se demuestra la existencia de diaminas en la orina (diaminuria).

3. Cistinuria y aminuria espontáneas. En estos casos, además de la cistina, se puede demostrar en la orina la presencia de otros ácidos aminados, de leucina y tirosina (Abderhalden y Schittenhelm), de triptofano (Garrod y Hurtley) y de diaminas (Baumann, Cammidge y Garrod, Brieger).

Es en el hígado en donde es destruída la cistina, transformándose en taurina. Inyectando cistina en la vena mesentérica, aquélla es destruída a nivel del hígado. En el perro con fístula biliar se observa la desaparición de la taurina cuando se provoca una cistinuria experimental (L. Blum), lo que se logra administrando al animal benceno monoclorado o monobromado, en cuyo caso se elimina la cistina bajo forma de ácido bromofenilmercaptúrico (Baumann y Preusse). No obstante, Mester no ha logrado provocar la cistinuria experimental en el hombre mediante la administración de 4-6 gr. de benceno bromado. Es posible que esta dosis sea insuficiente para el hombre, o bien cabe la sospecha de que el organismo humano no se comporte ante este producto como el organismo del perro.

La relación entre la taurina y la cisteina, y entre ésta y la cistina, se comprende examinando las siguientes fórmulas:



Queda dicho que la diaminuria acompaña muy frecuentemente a la cistinuria, lo que depende de que el cistinúrico es incapaz de aprovechar las diaminas procedentes de la desintegración de la lisina y arginina. De la lisina deriva la pentametilenodiamina o cadaverina:

$$\underset{\text{Lisina}}{NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH} \rightarrow \underset{\text{Cadaverina}}{NH_2-(CH_2)^5-NH_2} + CO_2;$$

y de la arginina, la putrescina o tetrametilenodiamina:

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{NH=C}}-NH-(CH^2)^3-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH + H_2O = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix} + \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{NH_2-(CH_2)^3-CH}}-COOH$$

Arginina — Urea — Ornitina

$$\text{Ornitina} \rightarrow \underset{\text{Putrescina}}{NH_2-(CH_2)_4-NH_2} + CO_2$$

Ya no cuenta con partidarios la hipótesis de Baumann y Udransky, de que la cistinuria y la diaminuria serían debidas a una infección especial del intestino. En las heces de los cistinúricos se han encontrado diaminas (y también en las heces de los coléricos), pero, por el momento, han fracasado todas las tentativas realizadas con el propósito de descubrir la cistina en las materias fecales de los cistinúricos (L. Blum). Además, según Löwy y Neuberg, la cistina introducida en el tubo digestivo de algunos cistinúricos se elimina inalterada por la orina.

## Alcaptonuria

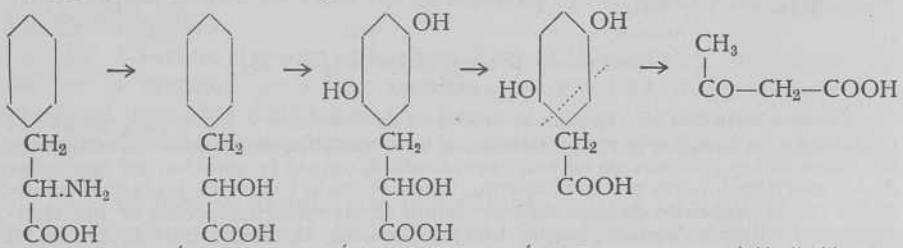
La alcaptonuria está caracterizada por la incapacidad del organismo para destruir los ácidos alcaptónicos, que se consideran como productos intermedios del cambio material derivados de la tirosina y de la fenilalanina. A consecuencia de la impotencia del protoplasma para destruir la alcaptona, ésta se elimina con la orina.

Esta enfermedad, que, al igual de la cistinuria, es con frecuencia de carácter familiar, cursa muchas veces sin ningún otro signo clínico; pero, en ocasiones, se descubren infiltraciones pigmentarias de color oscuro en los cartílagos, reconocibles ya en vida por los depósitos pigmentarios que asientan a nivel de los cartílagos de la oreja; y por infiltración pigmentaria de otros órganos, tales como las uñas, el tegumento externo, los músculos, los huesos y el riñón. El pigmento melanótico productor de esta coloración deriva probablemente de la oxidación fermentativa del ácido homogentisínico. Aun cuando la enfermedad ofrece muchas veces carácter crónico, en otros casos tiene carácter transitorio (Garrod) o intermitente. La cantidad de alcaptona eliminada oscila entre 3 y 5 gramos con la dieta mixta; pero, excepcionalmente, puede ser bastante mayor, hasta 16,8 gramos por día, como en un caso de Schumm.

Al paso que el organismo sano destruye el ácido homogentisínico ingerido (Embden), el alcaptonúrico lo elimina con la orina, en la cual se encuentra combinado con álcalis fijos, y en parte, con el amoníaco, cuya excreción está aumentada. Se admite que en condiciones normales el ácido homogentisínico se forma a partir de la tirosina y de la fenilalanina procedentes de la descomposición de la albúmina (Kirk). Como la tirosina, la fenilalanina y el ácido homogen-

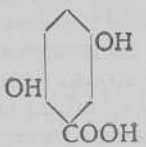
tisínico son substancias cetoplásticas, se tiende a admitir que la destrucción de estos cuerpos da lugar a la formación de compuestos acetónicos (Embden). En el alcaptonúrico, la transformación de los aminoácidos de la serie benzólica se detendría en la fase de ácido homogentisínico, pudiendo, según esto, definirse la alcaptonuria como una anomalía de la nutrición caracterizada por la impotencia de las células para destruir el ácido dioxifenilacético.

La transformación de la fenilalanina en ácido homogentisínico, y la transformación de éste en ácidos acetacético y β-oxibutírico, puede representarse en la siguiente forma:



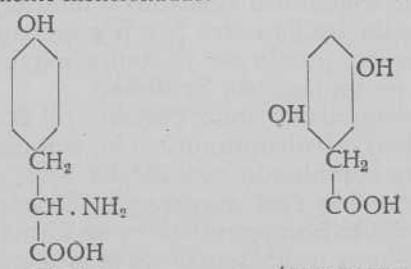

Fenilalanina (Acido fenil-*a*-aminopropiónico) — Ácido-fenil-*a*-láctico — Ácido uroléucico (Acido dioxifenil-*a*-oxipropiónico) — **Ácido homogentisínico** (Ácido dioxifenilacético) — Acido diacético

El organismo del alcaptonúrico no es capaz de transformar el ácido homogentisínico en compuestos acetónicos, y, en consecuencia, aquél se elimina como si fuese un material extraño. El hecho de que el alcaptonúrico no destruya tampoco el ácido gentisínico (ácido




hidroquinoncarbónico; Neubauer y Falta), prueba que la impotencia del organismo no se refiere a la dificultad de atacar la cadena lateral de la molécula, sino a hender el anillo benzólico de la misma.

Todavía se discute en qué forma se realiza la transformación de la tirosina en ácido homogentisínico. Como en la tirosina el grupo hidroxílico está en posición *para,* y en el ácido homogentisínico se encuentra uno de los dos grupos HO en posición *orto,* y el otro en *meta,* debe admitirse que la tirosina experimenta primeramente un proceso de reducción, seguido de una doble oxidación en las posiciones últimamente mencionadas:




Tirosina — Ácido homogentisínico

La excreción de alcaptona aumenta cuando se administra tirosina o fenilalanina, y también cuando se consume mucha carne. Abderhalden ha visto que después de la administración de dosis crecidas de tirosina, puede demostrarse la presencia de ácido homogentisínico en la orina de individuos sanos. No cuenta con argumentos la teoría de Baumann, según la cual la alcaptona eliminada se formaría en el intestino, al pudrirse las materias albuminoideas bajo la acción de microorganismos especiales. La administración de desinfectantes intestinales no va seguida, en efecto, de disminución de la excreción de alcaptona (a pesar de que disminuye la cifra de compuestos sulfo-conjugados, que dan la medida de la intensidad de los procesos de putrefacción intestinal), y por otra parte, tampoco se han podido aislar del contenido intestinal gérmenes formadores de ácido homogentisínico.

El pigmento que se encuentra en la ocronosis alcaptonúrica deriva con toda seguridad del ácido homogentisínico, que se transforma en pigmento oscuro bajo la acción de un fermento oxidante del grupo de la tirosinasa. Allard y Gross han demostrado experimentalmente que el tejido cartilaginoso tiene gran afinidad para el ácido homogentisínico, pues trozos de cartílago sumergidos en una solución de este cuerpo adquieren color oscuro, parecido al de los cartílagos ocronóticos. Sin embargo, debe hacerse notar que existen casos de alcaptonuria sin ocronosis, y viceversa, casos de ocronosis en sujetos no alcaptonúricos (Poulsen). La intoxicación carbólica crónica puede ser causa de ocronosis.

## Oxaluria

El individuo sometido a dieta mixta elimina diariamente 15 a 20 mgrs. de ácido oxálico, pero en condiciones anormales puede aumentar la cantidad eliminada hasta 60-70 mgrs., y más de un gramo; sin embargo, en ocasiones puede demostrarse incremento de ácido oxálico en la sangre (oxalemia), sin que esté aumentada al mismo tiempo la eliminación renal de aquel cuerpo (Loeper y Bechamp).

Además de la oxaluria exógena, observada en todas aquellas circustancias en que el individuo ingiere grandes cantidades de alimentos muy ricos en ácido oxálico (acederas, espinacas, etc.), se describe una forma endógena de oxaluria, que se encuentra asociada frecuentemente a otras enfermedades de la nutrición (diabetes, gota, obesidad) y que también se observa con relativa frecuencia en el enfisema pulmonar y en otras afecciones disneicas del aparato respiratorio y en algunos neurasténicos. Las principales manifestaciones de la oxalemia, pueden reasumirse en los siguientes términos:

1. Litiasis renal oxálica, dependiente de la formación de concrementos de oxalato cálcico en las vías de conducción de la orina. Como oxaluria paroxística ha descrito Lommel un cuadro caracterizado por la aparición crítica, accesional, de cristales oxalíticos en la orina, coincidiendo con dolores lumbares o renales. También se describe una litiasis intestinal oxálica.

2. Ciertas formas de reumatismo subagudo o crónico de las pequeñas articulaciones de la mano.

3. Trastornos nerviosos, traducidos por depresión, insomnio, cefalea, palpitaciones, fenómenos neurálgicos, etcétera.

4. Ciertos disturbios gástricos, calificados como «gota oxálica del estómago» (Loeper). La forma señalada con más

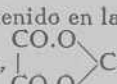
frecuencia simula el cuadro de la dispepsia flatulenta; pero se describe, además, una forma gastrálgica y una forma hemorrágica con vómitos sanguinolentos, que pueden simular la úlcera del estómago. Según Loeper, en el material vomitado se encuentran cristales de oxalato cálcico, y durante las crisis gástricas de esta naturaleza se demuestra aumento de la cantidad de ácido oxálico en la sangre (6 a 8 ctgr. por 1.000 partes de sangre desecada, al paso que normalmente alcanza apenas algunos mgrs.), coincidiendo con disminución de la eliminación urinaria de este cuerpo. Después de las crisis aumenta la excreción de ácido oxálico.

Como la inyección subcutánea de ácido oxálico va seguida de la eliminación de la totalidad del producto por la orina, algunos autores tienden a considerar la oxaluria endógena como una alteración cualitativa del cambio material. No obstante, si se considera que, según Marford, una parte del ácido oxálico es destruído en el cuerpo, podría considerarse la oxaluria como un disturbio nutritivo relacionado con la incapacidad del organismo para destruir el ácido oxálico.

Parece seguro que la oxaluria observada en algunos hiperclorhídricos, es de carácter exógeno. Con la administración de ClH aumenta la eliminación de ácido oxálico, porque se facilita la reabsorción de los oxalatos alimenticios. Minkowski hizo la observación de que en la orina de sujetos aquílicos faltaba el ácido oxálico, aún después de ingerir alimentos ricos en este cuerpo; pero que aparecía si se les administraba ácido clorhídrico. La ingestión de bicarbonato sódico disminuye la excreción oxálica en los hiperclorhídricos y en el sujeto sano, a causa de la neutralización de la acidez gástrica, con lo cual se dificulta, según se ha dicho, la reabsorción de los oxalatos contenidos en los alimentos.

La mejor prueba de que parte del ácido oxálico urinario es de procedencia endógena, la tenemos en el hecho de que tanto el hombre como el animal en ayunas continúan eliminando cierta cantidad de ácido oxálico (Lüthje y otros). El ácido oxálico se originaría a partir de los cuerpos xanto-úricos, de los hidratos de carbono y de los materiales proteicos. Como la inyección de glicocola va seguida de fuerte excreción de ácido oxálico en el perro (Klemperer y Tritscheler), cabe pensar que la glicocola sea uno de los manantiales de ácido oxálico, realizándose la transformación según se indica a continuación:

Por lo que respecta a la formación de ácido oxálico a partir de la colina, véase lo dicho en páginas anteriores, al hablar del recambio patológico de los lipoides.

El ácido oxálico contenido en la orina normal se encuentra, sobre todo, bajo forma de oxalato cálcico,  , que se mantiene disuelto gracias particularmente a los fosfatos ácidos y a los compuestos magnésicos (Klemperer y Tritscheler). La precipitación del oxalato cálcico en la orina tendrá lugar no sólo cuando aumente su concentración, sino cuando, aun siendo normal la excreción, disminuya la cantidad de magnesio o de fosfatos ácidos, o aumente la cantidad de calcio.

De Sandro ha logrado aislar de las heces de un oxalúrico una bacteria *(B. oxalatigenum)* que tiene la propiedad de atacar ciertos materiales alimenticios (patata, habichuelas, etc.), con producción de ácido oxálico. Según De Sandro, es verosímil que en el intestino se

realice un proceso análogo. Una parte del ácido oxálico sería destruído por determinados gérmenes constitutivos de la flora intestinal; otra fracción se eliminaría con las heces, bajo forma de oxalato cálcico; y la fracción restante sería absorbida a nivel del intestino, y luego eliminada con la orina.

## Aminoaciduria

El sujeto sano utiliza la casi totalidad de los aminoácidos procedentes de la regresión de la albúmina (la cantidad de aminoácidos existente en la orina normal es pequeñísima) y también utiliza los aminoácidos administrados por vía gástrica y por vía paraentérica. La cantidad de ácidos aminados existente en la sangre de la circulación general, ha sido evaluada por Van Slyke y Meyer en 0,01 gr. por mil. Se observa **aminoaciduria**, esto es, aumento de la excreción de ácidos aminados, en las circunstancias siguientes:

1. Cuando aumenta considerablemente la destrucción de los materiales proteicos de los tejidos, en cuyo caso los aminoácidos formados en exceso no pueden ser aprovechados en totalidad y se eliminan por el riñón. En la atrofia aguda amarilla del hígado y en la intoxicación fosfórica aguda se observa aminoaciduria de este origen (Taylor, Röhmann). A consecuencia de la autolisis del tejido hepático pasan a la sangre grandes cantidades de aminoácidos, y en la orina se encuentran aquéllos que no han podido ser aprovechados por el organismo. En estas condiciones Abderhalden y Bergell han encontrado en la orina leucina, glicocola, tirosina y fenilalanina; y Wohlgemuth, alanina y arginina. Se observa asimismo aminoaciduria en algunas infecciones graves, y en principio, siempre que hay una fusión rápida de albúmina, como es el caso en la diabetes pancreática experimental del perro y en las formas graves de diabetes humana. Labbé y Bith han llamado la atención sobre la aminoaciduria diabética.

2. Si se recuerda que es precisamente a nivel del hígado en donde se realiza principalmente la destrucción de los ácidos aminados, se comprende que también sobrevendrá aminoaciduria en todos aquellos casos en que, a pesar de una formación normal, y por tanto, no exagerada de ácidos aminados, éstos no puedan ser destruídos, a causa de la insuficiencia aminoacidolítica del hígado. Así se explica la aminoaciduria de grado variable que sobreviene en las afecciones del hígado, en la cirrosis, en el hígado grasiento y en la sífilis hepática (Abderhalden y Schittenhelm, Glaessner); y según Labbé y Bith, también se observa aminoacidemia en los enfermos cuyo hígado está lesionado. Abderhalden ha visto sobrevenir aminoaciduria en el perro con fístula de Eck alimentado con caseina degradada.

3. También se demuestra aminoaciduria en los casos en que disminuye la provisión de oxígeno de los tejidos, como ocurre en la intoxicación por el ácido cianhídrico (Loewy) y después de la anestesia clorofórmica prolongada (Abderhalden y Schittenhelm).

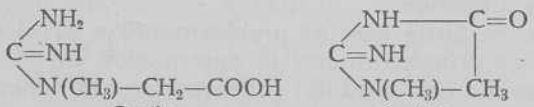
Hay, además, otras causas de aminoaciduria distintas de las señaladas hasta ahora. Entre las aminoacidurias de origen indeterminado debemos mencionar la observada en la gota, en cuya enfermedad se ha demostrado la presencia de glicocola, leucina y ácido aspártico en la orina (Ignatowsky).

Se ha recomendado la prueba de la aminoaciduria provocada para la investigación de la capacidad funcional del hígado. Queda dicho que el individuo sano es capaz de destruir grandes cantidades de ácidos aminados (y lo mismo ocurre en muchos enfermos nerviosos, en cardiópatas, etc.); los sujetos con afecciones hepáticas eliminan, por el contrario, una cantidad variable de los aminoácidos ingeridos (Glaessner). La investigación se lleva a cabo administrando a los enfermos diferentes ácidos aminados (glicocola, ácido aspártico, alanina) y dosificando luego la cantidad de éstos que se eliminan con la orina. Bith ha recomendado con el mismo objeto la administración de unos 20 gr. de peptona comercial.

## El recambio de la creatina

La eliminación de creatinina endógena es casi constante para el mismo sujeto y representa, por decirlo así, la medida del metabolismo de las masas musculares. La cantidad de creatinina eliminada por el adulto normal sometido a una dieta exenta de creatina, se ha evaluado en 15-20 miligramos por kilogramo de peso corporal. Como durante el ayuno continúa eliminándose creatinina, esto constituye la mejor prueba de que la substancia en cuestión se forma en el recambio endógeno de las proteinas celulares. Con un régimen cárneo aumenta la cantidad de creatinina eliminada, pues a la creatinina de procedencia endógena viene a sumarse la que procede de la creatina contenida en la carne (v. Bunge, Hoffmann). Parece ser que la excreción de creatinina es mayor en los sujetos jóvenes y en los adultos que en los viejos (Hoffmann, Grocco), y mayor cuando se realizan trabajos musculares intensos (Moitessier, Grocco); sin embargo, este hecho no pudo ser confirmado por otros investigadores, entre ellos, por Meissner y Hoffmann. Cuando se administra creatinina, la mayor parte se elimina sin experimentar transformación alguna, y una pequeña parte se convierte en urea.

La creatinina que se encuentra en la orina deriva de la creatina de las masas musculares, en donde se encuentra formando una combinación con el ácido fosfórico (fosfagen), según Eggleton; y en menor escala, de otros tejidos (origen endógeno). Además, deriva de la contenida en los alimentos, sobre todo en la carne (origen exógeno, alimenticio). Como la creatinina es el anhídrido interno de la creatina




Creatina Creatinina

debe de ocurrir un proceso de deshidratación, que conduce a la formación de creatinina. Gérard ha visto, en efecto, que el tejido renal contiene un fermento capaz de realizar esta transformación, y Gottlieb y Stangassinger han demostrado que algunos órganos contienen fermentos capaces de transformar la creatina en creatinina. Parece probable que la sustancia matriz de la creatina sea la arginina, un ácido aminado, pues Inoye ha visto que el hígado es capaz de formar creatina a partir de la arginina.

Afín de la creatina es la lisatina, substancia que se ha encontrado como componente de algunos órganos de la economía, y que Dreschel logró obtener hirviendo la caseina con cloruro de zinc y ácido clorhídrico. Entre la lisatina y la lisatinina hay la misma relación que entre la creatina y la creatinina.

Se encuentra aumentada la excreción de creatinina en las enfermedades febriles y en la hipertermia experimental o accidental (a consecuencia de los procesos degenerativos de que son asiento los músculos?), y se ha encontrado disminuída en la atrofia muscular progresiva y en casos de extensas parálisis musculares (Jacubowitsch, Rosenthal) y en los individuos caquécticos. En las enfermedades que

cursan con hipertonia muscular se descubre, en general, aumento de la eliminación de creatina.

Según algunos autores, la orina del adulto sano no contiene creatina, aunque Meissner y Voit afirman, por el contrario, que la creatina nunca falta en la orina normal; pero sí la contiene la orina de los lactantes sanos, de las puérperas y de las preñadas. Cuando se administra creatina, en parte se elimina sin transformar, y en menor cantidad, transformada en creatinina. Patológicamente aparece **creatinuria** en las circunstancias siguientes: 1. En las afecciones del hígado (cáncer, cirrosis) y en caso de degeneraciones hepáticas producidas por venenos (fósforo, cloroformo).—2. En la inanición aguda y crónica, en la caquexia cancerosa, en las enfermedades febriles y en la enfermedad de Basedow.—3. En la diabetes grave; en este caso la eliminación de creatina parece estar en relación con la falta de aprovechamiento de los hidratos de carbono, pues se ha visto que en la inanición total o en el simple ayuno hidrocarbonado basta la ingestión de hidratos de carbono para que desaparezca la creatinuria. Parece ser que así como el ayuno hidrocarbonado inhibe la destrucción de los compuestos acetónicos, los cuales aparecen entonces en la orina, dificulta también la conversión de la creatina en su anhídrido interno.—4. También aparece creatinuria cuando degeneran rápidamente grandes territorios musculares; esto ocurre normalmente durante el puerperio, y patológicamente, en las extensas degeneraciones musculares de origen medular.

En la orina, la creatinina puede transformarse en creatina, cuando la reacción de aquélla se torna alcalina. In vitro también se ha observado que la creatinina se transforma en creatina por la acción de los álcalis, y que la creatina experimenta un proceso de deshidratación en presencia de los ácidos.

## Polipepturia y albumosuria

La orina normal ya contiene una pequeña cantidad de substancias pertenecientes al grupo de los polipéptidos (Abderhalden y Pregl), pero éstas aumentan en diferentes estados. Esta **polipepturia** se observa en el embarazo (Falk y Hesky), en el cáncer (Falk, Salomon y Saxl), en las afecciones graves del hígado y en la diabetes sacarina (Labbé y Vitry). Según Hougounencq y Morel, el coma diabético sería debido a una intoxicación por polipéptidos.

La aparición de albumosas en la orina se conoce con el nombre de **albumosuria.** Aparte la albumosuria observada en ciertas enfermedades del aparato digestivo (ulcus ventriculi, ulceraciones intestinales; Aldor, Lilienthal y Chvostek) y que se considera como una forma de albumosuria exógena, relacionada con el paso al torrente circulatorio de las albumosas contenidas en el intestino, debe mencionarse la albumosuria endógena que aparece en los casos en que están activados los procesos autolíticos (atrofia aguda amarilla del hígado, intoxicación fosfórica, reabsorción del exudado pneumónico) y en el puerperio, a consecuencia de la rápida involución del útero y de la autolisis de la albúmina de su tejido muscular. También se descubre albumosuria en gran número de estados infecciosos (Krehl y Matthes), en los procesos supurativos crónicos, en la leucemia y en la carcinomatosis. De la albumosuria de Bence-Jones que se observa en la osteomielitis y en la mielomatosis múltiple de los huesos, se tratará en otra sección de este Manual.

Por lo que se refiere a la eliminación de ácidos oxiproteicos, que son, en realidad, productos intermedios de la regresión de la albúmina, se ha demostrado incremento de los mismos en la epilepsia (Kozlowski), en la parálisis progresiva, en la sífilis cerebral y en la esclerosis múltiple (Neumann).

## Albuminuria exógena y albuminuria discrásica

La albuminuria **alimenticia** se observa a veces en aquellas circunstancias en que pasa una albúmina heteróloga a los plasmas circulantes, con lo cual el organismo se descarta del material extraño eliminándolo por el emunctorio renal. En páginas anteriores se ha tratado del aprovechamiento por el organismo de las proteinas sómato-extrañas que ingresan en el torrente circulatorio; pero tampoco hay duda de que a veces pasa a la orina una parte de los materiales albuminosos que han penetrado en el cuerpo. En la orina de individuos aparentemente sanos se demuestra muchas veces la presencia de albúmina después de ingerir huevos crudos; pero este fenómeno se observa particularmente en sujetos con debilidad renal. También puede pasar a la orina parte de las albúminas de la leche (Linossier y Lemoine) y de la carne cruda (Ascoli) ingeridas. Mediante las pruebas serológicas estudiadas anteriormente, se ha demostrado en estos casos el carácter heterólogo de la albúmina urinaria.

Según se comprende, la albuminuria alimenticia sólo se observará en aquellos casos en que ingrese en el torrente circulatorio parte de los materiales albuminoideos ingeridos. Esto se observa particularmente en sujetos afectos de «insuficiencia digestiva», en cuyo caso se escapa al proceso de la proteolisis una fracción de las proteinas contenidas en los alimentos. Como la permeabilidad de la mucosa intestinal para las albúminas heterólogas es mayor en los animales recién nacidos que en el organismo adulto (Ganghofer y Langer), a causa de la insuficiencia de los fermentos digestivos en el primer caso, de ahí que la albuminuria alimenticia se presente de manera más constante en los animales durante los primeros días que siguen al nacimiento.

Lust ha visto que los niños cuyo intestino se ha resentido a causa de una alimentación inconveniente, ya presentan albuminuria alimenticia cuando se les hace ingerir pequeñas cantidades de albúmina de huevo. Las investigaciones de Lawatschek acerca de la reabsorción entérica de las albúminas genuinas en el recién nacido y en los niños de teta con afecciones intestinales, han demostrado que la permeabilidad del intestino del recién nacido para la albúmina de huevo se prolonga durante una decena de días, y que con los progresos de la edad va aumentando poco a poco la resistencia de la pared gastro-intestinal al paso de las albúminas. Cuando se desarrollan graves alteraciones intestinales, y lo mismo en la enteritis aguda y en las recidivas agudas de las enfermedades crónicas del intestino, entonces puede demostrarse una anormal permeabilidad de la mucosa digestiva para las albúminas genuinas, tan alta o más que la que presentan los recién nacidos durante los diez primeros días de la vida. Como, según Lawatschek, existe un estrecho paralelismo entre la gravedad de la afección y la «reacción de permeabilidad a la albúmina», de ahí que pueda utilizarse ésta para formar juicio acerca de las modificaciones del proceso y para establecer un juicio pronóstico.

Hayashi sostiene que en la génesis de la albuminuria alimenticia del niño interviene verosímilmente una excitabilidad anormal del sistema nervioso. Se comprende, no obstante, que además del factor mencionado —paso de las albúminas alimenticias al torrente circulatorio—, debe de existir al mismo tiempo un estado de incapacidad de los fermentos proteolíticos celulares, por cuyo motivo las células ya no pueden degradar toda la albúmina extraña que ha penetrado en el cuerpo.

Al lado de la albuminuria alimenticia debemos señalar la albuminuria **dispéptica** descrita por Robin, que tiene, al parecer, íntimas relaciones con aquélla. En ambos casos la albúmina sólo aparece en la orina durante la fase digestiva, alcanza su máximo a las cuatro horas de la comida y va decreciendo luego paulatinamente, para desaparecer por completo a la sexta hora; la cantidad de albúmina eliminada oscila alrededor de 1 gr. por día. La albuminuria digestiva se observa en el curso de diferentes afecciones del tracto gastro-entérico (cáncer, úlcera del estómago, catarro intestinal).

Linossier y Lemoine distinguen una albuminuria digestiva y una albuminuria dispéptica. Admiten Linossier y Lemoine que el riñón es impermeable tanto para las albúminas propias como para las albúminas extrañas, y que sólo deja de serlo cuando se altera su funcionamiento a causa de la acción de nefrotoxinas. Las substancias nefrotóxicas proceden de los alimentos, pero en condiciones normales son destruídas en el curso de la digestión. Cuando las funciones digestivas se perturban, entonces las nefrotoxinas pueden penetrar accidentalmente en la sangre, determinando lesiones renales.

Se habla de «albuminuria digestiva» cuando el riñón se halla alterado con anterioridad a la agresión de las nefrotoxinas, en cuyo caso bastan dosis mínimas de nefrotoxinas procedentes de los materiales alimenticios que se sustraen a la digestión normal para producir albuminuria. Se habla, en cambio, de «albuminuria dispéptica» en los casos en que el riñón, sano con anterioridad, sólo reacciona a dosis masivas de venenos nefrotóxicos; en estas condiciones se requiere un trastorno acentuado de las funciones digestivas para que se presente albuminuria.

Según Semmola, la albuminuria del mal de Bright estaría en relación con modificaciones primarias de las albúminas sanguíneas, que ya no podrían ser utilizadas en estas condiciones, con lo cual el organismo se descartaría de ellas eliminándolas a través del riñón. Lo primario en la enfermedad de Bright sería la alteración de la albúmina, y por ende, la albuminuria (albuminuria discrásica); y lo secundario, las lesiones renales. La cuestión de si en éste y en otros estados (estados caquécticos, afecciones del tubo digestivo, etc.) se modifica la estructura química de las albúminas propias del organismo, no ha salido aún del terreno puramente teórico.

En armonía con los conocimientos que poseemos en la actualidad acerca de la progresiva degradación intraorgánica de los materiales proteicos, cabe suponer que los disturbios del cambio de la albúmina últimamente descritos, están relacionados con una insuficiencia del protoplasma para utilizar, ya la propia molécula albuminosa, ya los productos intermedios de su degradación. Al emplear el término «insuficiencia desintegradora del protoplasma» no hacemos otra cosa que echar mano de una expresión que traduce un

hecho objetivo, sin que prejuzgue lo más mínimo acerca de las causas y del mecanismo de esta insuficiencia, aunque parezca seguro que se trata de alteraciones de los mecanismos fermentativos intracelulares que intervienen en el cambio material.

La impotencia del organismo para aprovechar los materiales procedentes de la regresión de la albúmina, depende verosímilmente de un estado de insuficiencia de los fermentos desintegradores que intervienen en el desmembramiento de la molécula albuminoidea y de los productos intermedios y terminales de la dislocación de ésta. Parece, sin embargo, que al paso que en circunstancias especiales se trata de un decaimiento de la potencia fermentativa del protoplasma, de tal manera que el organismo no es ya capaz de aprovechar los productos formados en cantidad normal o hasta subnormal, como ocurre, v. gr., en la cistinuria; en otros casos se trata con toda probabilidad de que, a pesar de permanecer indemnes los mecanismos diastásicos de las células, resultan éstas impotentes para utilizar los materiales formados o introducidos en exceso en el organismo.

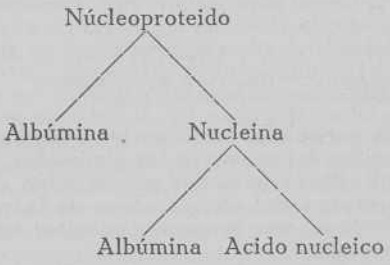
## Discarbonuria, carbonuria disoxidativa

La relación entre el carbono total y el nitrógeno total contenidos en la orina, es decir, el valor del cociente $\frac{C}{N}$ oscila normalmente entre 0,7-0,8. Un aumento del cociente $\frac{C}{N}$ se encuentra en las más variadas enfermedades, en la diabetes sacarina, en la diabetes insípida, en la caquexia cancerosa, en diversas endocrinopatías, etc. Las alteraciones metabólicas que conducen a un aumento del cociente $\frac{C}{N}$ son expresivas de una defectuosa oxidación de los productos carbonados en el interior del cuerpo, designándose este estado como **discarbonuria o carbonuria disoxidativa** (Bickel y Kauffmann-Cosla). En la diabetes, por ejemplo, la orina contiene glucosa, acetona y ácido diacético, es decir, compuestos carbonados que se han escapado al proceso de oxidación intracelular, por cuyo motivo acrece la cantidad de C urinario, y por ende, el valor del cociente $\frac{C}{N}$. Kauffmann-Cosla ha visto que en la discarbonuria diabética se encuentran en la orina productos intermedios del cambio material de los glúcidos, representados por el ácido láctico y el aldehido acético. En perros sometidos a una dieta carente en vitaminas también encontró el autor estas substancias en la orina. Por tanto, además de la discarbonuria diabética, hay que considerar otras formas de discarbonuria aglucosúrica, tal, por ejemplo, la que se encuentra en la diabetes insípida y en los estados caquécticos.

Desde un punto de vista teórico, Kauffmann-Cosla distingue las discarbonurias relacionadas con una oxidación defectuosa de los glúcidos, cuya paradigma está representada por la discarbonuria diabética, y las discarbonurias ligadas a la incompleta oxidación de los lípidos y de los materiales proteicos del cuerpo.

## Recambio patológico de los núcleoproteidos

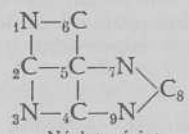
Los **núcleoproteidos** están constituídos por la asociación de nucleina y albúmina, y las nucleinas están formadas por la unión de una proteína a un complejo prostético, el ácido nucleico. Según el esquema de Lilienfeld, la descomposición de los núcleoproteidos puede representarse en la siguiente forma:

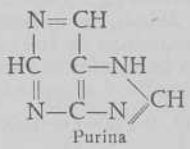


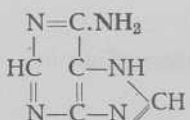

Entre los productos de la descomposición de los ácidos nucleicos figuran los siguientes cuerpos:

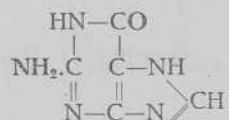
1. Bases púricas (adenina, guanina, xantina e hipoxantina).
2. Bases pirimídicas (timina, citosina, uracilo).
3. Un grupo hidrocarbonado, representado por una exosa o una pentosa.
4. Acido fosfórico.

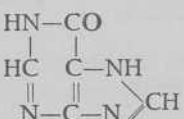
De las bases púricas, derivadas de la purina, sólo la adenina y la guanina preexisten en la molécula de los ácidos nucleicos; la hipoxantina y la xantina proceden de los cuerpos anteriormente mencionados. El ácido úrico se forma por oxidación de la xantina.

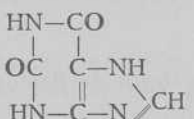

Núcleo púrico

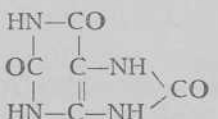

Purina


Adenina = 6. Aminopurina, $C_5H_5N_5$


Guanina = 2. Amino.-6.-oxipurina, $C_5H_5N_5O$

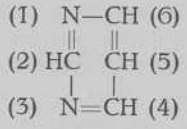

Hipoxantina = 6. Oxipurina, $C_5H_4N_4O$


Xantina = 2, 6.-Dioxipurina, $C_5H_4N_4O_2$

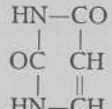

Acido úrico = 2. 6. 8.-Trioxipurina, $C_5H_4N_4O_3$

Entre las purinas metiladas figuran: la teobromina o 3.7-dimetilxantina; la teofilina o 1.3-dimetilxantina; y la cafeína o 1.3.7-trimetilxantina.

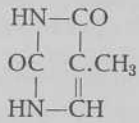
Las bases pirimídicas, que contienen el núcleo pirimídico



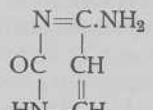
están representadas por la timina, la citosina y el uracilo, de las cuales sólo las dos primeras preexisten en la molécula de los ácidos nucleicos. En la orina se han encontrado trazas de citosina y de uracilo



Uracilo = 2. 6. Dioxipirimidina, $C_4H_4N_2O_2$



Timina = 5. Metil-2. 6. dioxipirimidina, $C_5H_6N_2O_2$

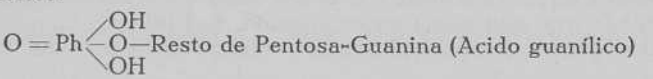


Citosina = 2. Oxi- 6. aminopirimidina, $C_4H_5N_3O$

En la hidrólisis parcial del ácido nucleico (mediante la acción de los álcalis) se obtienen substancias del género de los glucósidos, a las que Levene ha dado el nombre de nucleósidos, formados por la unión de un hidrato de carbono y una base. La adenosina del ácido nucleico de la levadura está formada por la combinación de *d*-ribosa, una pentosa, y adenina; en la composición de la guanosina, entra guanina.

Desde el punto de vista de su composición, los ácidos nucleicos se diferencian en:

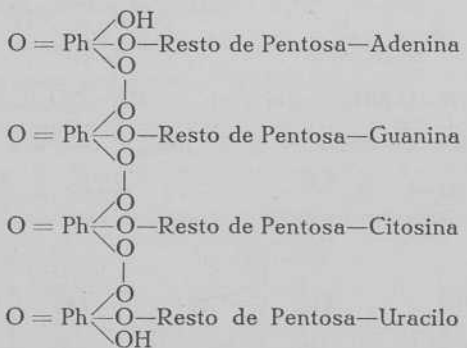
1. Mononucleótidos, formados por la combinación de un nucleósido con el ácido fosfórico:



Por tanto, los nucleótidos resultan de la combinación de los nucleósidos con el ácido fosfórico:

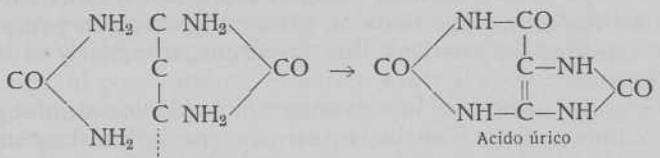
Nucleótido + Agua = Acido fosfórico + Nucleósido
Nucleósido + Agua = Base de purina + Pentosa.

2. Polinucleótidos, formados por la asociación de varios mononucleótidos. Según Levene y Jakob, la molécula de los polinucleótidos que entran en la constitución de las nucleinas de los organismos superiores, podría representarse esquemáticamente en la siguiente forma:



En tanto en los mamíferos, en los anfibios y en los peces, la mayor parte del nitrógeno se elimina bajo forma de urea, en las aves y en los reptiles, y también en muchos invertebrados, se elimina bajo forma de ácido úrico, de tal manera que hay que admitir que en el caso últimamente mencionado el ácido úrico se forma por síntesis, probablemente a partir de dos moléculas de urea y de

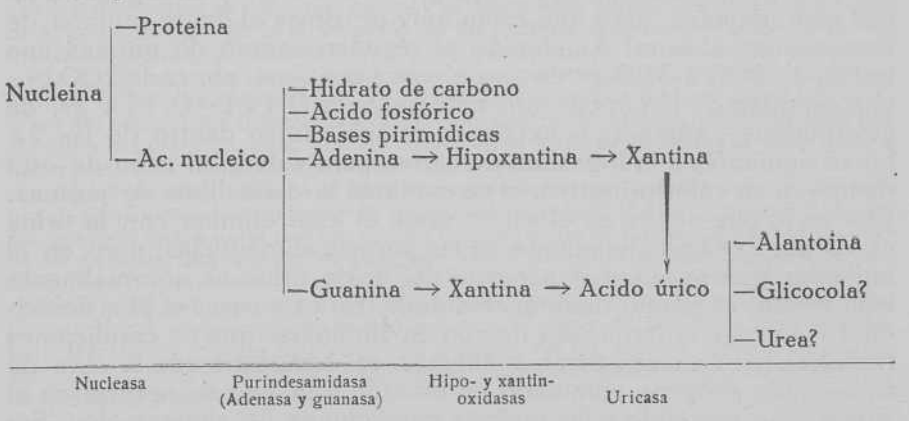
una cadena de tres carbonos procedente quizás del ácido láctico o de otros ácidos tricarbonados:




Cadena tricarbonada del ácido láctico

Pero el ácido úrico que se elimina con la orina de los mamíferos, y por tanto, del hombre, representa, juntamente con una pequeña cantidad de bases de purina, el producto terminal de la regresión de los núcleoproteidos. La transformación de la adenina y guanina en hipoxantina y xantina, respectivamente, es función de especiales fermentos desaminantes o desaminasas; y la transformación de la hipoxantina en xantina, y de ésta en ácido úrico, es debida a la acción de enzimas oxidantes específicos. Al paso que la alantoina debe de considerarse como el último término del metabolismo de las purinas en el perro, según Wiechowski, en el hombre la mayor parte de estos cuerpos se elimina bajo forma de ácido úrico. Según Schittenhelm, en el hombre se formaría urea a expensas del ácido úrico; pero, según resulta de recientes investigaciones de Heydkamp, parece ser que el ácido úrico representa el producto terminal del metabolismo de las purinas, no desintegrándose en otros materiales. A estos resultados llegó Heydkamp inyectando endovenosamente al hombre urato monosódico, e inyectando, en otra serie de experimentos, las sales sódicas de mononucleótidos, de ácidos guanílico y adenílico. Con la inyección de estas substancias, una fracción del ácido úrico eliminado proviene de la desintegración de las bases de purina del nucleótido inyectado, pero hay otra fracción que deriva de las purinas endógenas, pues la inyección de estas substancias ejerce una acción dinámica específica que conduce a una mayor destrucción de los materiales nucleares.

En el siguiente esquema está representado el proceso de transformación de los núcleoproteidos:




Si se considera que los manantiales del ácido úrico están representados por las purinas contenidas en los alimentos —manantial exógeno— y por los cuerpos púricos procedentes de la degradación de las nucleinas que entran especialmente en la constitución de los núcleos celulares —material endógeno—, se comprende, desde luego, que estará aumentada la eliminación de ácido úrico en las circunstancias siguientes:

1. Siempre que ingrese con los alimentos una gran cantidad de purinas, en cuyo caso aumenta el ácido úrico de procedencia exógena. Entre los alimentos ricos en purinas figuran, en primera línea, el timo de ternera, las anchoas, los arenques, el riñón y el hígado de vaca y la carne.

2. Cuando aumente la desintegración de los núcleoproteidos celulares, como acontece en la leucemia, en la que hay una intensa destrucción de leucocitos; y en el período de resolución de la pulmonía, a causa de la reabsorción de los productos de disgregación de los glóbulos blancos contenidos en el exudado. También se ha demostrado aumento de la eliminación de ácido úrico endógeno en la intoxicación fosfórica aguda y en la diabetes con desnutrición acentuada (Kaufmann, Mohr), como consecuencia de la rápida fusión autolítica de los tejidos.

3. Finalmente, puede ocurrir que a pesar de no estar aumentada la producción de ácido úrico, se elimine éste en mayor cantidad, a causa de que no se destruya como en condiciones normales, por estar perturbados los mecanismos fermentativos que intervienen en la uricolisis. En este último sentido merece ser estudiado con cierto detalle lo concerniente a la química patológica de la **gota.**

Al paso que en el individuo normal sometido a una dieta exenta de purinas la cifra de ácido úrico endógeno eliminado con la orina oscila entre 0,3 y 0,5 gr. por día, en los sujetos afectos de gota es muy poco elevada la curva endógena de ácido úrico durante los períodos libres de ataques, encontrándose por debajo de la cifra mínima señalada para el hombre sano. En estas condiciones, es decir, con un régimen pobre en purinas (consistente en leche, huevos y vegetales), el gotoso elimina 0,1—0,2 gr. de ácido úrico endógeno, o cifras algo mayores, pero que están muy próximas al límite mínimo de excreción en el sano. Añadiendo al régimen exento de purinas una ración de 200 a 300 gr. de carne —que contiene, por cada 100 gr., una cantidad de N púrico correspondiente a 0,111—0,114 gr. de ácido úrico—, aumenta la excreción de ácido úrico dentro de las 24 horas siguientes a la ingestión de carne, para volver, al cabo de este tiempo, a su valor primitivo, si se continúa la dieta libre de purinas. Esto es lo que ocurre en el sujeto sano, el cual elimina con la orina el 50 por 100 próximamente de las purinas alimenticias; pero en el individuo gotoso la curva exógena del ácido úrico es anormalmente baja y está, al mismo tiempo, retardada. En este caso, el plus de ácido úrico exógeno tarda más tiempo en eliminarse que en condiciones normales (tres a cinco días), y además, se demuestra que la cifra de ácido úrico exógeno eliminado es inferior a la que se aprecia en el sujeto sano sometido a las mismas condiciones de alimentación. Según Brugsch y Schittenhelm, el ácido úrico que no aparece en la orina se eliminaría bajo forma de otros materiales nitrogenados. Coincidiendo con el descenso de la eliminación de ácido úrico, se demuestra sobrecarga de este cuerpo en la sangre (hiperuricemia), y esto aún después de seguir durante mucho tiempo una alimentación exenta de purinas. Umber admite que la defectuosa eliminación de ácido úrico observada en la gota depende de un aumento de la afinidad de

los tejidos para el ácido úrico. También se demuestra hiperuricemia en la litiasis úrica (A. Chauffard, Brodin y Grigaut); pero, lo mismo aquí que en la gota, no existe relación constante entre la sobrecarga urática de la sangre y la eliminación de ácido úrico.

Además, al paso que en el sujeto normal se eleva momentáneamente el contenido de la sangre en ácido úrico después de la ingestión de alimentos ricos en purinas, o después de la administración de ácido nucleico, en el gotoso no logra demostrarse en idénticas condiciones incremento de ácido úrico (Brugsch y Schittenhelm). Es curioso el hecho de que a veces se pueda provocar un ataque de gota dando al gotoso alimentos ricos en purinas (Reach y otros), o sometiéndole a la acción de los rayos X (Linser), con lo cual aumenta la formación de ácido úrico endógeno, a causa de la excesiva destrucción de leucocitos.

Momentos antes del ataque agudo de gota desciende la eliminación de ácido úrico endógeno (His); pero apenas iniciado el ataque sube más o menos, sobrepasando la cifra obtenida en los intervalos libres, para decrecer de nuevo lentamente, y a veces muy por debajo del valor mínimo, en el momento de cesar el ataque. Umber designa las fases primera y última con los términos «períodos de depresión anacrítica y postcrítica», respectivamente; y a la fase de aumento de excreción de ácido úrico, cuyo acmé corresponde al segundo o tercer día de iniciado el ataque, la designa con el nombre de «período de eliminación úrica». Coincidiendo con la mayor eliminación de ácido úrico durante los accesos, disminuye la sobrecarga urática en la sangre.

La «prueba de la tolerancia para las purinas» propuesta por v. Noorden y Schliep demuestra que algunos gotosos se comportan como los sujetos sanos desde el punto de vista de la eliminación de las purinas exógenas, cuando se les da una ración de 200 gramos de carne; pero que aparecen las conocidas anomalías en la eliminación del ácido úrico cuando se aumenta la ración cárnea a 300 ó 400 gr. El hombre sano sometido a un régimen exento de purinas elimina la totalidad del ácido úrico inyectado en las venas dentro de los dos primeros días que siguen a la inyección, cosa que no ocurre en el gotoso, en quien es más lenta e incompleta la eliminación del ácido úrico inyectado.

Aparte la gota, también se ha demostrado aumento de ácido úrico en la sangre de nefríticos y leucémicos y en el período de resolución de la neumonía, pero sin que esto tenga nada que ver con un trastorno nutritivo relacionado, ni de cerca ni de lejos, con la gota. Al paso que en el individuo normal sometido a una dieta libre de purinas, la cantidad de ácido úrico contenido en la sangre oscila entre 10 y 30 miligramos por 1.000 c. c., no excediendo de 30 miligramos (Mac Clure y Pratt), en los gotosos se han encontrado cifras de 60, 80 y más miligramos. Horzfeld y Stocker han visto que la saliva de los sujetos afectos de artritis úrica es más rica en ácido úrico que la del individuo normal; otro tanto ocurriría en la nefritis y en la leucemia.

En el estado actual de nuestros conocimientos acerca de la química patológica de la gota, se define la artritis úrica como un proceso caracterizado por retardo en la transformación, en la destrucción y en la eliminación de ácido úrico (Brugsch y Schittenhelm). En el gotoso no sólo se descubre retardo en la transformación de las purinas en ácido úrico (a causa de una insuficiencia de los mecanismos diastásicos que intervienen en aquella transformación, representados por las

purindesamidasas y por la xantinoxidasa), sino que podría demostrarse, además, retardo en la formación de urea a expensas de las purinas alimenticias, en relación con una insuficiencia del fermento uricolítico. El retardo en la eliminación de ácido úrico, es otro de los factores integrantes del cuadro patológico.

Además de la gota pura, cuyo estudio acabamos de hacer, se distingue una **gota de origen renal,** que se observa sobre todo en la intoxicación crónica saturnina. Se admite que en esta última forma lo primario es la lesión renal, y lo secundario, las manifestaciones articulares de la enfermedad; en cambio, en la gota pura o «nutritiva»

Fig. 60
Grandes tofos uráticos, en parte ulcerados.

se trataría de perturbaciones primarias del metabolismo de las purinas, siendo secundarias las lesiones renales. En la gota de origen renal el grado de uricemia experimenta grandes oscilaciones de un día a otro, en relación con el grado de permeabilidad de los riñones. Muchos autores admiten, sin embargo, que la verdadera causa de la retención de ácido úrico en el gotoso afecto de gota nutritiva, es también la insuficiencia eliminatoria del riñón para el ácido úrico. Según esto, la uricemia y las conocidas anomalías de excreción del ácido úrico estudiadas anteriormente, deberían considerarse como efectos coordinados de la insuficiente función depuradora de los riñones.

En la **gota atípica,** en cuyo grupo deben catalogarse aquellos casos en los que se presentan depósitos gotosos, sin que exista una gota genuinamente típica (Goldscheider), se demuestra también uricemia de grado variable, tanto más intensa cuanto mayor es la gravedad del caso (Steinitz).

Entre las manifestaciones crónicas de la gota figura principalmente la aparición de depósitos tofáceos constituídos por sales de ácido úrico. Estos tofos, de tamaño muy variable, se localizan de preferencia en los cartílagos de la oreja, en las bolsas serosas olecraneana y patelar y en las junturas, y más raramente, en el tejido celular subcutáneo de la cabeza, del tronco y de la planta de los pies. En la autopsia se demuestra a veces la existencia de concreciones uráticas en las válvulas cardíacas y en otros órganos. Desde el punto de vista microscópico, las concreciones uráticas de los tejidos aparecen constituídas por finas agujas de uratos, distribuídas en forma de me-

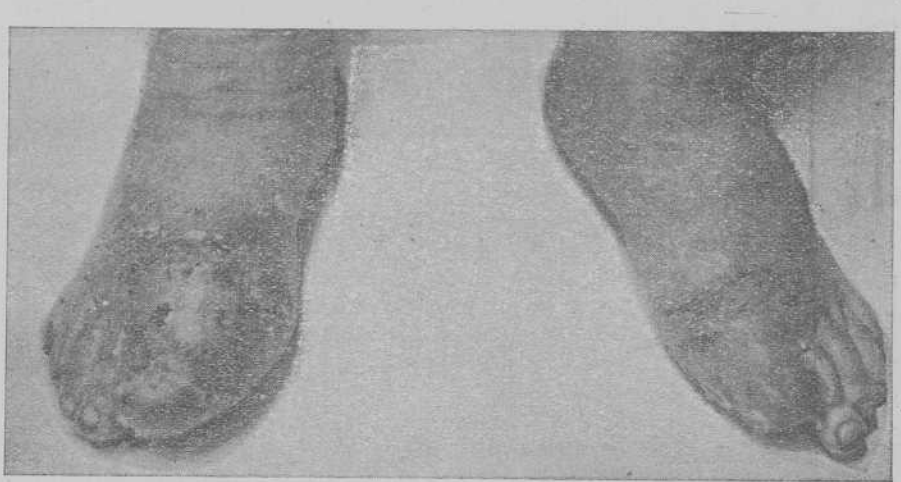


Fig. 61

Tofos u'cerados en los pies, en un caso de gota grave.

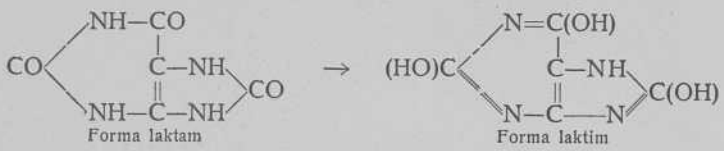
chones y rosetas en la substancia fundamental cartilaginosa o en el tejido conjuntivo. Químicamente, las concreciones tofáceas están formadas casi en totalidad por urato monosódico.

Después de la ligadura de los uréteres se puede demostrar en las aves y reptiles la aparición de depósitos uráticos en las articulaciones y en las vísceras, lo que se explica si se tiene en cuenta que los animales en cuestión eliminan la casi totalidad del N bajo forma de ácido úrico, y si se considera que al ligar los uréteres queda aquél retenido en el interior del cuerpo, depositándose en los lugares dichos.

Kossa ha descrito una **gota aloínica experimental** en las aves, que se produce con la inyección de aloína, substancia que actúa como un veneno renal. En unión de P. Pena y de T. Venero, hemos visto que alguna vez se logra demostrar en la autopsia de pollos que han sucumbido a la intoxicación crónica por la aloína, grandes depósitos uráticos en las serosas (peritoneo), en las articulaciones y en el corazón, en el pericardio y en las válvulas. Parece tratarse en semejante caso de infiltraciones uráticas afines de las que se presentan después de la ligadura de los uréteres, y que deben de explicarse en vista de las lesiones renales que se descubren en la autopsia. Por lo demás, debe hacerse notar que otros animales resisten dosis colosales de aloína sin presentar depósitos uráticos. La **gota guanínica** del cerdo, descrita por Virchow, que se caracteriza por la presencia de concreciones de guanina en diferentes tejidos, dependería de una insuficiencia

de la desaminasa. Recuérdese que la guanina es una base de purina precursora del ácido úrico.

Ignoramos todavía la causa de la precipitación del ácido úrico en los tejidos, pues el concepto de Gudzent acerca de lo que él llama uratohistequia del tejido conjuntivo, no indica más que una especial alteración de este tejido que conduce a la fijación de sales uráticas. Admiten otros investigadores que a causa de la defectuosa destrucción y eliminación del ácido úrico, la sangre del gotoso sometido a dieta mixta representa una solución sobresaturada de ácido úrico. Las investigaciones físico-químicas de Gudzent han demostrado que existen dos formas isoméricas de ácido úrico, que difieren por su grado de solubilidad: la forma laktam, más soluble, pero inestable; y la forma laktim, poco soluble, pero más estable:




En tanto Ebstein supone que el ácido úrico se encuentra en la sangre en forma de urato disódico, y Tollens cree que se trata de urato monosódico, otros investigadores admiten que el ácido úrico existe, a lo menos en parte, al estado de combinaciones con el ácido nucleico (Minkowski) o con el ácido timínico resultante de la destrucción de las nucleinas (Schmoll). La precipitación del ácido úrico en los tejidos dependería de la insuficiencia de aquellos productos disolventes que mantienen en solución estable el ácido úrico, o bien de la transformación de la forma inestable en su tautómero estable. Por su parte, Schade admite que el ácido úrico contenido en la sangre se encuentra formando combinaciones de naturaleza coloidal. Recientemente admiten Chauffard, Brodin y Grigaut que, a causa de la incompleta dislocación de los ácidos nucleicos, se forman ácidos úricos compuestos, de escasa difusibilidad, que son los que se encuentran probablemente en los individuos gotosos. La formación de estos ácidos úricos compuestos se debe a la incompleta degradación de los ácidos nucleicos, y a que los procesos de desaminación y oxidación de las purinas se produce, parcialmente al menos, en los agregados de los nucleótidos y nucleósidos.

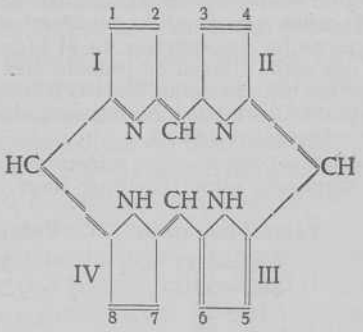
La predilección de los depósitos tofáceos por los cartílagos se explica considerando que ya el tejido cartilaginoso normal tiene gran afinidad para el ácido úrico. Cuando se sumergen trozos de cartílago en una solución de urato sódico, aparecen al cabo de pocos días depósitos uráticos en el cartílago (Almagia), y, de otra parte, también puede demostrarse ácido úrico en los cartílagos de un conejo al que se introduce por vía peritoneal grandes cantidades de aquel cuerpo. La predilección del cartílago y del tejido conjuntivo para el ácido úrico, estaría en relación con la gran cantidad de sodio que contienen estos tejidos (v. Loghem).

Magnus-Lévy no ha podido demostrar en los gotosos disminución de los cambios respiratorios, y Brugsch también encontró normal el cambio gaseoso. La

intervención de las glándulas de secreción interna (hipófisis, tiroides) en el recambio de las purinas, es un hecho al abrigo de toda duda (Falta y Nowaczinsky). También debe recordarse la intervención del sistema nervioso en la eliminación de ácido úrico, pues parece que ésta está condicionada en parte por el tono del esplácnico.

## Patología de las porfirinas

En lo tocante a la porfirinuria, véase lo que se dijo en la página 71 de este mismo volumen. Aquí nos limitaremos a recordar que del grupo prostético de la hemoglobina deriva la porfirina, exenta de hierro. El núcleo de las porfirinas es la porfina (H. Fischer),




originándose aquéllas por substitución de los H 1-al-8 de los anillos pirrólicos por otras agrupaciones. En la molécula de **etioporfirina** cuatro de los H están reemplazados por cuatro grupos metilo, $CH_3$, y los otros cuatro por otros tantos grupos etilo, $C_2H_5$; pero dado que los cuatro grupos metilo pueden ocupar cuatro diferentes posiciones dentro de la molécula, de ahí que se consideren cuatro formas isómeras de etioporfirina. La etioporfirina I es la 1-3-5-7 tetrametil-2-4-6-8 tetraetilporfina. De esta etioporfirina deriva la **uroporfirina**, por reemplazamiento del grupo $CH_3$ (4) por un resto del ácido malónico $-CH(COOH)_2$; y la **coproporfirina**, en la cual está inserta la cadena residual del ácido propiónico $-CH_2-CH_2-COOH$ en posición 4. Ambas porfirinas se encuentran normalmente en la orina y en las heces, y en cantidad anormalmente elevada se encuentra uroporfirina en el envenenamiento por el sulfonal y trional y en la porfirinuria congénita.

De la etioporfirina III o 1-3-6-7 tetrametil-2-4-5-8 tetraetilporfina, deriva el grupo de las **hematoporfirinas**, en las que las posiciones 5 y 8 están ocupadas por restos de ácido propiónico $-CH_2-CH_2-COOH$. Se incluyen aquí la protoporfirina, que se encuentra en las heces de individuos alimentados con substancias ricas en sangre o en carne, y en cuya fórmula existen dos restos vinilos $-CH=CH_2$ en posición 2-4. Por hidratación de la protoporfirina se origina la hematoporfirina, con dos restos oxietílicos $-CH_2-CH_2OH$ en posición 2-4. De las porfirinas estudiadas, la hematoporfirina no se forma en el organismo sano ni enfermo. En las porfirinurias se encuentran copro- y uroporfirina, y no hematoporfirina, según se creyó erróneamente. No parece verosímil que las porfirinas encontradas en caso de porfirinuria deriven del grupo prostético de la hemoglobina, ni de los pigmentos biliares. Algunos investigadores se inclinan a pensar que se forman en virtud de un proceso de síntesis, y otros piensan que pueden originarse por la acción de las bacterias intestinales sobre la hemoglobina contenida en los alimentos.

## Disturbios del cambio mineral

Dada la índole especial de este libro no podemos entrar aquí en detalles acerca de las alteraciones que pueden sobrevenir en el recambio de algunos elementos minerales que se encuentran generalmente formando combinaciones orgánicas de diferente complejidad. Tal ocurre con el yodo, que se encuentra en el producto de secreción del tiroides; con el arsénico, que entra en la composición de diferentes órganos (tiroides, piel, producciones epidérmicas, etc.); con el fluor, que existe en el tejido óseo y en los dientes bajo forma de fluoruro cálcico; con el silicio, que se encuentra en el tejido pancreático y en otros órganos; con el cobre, cuya presencia se ha demostrado en el hígado y en la bilis; con el magnesio, el zinc y con otros elementos todavía más raros —lantano, cerio— que forman parte de las cenizas de los huesos (Kossa). Mucha mayor importancia tiene el conocimiento de los disturbios del recambio del calcio, del hierro, del fósforo y del cloruro sódico.

La cantidad en que algunos componentes minerales se encuentran en el suero sanguíneo normal, es la siguiente, según Heubner (mgr. por 100 c. c. de suero):

| | Valores extremos | Valor medio |
|---|---|---|
| Cl | 320—400 | 355 |
| Na | 280—320 | 300 |
| K | 16—24 | 20 |
| Ca | 8—16 | 10 |
| Mg | 1—4 | 2,5. |

La ración de **calcio** del hombre adulto puede evaluarse en 1-1,5 gramos por día (expresado en CaO). Parte de los materiales cálcicos ingresa bajo forma de combinaciones orgánicas contenidas en los alimentos (en la leche, en los huevos, en las semillas de las plantas, etc.), y otra parte, en forma de compuestos anorgánicos de calcio (carbonatos, fosfatos, sulfatos). La mayor parte del calcio eliminado con la orina se encuentra al estado de fosfato cálcico, y en menor cantidad, combinado con los ácidos sulfúrico y carbónico y con el ácido úrico. La cantidad de Ca eliminado con la orina oscila entre 0,2-0,3 gr. (expresado en CaO; v. Noorden y Belgardt); pero debe hacerse notar que la relación cuantitativa entre el calcio urinario y el calcio eliminado con las heces experimenta grandes oscilaciones tanto en el sujeto sano como en el enfermo.

Investigaciones recientes de Herzfeld y Lubowski acerca del contenido de la sangre en calcio, no han conducido a resultados concluyentes. En tanto la cantidad de Ca en el adulto sano es aproximadamente de 11 mgr. por 100 c. c., en circunstancias anormales aumenta o disminuye la cantidad de calcio, sin que pueda, no obstante, establecerse relación fija entre el contenido en calcio y el tipo morboso. Herzfeld y Lubowski encontraron hipocalcemia en los estados caquécticos, en la eclampsia, en la epilepsia y en la úlcera gástrica; e hipercalcemia, en la tabes, en la corea, en la neurosis cardial y en la neurastenia. En la sangre el Ca se encuentra, en parte, como calcio-ion libre; en parte, formando combinaciones salinas; y además, combinado a los prótidos, como calcio no

dializable, que representa el 60-70 por 100 de la totalidad del calcio contenido en el plasma (Meysenberg). Todavía no contamos con datos suficientes acerca de las relaciones existentes entre la calcemia y la eliminación renal e intestinal de calcio.

Se ha señalado incremento de la eliminación de Ca en la diabetes sacarina (v. Noorden, Schlessinger) y en la tisis pulmonar (Beneke, Senator); y por el contrario, disminución de la excreción cálcica en la arterioesclerosis (Rumpf), en cuyo estado puede demostrarse una proporción anormalmente crecida de calcio en los vasos ateromatosos, p. ej., en la aorta (Gazert, Rumpf). Pero en los estados en que los disturbios del metabolismo del calcio desempeñan papel preponderante, es en el estado designado por Thiemich con el nombre de **espasmofilia**, y además, en el **raquitismo**, afección crónica de la primera infancia. También debe figurar aquí la **osteomalacia**, afección también crónica que se observa con relativa frecuencia en las mujeres preñadas y que se caracteriza por un estado particular de reblandecimiento de los huesos, que es causa de variadas y múltiples deformaciones de los mismos.

Bajo la expresión «diátesis espasmofílica o espasmofilia», se designa un estado constitucional que se traduce por una disposición patológica para padecer convulsiones tónicas o clónicas, generales o parciales —espasmo laríngeo, bronquiospasmo, etc.—, y que se caracteriza, además, por hiperexcitabilidad del sistema nervioso a los excitantes eléctricos y mecánicos. Al percutir con el martillo un punto situado en medio de una línea que va desde la arcada zigomática a la comisura labial, se contraen los músculos inervados por el facial del lado correspondiente (signo del facial, de Chvostek); percutiendo el nervio peroneo más abajo de la cabeza del peroné, se obtiene la contracción de los músculos inervados por el tronco en cuestión, con lo cual el pie se coloca en flexión dorsal y abducción (signo de Lust). Según la opinión sustentada por muchos investigadores y clínicos, esta disposición espasmofílica está íntimamente relacionada con un déficit del organismo infantil en calcio (Rosenstern, Bogen, Weigert), elemento que ejerce, según se sabe, una acción moderadora sobre la excitabilidad nerviosa (Loeb y Overton, Sabbatani). Quest ha demostrado, en efecto, que el cerebro de los niños espasmofílicos es más pobre en Ca que la substancia nerviosa de los niños normales; pero como se ha observado que los chicos alimentados con leche de vaca y que están afectos de espasmofilia, mejoran cuando se sustituye aquélla por leche de mujer, o cuando se les somete a dieta hídrica (dietas ambas más pobres en calcio), de ahí que se haya atribuído el defecto cálcico que aparece en las condiciones primeramente enumeradas, a la existencia, en el suero de la leche de vaca, de una substancia que determina un mayor egreso de calcio en el organismo (Grule). La opinión defendida por Escherich, a saber, que la tetania infantil está en relación con un estado de insuficiencia de las glandulillas paratiroideas, no está en desacuerdo con la teoría defendida por Rosenstern, pues está probado que la extirpación de las paratiroides conduce al empobrecimiento del organismo en calcio (Mac Callun y Voegtlin).

Mac Callun y Voegtlin han observado que al paso que el contenido de la substancia cerebral en calcio oscilaba entre 0,0750—0,0841 en perros sanos, era, en cambio, mucho menor en los animales paratireoprivos (0,0472—0,0531). La médula y el cerebelo también se empobrecen en calcio. En las ratas tetánicas paratiroidectomizadas se aprecia hipoplasia del esmalte y falta de calcificación de la dentina (Erdheim); al mismo tiempo, el animal se empobrece en calcio (Leopold y Neus). Más recientemente V. Cooke no ha podido confirmar la expoliación de calcio por la orina y por las heces, y ha visto, además, que el cerebro de perros con tetania contiene mayor cantidad de calcio que el de animales sanos. Acerca de las relaciones entre la avitaminosis y la espasmofilia, véase lo dicho en páginas anteriores.

En el raquitismo y en la osteomalacia los huesos son más pobres en calcio que en el sujeto normal. Por lo que respecta a las causas de este empobrecimiento del tejido óseo en calcio, se han emitido las opiniones siguientes:

1. El raquitismo, y lo mismo la osteomalacia, estarían en relación con un aporte insuficiente de calcio. Los perros jóvenes sometidos a una dieta pobre en calcio presentan fragilidad anormal de los huesos; en análogas condiciones, los huesos de los animales adultos se vuelven poco a poco más delgados y porosos (E. Voit). Según Roloff, los corderos alimentados con la leche de sus madres se vuelven raquíticos, siempre que éstas consuman un forraje pobre en sales cálcicas. El mismo autor ha visto desarrollarse el cuadro osteomalácico en perros y cerdos sometidos a una alimentación insuficiente en sales de calcio.

2. Como los niños raquíticos y los sujetos osteomalácicos ingieren generalmente suficiente cantidad de Ca, se ha pensado que ambas afecciones están condicionadas por un defecto de reabsorción del calcio contenido en los alimentos. Los trastornos de la reabsorción cálcica estarían relacionados con disturbios gastro-intestinales.

3. En el raquitismo se trataría de una anomalía en la asimilación del calcio, o, según Pfaundler, de un disturbio en la absorción del ión calcio por el tejido osteoide.

4. Tanto en el raquitismo como en la osteomalacia se trataría de un aumento de la desasimilación del calcio. Se ha pretendido que el ácido láctico que se origina en el curso de fermentaciones digestivas anormales y que pasa a la sangre, disolvería las sales cálcicas que forman el esqueleto mineral del tejido óseo, con lo cual éste se empobrece en Ca. Sin embargo, Heiss y Baginski no han podido demostrar disminución de sales cálcicas en los huesos después de la repetida administración de ácido láctico a los animales; y los mismos resultados negativos obtuvo Reiss, cuyo autor no ha logrado empobrecer en sales térreas los huesos de un perro al que administró cerca de dos kilos y medio de ácido láctico propinado en dosis diarias de 7,4 gr. La opinión sustentada por Wachsmuth, a saber, que en el raquitismo se trataría de una pérdida de calcio debida a la disolución de las sales de este nombre bajo la acción de la sangre sobrecargada de $CO_2$, no concuerda con el hecho de la ausencia casi constante de raquitismo en los individuos afectos de cianosis congénita (Edlefsen). Además, Magnus-Levy hace observar con mucha razón que, al paso que en el hueso osteomalácico se con-

serva inalterada la relación del Ph al Ca (6 $PO_4$: 10 Ca), en los huesos frescos decalcificados por el ácido láctico se comprueba que pierden más carbonatos que fosfatos.

5. El raquitismo y la osteomalacia estarían relacionados con alteraciones de las glándulas vasculares-sanguíneas. En la génesis del raquitismo intervendrían alteraciones tiroideas (Claude y Rouillard), y, según Mendel, Basch y otros, alteraciones tímicas. También se ha atribuído la raquitis a insuficiencia de las cápsulas suprarrenales (Stöltkner). La influencia de la secreción interna del ovario en la génesis de la osteomalacia está demostrada en parte por los beneficiosos resultados que se obtienen mediante la castración (Fehling, Winckel), y por la demostración de lesiones anatómicas en el ovario. Por otra parte, Caraturo y Tarulli han visto aumentar la eliminación de calcio en perras inyectadas con jugo ovárico, y por el contrario, han observado que disminuía la calciuria en perras castradas. Estos resultados, confirmados por otros investigadores, prueban que la secreción ovárica ejerce influencia manifiesta sobre el recambio del calcio. En la patogenia de la osteomalacia se han hecho intervenir disturbios funcionales de otras glándulas vasculares-sanguíneas (tiroides, suprarrenales, etc.); pero, no obstante las relaciones, en parte demostradas, y en parte problemáticas, entre los disturbios secretores de las glándulas endocrinas y el cambio mineral, ignoramos cómo obran las secreciones internas; así, v. gr., ignoramos si la calciuria dependiente del hiperfuncionamiento ovárico está en relación con un aumento de la desasimilación del calcio o con un descenso del poder de asimilación de las células para esta substancia. Acerca del origen del raquitismo, véase lo dicho al hablar de las avitaminosis.

La **gota calcárea** caracterízase por la aparición de nódulos duros, pétreos, a nivel de los dedos, de las articulaciones del codo y del hombro y en el tejido celular subcutáneo; en los grados más avanzados se descubren numerosos tofos y placas de consistencia pétrea, cuya localización para-articular les asemeja más todavía a las concreciones tofáceas de la artritis úrica. A consecuencia de la deposición de fosfato y carbonato cálcicos en los tendones, en las fascias, en los tejidos periarticulares y en el tejido subcutáneo que envuelve las junturas, se desarrolla un estado de rigidez progresiva de las articulaciones enfermas. En la gota calcárea genuina, que, a veces, se extiende a todo el tejido conjuntivo laxo del organismo, constituyéndose entonces el cuadro de la **calcinosis universalis**, se trata, según Versé, de una enfermedad constitucional caracterizada por una especial anomalía del metabolismo del calcio. El calcio que se deposita en los tejidos, en forma de fosfato y carbonato cálcicos, proviene verosímilmente de los compuestos cálcicos introducidos con los alimentos, y no del material calcáreo de los huesos, pues éstos se encontraron indemnes en algunos de los casos estudiados.

Sin embargo, no puede negarse que el calcio que entra en la composición de los tofos calcáreos proceda, no sólo del Ca de los alimentos, sino también del tejido óseo. Esto es lo que parece ocurrir, sino en todos, por lo menos en algunos casos de gota calcárea, cuya separación de la **metástasis calcárea** descrita por Virchow no

es del todo precisa. En la metástasis calcárea se trata de la aparición de concreciones calcáreas viscerales (riñón, paredes vasculares, pulmones, mucosa gástrica e intestinal, corazón, hígado) coincidiendo con lesiones esqueléticas de variada naturaleza, sobre todo, de caries ósea y de tumores de los huesos. Admitíase en un principio que las sales cálcicas depositadas en las vísceras procedían de los huesos enfermos; pero desde que se hizo la observación de que también pueden desarrollarse nódulos calcáreos independientemente de toda alteración esquelética, coincidiendo con lesiones renales (riñón amiloideo, nefritis intersticial crónica), se atribuyó la retención cálcica, y la subsiguiente precipitación de sales cálcicas en los tejidos, a una insuficiencia eliminadora del riñón para el calcio. No obstante, si se considera la posibilidad de que aparezcan tofos calcáreos sin que existan lesiones renales ni alteraciones del esqueleto, salta a la vista la escasa solidez de las explicaciones anteriores. Mediante inyecciones repetidas de sales cálcicas a animales, se han logrado provocar calcificaciones en los tejidos (Hofmesteir, Tanalka).

Por oposición a lo que ocurre en la metástasis calcárea, en la cual los depósitos de sales cálcicas se desarrollan en las vísceras, en la gota calcárea los órganos internos permanecen indemnes, o a lo sumo se desarrollan incrustaciones limitadas a las paredes arteriales, a la musculatura cardíaca y a los ganglios mesaraicos; pero, de todos modos, es justo advertir que existen formas intermedias entre ambos estados. Investigaciones ulteriores decidirán si algunas formas de metástasis calcárea pueden considerarse como un tipo especial de gota calcárea visceral, cosa que ya puede presumirse desde ahora; pero, por lo demás, ya se comprende que no existe relación alguna entre la calcificación patológica local (trombos, ganglios calcificados, etc.) relacionada con alteraciones puramente locales de los tejidos, y la gota calcárea, que constituye una enfermedad constitucional.

La cantidad total de **hierro** del organismo ha sido evaluada en poco más de 3 gr.; de esta cantidad, la mayor parte se encuentra en la molécula de hemoglobina, y una pequeña fracción, combinada en el complejo de los núcleoproteidos. La ración de hierro del adulto sano se calcula en 50-60 mgr. por día, cuya ración se cubre, sobre todo, con el hierro orgánico contenido en los alimentos de procedencia vegetal y animal, y en menor escala, con los compuestos anorgánicos de hierro existentes en el agua de bebida. Según A. Neumann y Mayer, la cantidad de hierro eliminado con la orina es sólo de un miligramo por día, y la cantidad que se pierde con las heces es de 20-30 miligramos en las veinticuatro horas (Lapicque). El hierro contenido en el excremento procede en pequeña parte de la bilis, y en mucha mayor cantidad, de la secreción de la misma mucosa intestinal, particularmente del intestino grueso.

Una alimentación pobre en hierro va seguida, al cabo de algún tiempo, de disminución de la cantidad de hemoglobina de la sangre. Esta oligocromemia de origen alimenticio no sólo se observa en la inanición aguda y crónica, sino también cuando se consume du-

rante largo tiempo una alimentación pobre en hierro, a pesar de contener la dieta suficiente provisión de los restantes materiales alimenticios. Ocurre esto con la dieta láctea, o con una dieta mixta de leche y de otros alimentos pobres en hierro. Si los niños de teta no se vuelven anémicos a pesar de consumir exclusivamente leche, esto depende de que el organismo infantil echa mano de las reservas de hierro contenidas en el hígado, cuyo órgano contiene cinco veces más hierro que el del individuo adulto; sin embargo, si la lactancia se prolonga excesivamente, entonces el organismo infantil, cuyas reservas ferruginosas se van consumiendo durante los primeros meses para elaborar hemoglobina, se vuelve anémico. Por la misma razón tórnanse anémicos los animales y los sujetos adultos sometidos durante mucho tiempo a dieta láctea exclusiva. Kunkel ha visto que en la anemia experimental de origen alimenticio disminuye la cantidad de hierro contenido en el hígado.

Se encuentra aumentada la eliminación urinaria de hierro en las enfermedades febriles, en la diabetes, en la leucemia, en la anemia perniciosa progresiva y en algunas afecciones del hígado. Los animales privados de bazo pierden más hierro que los animales testigos (Asher), y lo mismo ocurre en el hombre que ha sufrido la esplenectomía. Hay que admitir que en todas estas circunstancias está aumentada la destrucción de los compuestos ferruginosos del cuerpo (hemoglobina, núcleoproteidos ferruginosos); pero nada se opone a la conjetura de que en algunos casos esté aumentada la eliminación urinaria de hierro, a consecuencia de trastornos en la actividad secretora de la mucosa intestinal, y por tanto, a que se trate de una eliminación vicariante o supletoria. De todos modos, debe hacerse notar que en aquellas circunstancias en que está aumentada la destrucción de glóbulos rojos, tal como es el caso en ciertas formas de anemia, una parte del hierro procedente de la descomposición de la hemoglobina se deposita en las células hepáticas, en el bazo y en el riñón, constituyéndose entonces la llamada hemosiderosis patológica. En la anemia perniciosa encontró Hunter en el hígado y en el riñón cuatro veces más hierro que en los mismos órganos normales, y también encontró aumentada la cantidad de hierro en el bazo. Esta siderosis no tiene nada que ver con la siderosis pulmonar observada en mineros que trabajan con mineral ferrífero, en cuyo caso el hierro depuesto en los pulmones procede de las partículas inhaladas.

A pesar de que en la clorosis se encuentra disminuída la cantidad de hemoglobina, no ha podido demostrarse en esta enfermedad alteraciones en la eliminación de hierro. Apropósito de la influencia beneficiosa de los preparados marciales en la clorosis, se han dado diferentes explicaciones. Bunge sostenía que el hierro anorgánico no es apto para la formación de hemoglobina, y explicaba los efectos terapéuticos de los preparados ferruginosos anorgánicos admitiendo que el hierro medicamentoso se combinaba con el hidrógeno sulfurado ($SH_2$) contenido en el intestino, con lo cual resultaba posible la absorción del hierro orgánico contenido en los alimentos, único utilizable para la formación sintética del pigmento sanguíneo. Otros

autores explican el aumento de hemoglobina considerando que el hierro medicinal obra como un estímulo para los órganos hemopoiéticos (Abderhalden); pero, a la verdad, no ha podido comprobarse hasta ahora que el hierro actúe como excitante de la médula ósea, incitándola a formar hemoglobina a expensas del hierro alimenticio o de las reservas ferruginosas del cuerpo, sino que más bien parece que es utilizado por el organismo para la formación sintética de hemoglobina, cuando no dispone de hierro orgánico. De todas suertes, lo que sabemos es que el hierro introducido en el organismo queda parcialmente retenido a nivel de diferentes órganos, sobre todo en el hígado, y en menor escala, en el bazo, en la médula ósea y en los músculos.

Para otros detalles relativos al metabolismo del hierro, consultará el lector el capítulo dedicado a estudiar las enfermedades de la sangre.

La necesidad de **fósforo** de nuestro organismo está cubierta con una cifra que oscila entre 1 y 2 gr. por día (Ehrström), cantidad que ingresa en su mayor parte bajo forma de combinaciones orgánicas fosforadas contenidas en los alimentos (lecitinas, nucleinas, caseina), y en menor escala, bajo forma de sales anorgánicas. La cantidad de $Ph_2O_5$ que se elimina diariamente con la orina alcanza, término medio, la cifra de 2 a 2,5 gr., cuya mayor parte es excretada en forma de fosfatos alcalinos y térreos ($^2/_3$ de los primeros y $^1/_3$ de los segundos), y una pequeña fracción, como ácido glicerofosfórico. Parte del fósforo que ingresa con los alimentos, próximamente el 10-20 por 100, se expulsa con las heces sin haber sido reabsorbido.

La **fosfaturia** consiste en la emisión de orinas turbias ricas en fosfatos térreos (fosfatos cálcico básico y neutro, fosfato magnésico); en ocasiones, la orina emitida durante todo el día posee el enturbiamiento fosfático, pero otras veces sólo se demuestra a horas determinadas del día. Puede ocurrir que la orina sea ya turbia en el momento de ser emitida, o que se enturbie momentos después de su expulsión. Hay que distinguir:

1. Fosfaturias relacionadas con una disminución de la acidez urinaria, en cuyo caso precipitan los fosfatos, enturbiándose la orina. Se observa este fenómeno después de la ingestión de aguas alcalinas o de alimentos vegetales ricos en sales de ácidos orgánicos, los que, al quemarse en el cuerpo, producen $CO_2$, contribuyendo, por lo tanto, a levantar la alcalinidad de los líquidos de la economía. Pero también se observará fosfaturia siempre que el organismo se empobrezca en materiales ácidos, como ocurre, v. gr., después de la ingestión de comidas copiosas que producen abundante secreción de ácido clorhídrico en el estómago; después de vómitos ácidos repetidos (Ewald) y en casos de hipersecreción e hiperclorhidria (Klemperer). Esta forma de fosfaturia no está ligada necesariamente a un aumento del contenido de la orina en ácido fosfórico.

2. Con frecuencia se observa fosfaturia a título de complicación o de un síntoma asociado a ciertas enfermedades del aparato urogenital (gonorrea, prostatitis, cistitis). Como en las infecciones

vesicales y de las vías urinarias altas no es infrecuente que la orina sufra la fermentación amoniacal, de ahí que la fosfaturia deba considerarse como consecuencia de la formación de amoníaco, es decir, de la alcalinidad de la orina vesical.

3. En la diabetes fosfatúrica (Teissier) —acompañada de polidipsia y poliuria y en la que se observan síntomas nerviosos (laxitud, cefalea, etc.)— la eliminación de fosfatos está considerablemente aumentada (hasta 12 gr. de fosfatos por día), y parece que debe de considerarse como una anomalía del metabolismo del fósforo. La llamada forma neurasténica de la fosfaturia parece que debe ser considerada como una neurosis secretora especial del riñón.

No parece dudosa la intervención de las glándulas vasculares-sanguíneas en la génesis de alguna de estas formas de fosfaturia. Roos ha demostrado, efectivamente, que aumentaba la eliminación de Ph bajo la acción de la substancia tiroidea, y que disminuía, por el contrario, con la extirpación de la glándula. Como, de otra parte, la administración de producto tiroideo a individuos afectos de mal de Basedow provoca considerable aumento de la eliminación de fósforo por el intestino (diabetes fosfática intestinal de Scholz), no hay duda de que la secreción tiroidea interviene en el recambio del fósforo, cuya eliminación aumenta en el hipertiroidismo, y disminuye, por el contrario, en la insuficiencia tiroidea (Scholz).

No es infrecuente observar incremento de la eliminación fosfática en la manía aguda y después de las crisis epilépticas. La inversión de la fórmula de eliminación de los fosfatos después de las crisis histéricas —inversión que consiste en que tienden a igualarse los valores de los fosfatos térreos y alcalinos, o en que la eliminación de los primeros supera a la de éstos—, está muy lejos de tener el valor diagnóstico que se le ha atribuído para diferenciar los ataques de histeria de las crisis epilépticas, en las que se conservaría la relación normal entre ambos.

4. Con frecuencia la orina de los fosfatúricos no contiene más calcio que la del individuo sano, pero es lo cierto que en casos especiales puede demostrarse aumento de la excreción cálcica, constituyéndose la calcariuria (Soetbeer, Krieger y Tobler). En tanto en el sujeto sano se elimina por la pared del intestino grueso el 70-95 % del calcio contenido en los alimentos, en esta categoría de enfermos se comprueba que está aumentada la eliminación renal de calcio, y que ésta sufre un alza al disminuir la excreción entérica de este cuerpo (Soetbeer). Por más que la causa de esto haya que buscarla en un estado catarral del intestino grueso, por cuyo motivo disminuye el poder eliminador de la mucosa intestinal, es lo cierto que, según Freund, en el catarro intestinal de los niños se descubre mayor cantidad de fosfato cálcico y de jabones cálcicos en las heces.

5. En el curso de muchas enfermedades febriles (tifoidea, pneumonía, etc.) se halla disminuída la eliminación fosfática, tratándose de una retención de productos fosforados; en cambio, se comprueba aumento de excreción de Ph en la diabetes, en la oxaluria, al final de las infecciones agudas (crisis fosfatúricas), en la fase primera de la infección tuberculosa y en la leucemia.

Es indudable que en muchos de los casos citados de fosfaturia no se trata de anomalías del recambio fosforado, pues el enturbiamiento fosfático de la orina depende seguramente de modificaciones físico-químicas de la misma, absolutamente independientes de todo disturbio del metabolismo del fósforo. En la diabetes fosfatúrica, y quizás en algún caso más, se trata con seguridad de verdaderas alteraciones del metabolismo mineral.

Debemos citar, finalmente, la formación de **concrementos fosfáticos**, de cálculos fosfáticos, en diferentes órganos, en la vejiga urinaria (formación calculosa secundaria), en el intestino (litiasis intestinal), en los conductos de excreción de la saliva (sialolitiasis) y en el ductus pancreático. Los cálculos intestinales están formados por fosfato cálcico y por fosfato amónico-magnésico; pero tanto estos cálculos como las restantes formaciones calculosas contienen, además, cantidades mayores o menores de otros cuerpos, especialmente carbonatos.

La cantidad de **cloruro sódico** que ingresa diariamente en el organismo puede evaluarse próximamente en 10-15 gr., y la cantidad total contenida en el cuerpo, en 150 gr. Parte de la sal se encuentra en los alimentos usuales, y otra porción se introduce en substancia, a título de condimento.

Como los individuos sanos pueden vivir sin experimentar perjuicio alguno con una dieta que no contenga más de 2 gr. de sal por día, de ahí que se haya considerado esta ración como la ración de sostenimiento indispensable para el mantenimiento de la vida; el resto, es decir, los 8-13 gramos que ingerimos cotidianamente de más, constituiría una ración de lujo, innecesaria por lo tanto. Sin embargo, este plus de cloruro sódico, lejos de ser perjudicial, influye favorablemente sobre la nutrición del organismo, en parte, porque dados nuestros hábitos culinarios hace más apetitosos los manjares, y en parte, porque parece ser que actúa contribuyendo a ahorrar materiales albuminoideos. A propósito de esto último, parece ser que las dosis altas de sal sólo activan el cambio de albúmina en tanto aumentan la diuresis (Rost); pero, según resulta de los trabajos de Belli, no parece dudoso que las pequeñas cantidades de cloruro sódico contenidas en los alimentos ejerzan una acción activadora sobre el recambio proteico, al paso que las dosis más elevadas, es decir, las que se añaden a título de condimento, determinan un ahorro de albúmina. Este efecto de ahorro ha sido demostrado también por v. Moraczewski en cloróticos y carcinomatosos. La mayor parte de la sal ingerida aparece casi en su totalidad en la orina, y sólo una fracción insignificante se elimina con las heces y por las glándulas tegumentarias.

Por lo que respecta a la intervención del cloruro sódico en el mantenimiento de la presión osmótica de la sangre, consultará el lector lo dicho en páginas anteriores, al hablar del poder nocivo de las soluciones anisotónicas. Aquí debemos insistir más especialmente en que la cantidad de cloruro sódico del suero sanguíneo, cantidad que es próximamente de 6,75 $^{0}/_{00}$ (Botazzi), permanece invariable o ex-

perimenta a lo sumo insignificantes oscilaciones, a pesar de que haya un considerable ingreso de sal, o de que se elimine ésta en proporción menor que en condiciones normales. Cuando se ligan los uréteres y se inyecta al mismo tiempo sal en los vasos, aumenta momentáneamente el contenido clorurado de la sangre; pero pronto desciende éste a su nivel normal, a pesar de que el producto ya no puede ser eliminado por los riñones. Otro tanto ocurre en el hombre cuando la absorción de sal no va seguida de una eliminación correlativa de la misma, en cuyo caso sólo se descubre aumento del contenido clorado de la sangre en las primeras horas que siguen a la absorción salina (Achard). En vista de esto, debe admitirse que la sal retenida en el cuerpo y que no ha podido ser eliminada, se acumula en los tejidos; pero como, al mismo tiempo, la sal retenida retiene cierta cantidad de agua para mantenerse en solución, de ahí que aparezcan edemas en diferentes partes del cuerpo. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que en ocasiones hay retención salina sin que haya retención simultánea de agua, es decir, sin que haya edema. A estas formas de retención las designa Widal como **retención seca.**

A propósito de los factores determinantes de esta retención salada, se ha hecho jugar importante papel a la insuficiencia eliminadora del riñón para el cloruro sódico. En aquellas formas de inflamación renal en que está disminuída la excreción de ClNa a través del epitelio renal lesionado, este cuerpo quedará parcialmente retenido en la sangre y se producirán, por el mecanismo mencionado, edemas aparentes en el tejido celular subcutáneo, y además, un estado de cloruremia visceral, que a veces se desarrolla sin que exista rastro alguno de edema aparente (Widal y Javal). Los edemas viscerales que se producen en estos enfermos —edemas laríngeo, pulmonar—, así como los trastornos gastrointestinales con vómitos y cámaras muy ricos en cloruro sódico, y también los trastornos nerviosos, se deberían a esta retención salina visceral acompañada de retención de agua. En la nefritis crónica parenquimatosa, Widal y Javal han podido determinar edema intenso con la administración de 10 gr. de ClNa, edema que se disipaba tan pronto se sometía el enfermo a la cura de decloruración. Fenómenos parecidos han sido observados por otros autores (Halpern), y también en el llamado edema idiopático de los niños de teta (L. F. Meyer).

La opinión defendida por Widal, de que en ciertas inflamaciones renales hay una impermeabilidad electiva para la sal, conservándose intacta la eliminación de los otros componentes de la orina («eliminación disociada»), no está demostrada; y según Achard, la «relativa impermeabilidad del riñón para esta substancia no es suficiente, en general, para explicar la retención». Como en los conejos con riñones intactos se producen también edemas inyectándoles solución salina (Albu), es preciso admitir que la disminución de la sal urinaria no depende, o sólo depende en parte, del déficit de la secreción renal, sino principalmente de una alteración nutritiva de los tejidos, y que se trata, por lo tanto, de una retención clorurada histiógena. Debe hacerse notar que en algunos casos de nefritis la eliminación de sal marcha como en el sujeto sano (Lindemann, Mohr),

y que en otros casos, no obstante el ingreso uniforme de ClNa, la eliminación de este cuerpo experimenta notables oscilaciones en diferentes días (Halpern, Mohr). En las enfermedades unilaterales de los riñones se ha observado a veces que el riñón enfermo excreta menos cloruro sódico que el riñón sano (Albarrán).

Trabajos recientes llevados a cabo por Blum y Broun confirman que en la uremia existe una marcada retención clorada histiógena. Aparte la retención simultánea de cloro y agua, que se descubre en los urémicos con edema, hay en el resto de los casos retención seca de cloro. Particularmente alta es la retención clorada en la substancia gris de la corteza cerebral, en la cual puede alcanzar hasta el 40 por 1.000 de la substancia cerebral desecada, al paso que normalmente la cifra de cloro es de 3 por 1.000. De otra parte, los autores han demostrado que la retención de sodio no es paralela a la retención de cloro, lo que demuestra que el cloro retenido se halla combinado a otras substancias diferentes del sodio. Blum admite que la restricción de cloruro sódico puede conducir a retención de urea.

En las enfermedades febriles agudas (pneumonía, tifus, fiebres eruptivas) hay disminución de la eliminación salina, y también decrece la concentración de ClNa en la sangre. Esta retención salina, que va seguida de fuerte eliminación clorurada en el período de defervescencia, marcha paralelamente a la retención acuosa en la fiebre. Aparte los casos dichos, también hay déficit de eliminación de cloruros en las cardiopatías, en algunas nefropatías y en el cáncer, retención condicionada en este último caso por el aporte insuficiente de sal o por la existencia de edemas.

La eliminación de sal está aumentada.

*a)* Generalmente, en las poliurias nerviosas y en la diabetes insípida.

*b)* En la llamada diabetes insípida hiperclorúrica.

*c)* En aquellos casos en que, por uno u otro motivo, cesa la retención salina existente hasta entonces, como acontece en la defervescencia de las infecciones; cuando mejora el funcionamiento renal o la nutrición de los tejidos, en las nefritis; o cuando mejoran las condiciones circulatorias, en caso de insuficiencia cardíaca.

*d)* En general, en la diabetes, en cuyo estado se demuestra a veces incremento enorme de la cloruria, que marcha paralelamente a la eliminación de nitrógeno.

Como el ácido clorhídrico de la secreción gástrica deriva de la sal común de la alimentación, se comprende que una alimentación pobre en sal será causa de que disminuya la secreción ácida del estómago. V. Mering ha observado que faltaba la secreción de ácido clorhídrico en perros privados de sal, y Cahn observó en el mismo animal disminución de ClH cuando se le daba una alimentación pobre en cloruro de sodio. Las hiperclorhidrias observadas en sujetos con retención salada tienen, sin duda, carácter compensador, debiendo considerarse como hiperclorhidrias eliminadoras.

La teoría de las autores franceses (Robin) acerca de la desmineralización

orgánica como expresión del terreno tuberculoso, y probablemente también del terreno tuberculizable, ha sido objeto de críticas. El coeficiente urinario de desmineralización, esto es, la relación entre el residuo inorgánico de la orina y el residuo total, que oscila normalmente entre 30-32 %, asciende en el pretuberculoso y al principio de la infección, para bajar ostensiblemente en el último período (pretub., 34,57 %; 1.er, 36,78 %; 3.er, 29,50 %). Substrayendo del residuo inorgánico total el ClNa, y considerando los demás elementos minerales que provienen en su mayoría de la desasimilación protoplasmática, el cociente de desmineralización protoplasmática alcanza su máximo en la pretuberculosis (15,44 %), y desciende sensiblemente en el 1.er período (13,49 %), para descender aún más en el 3.º (12 %). La desmineralización cálcica y magnésica acrece en el 1.er período, se acentúa en el 2.º, y se atenúa en el 3.º Por otra parte, el pulmón tuberculoso es más pobre en materias anorgánicas que el pulmón sano. Habría también desmineralización ósea.

---

## Diátesis

El término **diátesis** puede aplicarse para designar un estado particular de disposición del organismo para el padecimiento de un proceso determinado o de un grupo circunscrito de procesos morbosos. Hay que convenir, por lo tanto, en que las expresiones «diátesis cancerosa, hemorrágica, espasmofílica, reumática», etc., responden en rigor a hechos de observación clínica; pero, no obstante esto, se acostumbra a designar bajo la expresión «diátesis» in sensu stricto, formas particulares del metabolismo que constituyen una disposición para el padecimiento de grupos bastante bien definidos de enfermedades, y en cuya génesis desempeñan papel importantísimo alteraciones funcionales variadas de las glándulas vasculares-sanguíneas. Debe advertirse, además, que el individuo en estado de disposición constitucional o adquirida responde con reacciones anormales a los excitantes fisiológicos de cierta intensidad (His).

Desde que sabemos que los fenómenos de inmunidad y de hipersensibilidad son referibles a formas especiales del metabolismo, y desde que se ha averiguado que en todos los estados patológicos existen alteraciones más o menos profundas de la nutrición, se ha impuesto con más fuerza la necesidad de considerar los trastornos del recambio de materia como el fondo común de todas las diátesis. Los dos grupos fundamentales de alteraciones nutritivas establecidos por Benecke —Accelerationem y Retardationem— pueden asimilarse a las dos grandes modalidades diatésicas, a la **disposición artrítica** («artritismo», «amortiguamiento de la nutrición» de los autores franceses) y a la **diátesis consuntiva**, por aceleración del recambio. En la primera forma diatésica, caracterizada por una insuficiencia relativa, y, en casos graves, absoluta, del cuerpo animal para utilizar los productos iniciales o intermedios de los cambios nutritivos, se incluyen:

1. Las diferentes formas de diátesis aminoacidúrica (cistinuria, alcaptonuria), la diátesis oxálica (?) y algunas formas de albuminuria.
2. La diátesis úrica.
3. La disposición a la diabetes.
4. La disposición a la obesidad y la diátesis calculosa (piedras biliares). El parentesco existente entre muchos de los procesos indicados (obesidad, gota, diabetes, litiasis biliar, oxalemia, etc), no parece dudoso desde los clásicos trabajos de Bouchard, cuyo mayor mérito ha consistido en poner de manifiesto tales relaciones y en afirmar el fondo común que sirve de nexo a procesos tan desemejantes.

El esquema de Ebstein expresa de manera clara el parentesco entre la gota, la obesidad y la diabetes. Según Ebstein, estos tres estados patológicos estarían en relación con alteraciones de las diferentes partes de la célula; así, mientras que en la gota está enfermo el núcleo celular, en cuya composición entran los materiales de que derivan las purinas, permaneciendo indemne el protoplasma; en cambio, en la obesidad y en la diabetes se trataría de enfermedades del protoplasma celular, conservándose sano el núcleo. La diferencia está en que al paso que en la obesidad está perturbado el poder oxidante del protoplasma para las grasas, en la diabetes está alterada la función glucolítica.

Quizá pueda incluirse en este mismo grupo la **diátesis eosinofílica**, caracterizada verosímilmente por una incapacidad del organismo para utilizar los productos más complejos resultantes de la degradación de la albúmina. La concepción de la diátesis eosinófila, dentro de cuyo marco se incluyen determinados procesos catalogados ya por Bouchard en el cuadro del artritismo (asma, eczema), se apoya en gran parte sobre el resultado de las modernas investigaciones acerca de la acción de la albúmina y de los polipéptidos de elevada estructura molecular sobre el organismo; y en parte, sobre los resultados del estudio relativo a las modificaciones del cuadro hemático, pues Schlecht ha demostrado que la eosinofilia representa una forma de reacción del organismo contra la introducción de albúminas heterólogas, y también contra los productos de la fragmentación anormal de la propia albúmina. El factor albuminoideo de los núcleoproteidos y las peptonas también provoca reacción eosinófila (Ahl y Schittenhelm).

La disposición al asma y el asma esencial forman parte de este grupo. Desde que conocemos las analogías existentes entre la eosinofilia local del pulmón y de los bronquios en los asmáticos y el mismo fenómeno observado en el cobayo anafilactizado, se ha pretendido considerar el acceso de asma como expresión de un fenómeno de hipersensibilidad, referible al grupo de la diátesis eosinofílica. También deben incluirse en el mismo grupo la urticaria y ciertas formas de eczema que evolucionan con reacción eosinófila. En el eczema florido se observa eosinofilia con tanta frecuencia como en otras manifestaciones de la llamada por Czerny diátesis exudativa (Aschenheim), y es sabido, de otra parte, que en los niños que padecen la diátesis de este nombre se descubre aumento anormal de la cifra de eosinófilos, que llegan a alcanzar el 20-30 % del número total de glóbulos blancos. No hacemos más que citar otras formas morbosas referibles también a la diátesis eosinofílica, tales como la

colitis mucosa, el catarro eosinófilo de los adultos, la dermatitis de Dühring, el pénfigo foliáceo y ciertas crisis intestinales de los niños de teta. En la eosinofilia familiar, Klinkert ha visto reacción eosinófila en la sangre del padre y de cinco hijos.

Ya se han estudiado en parte las relaciones existentes entre el cambio material y las alteraciones de las glándulas endocrinas. Levi y Rothschild establecen cierta relación entre el artritismo y la hipofunción tiroidea, y luego señalaremos las relaciones entre el hiperfuncionamiento del tiroides y la diátesis consuntiva. En la diátesis espasmofílica, que Stöeltzner cataloga, al lado del artritismo y de las diátesis exudativa y linfática, bajo el término genérico de «oxipathie», ya se ha visto qué papel parecen desempeñar las paratiroides. Por lo que respecta a la diátesis exudativo-linfática, se trata probablemente de «una alteración compleja en el mecanismo de correlación de las diferentes glándulas de secreción interna» (Sittler). Desde otro punto de vista, Galup considera el artritismo como una diátesis de anafilaxia, y el linfatismo como diátesis de anafilaxia-inmunidad. Cuando se trata de precisar el nexo existente entre las diferentes formas diatésicas señaladas hasta ahora, nos parece práctico recordar la afinidad que se descubre entre la diátesis exudativa-infantil, la diátesis espasmófila y la constitución linfática y tímico-linfática. De otra parte, la diátesis exudativa infantil, caracterizada por la gran sensibilidad del tegumento externo e interno a las irritaciones exógenas de toda índole, y en consecuencia, por propensión al desarrollo de lesiones inflamatorias y catarrales de la piel y mucosas, constituye un tipo diatésico afín del artritismo del adulto, de tal suerte que ambas formas diatésicas representarían en rigor dos constituciones morbosas de edades diferentes de la vida, pero que tienen probablemente la misma base patogénica (Castellino y Pende). Todos estos estados pueden incluirse en el grupo, más comprensivo, de la diátesis eosinófila.

En oposición a la diátesis por «insuficiencia», que corresponde al «artritismo» de los autores franceses («maladies par relentissement de la nutrition»), debe colocarse la **diátesis consuntiva**, caracterizada por una sobreactividad particular de los procesos nutritivos. Los argumentos aducidos para admitir que esta forma acelerada del metabolismo constituye un factor predisponente para el desarrollo de la tuberculosis pulmonar, se basan sobre hechos incompletamente estudiados, y el reparo más serio que pueda oponerse a este criterio, defendido sobre todo por Tetau, es que la aceleración del recambio puede ser ya manifestación de una tuberculosis ignorada, y no la expresión de una disposición a la tuberculosis. De todos modos, si es cierto que hay tendencia a considerar la sobreactividad de los cambios respiratorios y la desmineralización del organismo como manifestaciones del terreno tuberculizable (Robin), queda siempre la duda de si se trata realmente de procesos tuberculosos difíciles de reconocer.

Sabemos en forma segura que en ciertas enfermedades hay una sobreactividad de los cambios materiales. En el mal de Basedow los cambios gaseosos están aumentados sin excepción en los casos gra-

ves, hasta el extremo de que el consumo de $O_2$ puede ser muy superior al normal (Magnus-Levy); al mismo tiempo, está exagerada la destrucción de albúmina y de los otros principios alimenticios. Ya se dijo que el metabolismo basal está generalmente aumentado en casos de hipertiroidismo. Por otra parte, como la administración de substancia tiroidea a los animales y al hombre provoca aumento del cambio gaseoso y fusión de los tejidos del cuerpo, es indudable que existe una forma exagerada del metabolismo ligada a alteraciones de las glándulas vasculares-sanguíneas, cuya paradigma está representada por el hipertiroidismo. Pero la verdadera disposición consuntiva la realizan aquellos individuos que, estando en apariencia libres de toda enfermedad, ofrecen el cuadro de la llamada **delgadez esencial**, que no puede explicarse por condiciones externas (déficit nutritivo), ni por disturbios digestivos (diarrea, etc.), ni por trastornos en la absorción. En tales casos, que no pueden considerarse como verdaderos estados morbosos, sino como modalidades fisiológicas, el «hipertiroidismo fisiológico establece una predisposición del organismo, que se traduce por rapidez de las combustiones, cuya consecuencia es la delgadez» (Marañón). Sobre este extremo, véase la pág. 474 de este mismo volumen.

Pueden considerarse sinónimos los términos Diátesis —Disposición— y Temperamento, acerca de cuyo valor se trató en la pág. 367 de este mismo volumen. Cuando se piensa ahora en la terminología usada por los médicos antiguos, al hablar de diátesis hemorrágica, cancerosa, sifilítica, tuberculosa, etc., no nos queda otro recurso que suscribir, en principio, la exactitud de tales expresiones, que deben de indicar tan sólo la disposición que tienen ciertos individuos para ser víctimas de determinadas enfermedades. La disposición constituye el factor común a las diátesis y a los temperamentos; y si se quisiese trazar ahora una frontera más precisa entre estos estados, podría considerarse el temperamento como una simple modalidad fisiológica, y los estados diatésicos como una forma morbosa atenuada. No obstante, ya se comprende que toda limitación exacta, resulta prácticamente imposible.

Para hacerse cargo de las relaciones entre la constitución y las diátesis, recuérdese lo dicho en otro lugar de este Manual.

# Patología de la economía térmica

## Hipertermia y fiebre

El sistema nervioso toma participación muy activa en la regulación del calor animal, lo que se comprende si se considera que los músculos y los restantes órganos termoproductores están sometidos a la influencia de los centros nerviosos, y si se tiene en cuenta que también están bajo su rectorado los vasos tegumentarios, las glándulas sudoríparas y el aparato respiratorio, cuyo conjunto constituye fundamentalmente el sistema termo-regulador físico de la economía. A pesar de que la extirpación de los hemisferios cerebrales deja intacta la regulación térmica (Goltz, Pagano), nosotros sabemos de manera positiva que puede provocarse aumento transitorio de la temperatura corporal lesionando diferentes partes del sistema nervioso central, p. ej., mediante la picadura del puente de Varolio (Brück y Gunther), lesionando este segmento a nivel de su borde inferior (Wood), o produciendo una sección entre el bulbo y la protuberancia (Tscheschichin). En el cuerpo estriado, y sobre todo en el núcleo caudal, es en donde radica el centro nervioso que influye sobre la temperatura del organismo; pero también existen centros reguladores térmicos en el cerebro medio y en la región subtalámica (Isenschmid, Krehl). La irritación del cuerpo estriado mediante picadura, provoca aumento fuerte y duradero de la temperatura, con exageración del cambio material (Aronshon y Sachs, Hale White); y también acrece la temperatura después de puncionar el suelo del tercer ventrículo, por fuera de la línea media (Aschner). Como los animales a los que se practica la ablación de los hemisferios cerebrales y de las formaciones estriadas continúan regulando su temperatura corporal, y en cambio, pierden la capacidad termo-reguladora después de la destrucción de la substancia gris del ventriculo III, se infiere de estos resultados experimentales que el centro termo-regulador supremo está representado por las formaciones nerviosas de la zona infundíbulo-tuberal.

Las vías nerviosas periféricas que intervienen en la regulación química de la temperatura discurren sobre todo por el simpático y

por el vago. Como el animal cuya médula se secciona por encima del primer segmento dorsal pierde la capacidad de regular químicamente la temperatura, de ahí que se comporte ante las influencias térmicas ambientales como un organismo poiquilotermo. Se obtiene análogo resultado cuando a un animal con la médula torácica cortada, se le seccionan luego los últimos nervios cervicales y el primer nervio dorsal de ambos lados, o cuando se extirpan los dos ganglios estrellados, o cuando después de destruir la médula torácica se seccionan ambos pneumogástricos por debajo del diafragma. En cambio, la sección de la médula en la porción torácica paraliza el mecanismo fundamental de la regulación física (Freund y Strassmann), lo que depende de la parálisis de los vasomotores, con lo cual, al dilatarse los vasitos cutáneos de una gran superficie del cuerpo, el animal pierde forzosamente más calórico cuando se encuentra en un ambiente frío, y esto a pesar de que aumente la producción de calor por activarse los procesos químicos termopoiéticos. La regulación térmica es influída por las glándulas vasculares-sanguíneas, por mediación del sistema nervioso (Doblin, Fleischmann). Acerca de las reacciones adaptativas del organismo a los excitantes térmicos, recuérdese lo dicho en el correspondiente capítulo de la Etiología.

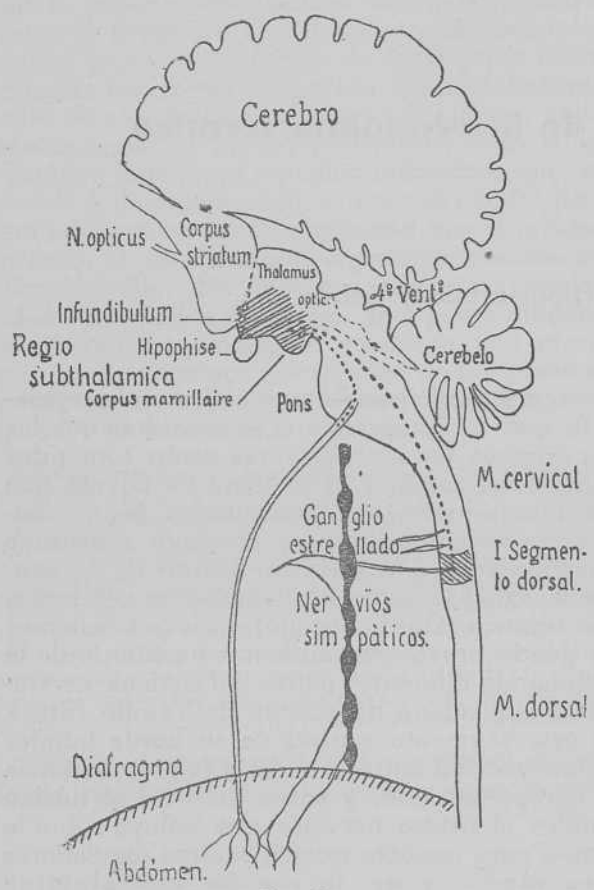



Fig. 62

Esquema representativo de los centros térmicos y de las vías de conducción de este nombre, según Isenschmid.

Hermann Freund ha demostrado que en los animales cuya médula dorsal ha sido seccionada, se perturba profundamente la regulación física de la temperatura, y que el animal así operado reacciona con elevación térmica a la picadura del cuerpo estriado y del tálamo óptico. Los órganos que intervienen especialmente en la producción de calórico, y por tanto, en el proceso de regula-

ción química del calor animal, están representados por los músculos y por las grandes glándulas de la cavidad abdominal, sobre todo, por el hígado. Hirsch y Rolly han visto que la «picadura térmica» puede ir seguida de elevación de temperatura en el animal curarizado, cuya musculatura voluntaria está paralizada. La sección de la médula cervical —y también la sección simultánea de la médula dorsal y de las raíces espinales $C_8$ y $D_1$, o la de aquélla y de los ganglios estrellados— perturba el proceso de la regulación química. En los animales con la médula cervical seccionada, la «picadura térmica» no va seguida de efecto.

Modernamente se concede mucha importancia a las glándulas endocrinas en la regulación de la temperatura corporal, y hasta es posible que la influencia del sistema nervioso vegetativo sobre la regulación térmica se realice, parcialmente al menos, por intermedio de las glándulas vasculares-sanguíneas. Sin embargo, desde que sabemos que los mismos músculos voluntarios poseen también una inervación vegetativa, independiente de la inervación cerebro-espinal, estamos en disposición de admitir una influencia reguladora directa del sistema vegetativo neural sobre la temperatura del cuerpo. H. Meyer admite que el «centro térmico» está integrado por un «centro para el calor», cuyas vías eferentes estarían representadas por los conductores simpáticos; y un «centro para el frío», cuyos impulsos discurrirían por las vías parasimpáticas. Aduce en apoyo de esta concepción el hecho de que los venenos parasimpaticotropos (picrotoxina, aconitina) deprimen la temperatura corporal, y de que la aumentan, en cambio, las substancias que estimulan los centros y vías simpáticos. De las secreciones internas que intervienen en la regulación térmica, deben mencionarse, en primer lugar, la adrenalina, que produce aumento de temperatura, y además, la secreción tiroidea, cuya influencia aceleradora sobre el cambio material es bien conocida, y que también produce elevación de la temperatura corporal. Ambas increciones actúan excitando el simpático. Se califica como fiebre simpática la elevación de la temperatura corporal despertada por la inyección de β-tetrahidronaftilamina, substancia que obra excitando los centros simpáticos, pero que quizá determine elevación térmica de manera indirecta, aumentando la actividad secretora del tiroides y de las suprarrenales (W. Cramer). Según este autor, la hiperpirexia experimental obtenida en animales inyectados con β-tetrahidronaftilamina es comparable al golpe de calor observado accidentalmente en el hombre. En la fiebre simpática debida a la excitación de los centros de este nombre por la β-tetrahidronaftilamina, se demuestra aumento de la producción de calor y disminución de las pérdidas (Stern).

La temperatura normal que se obtiene practicando la medición termométrica en la axila, es de 36,4 a 36,8° C., y algo mayor si se toma la temperatura en el recto (36,99-37,15°). Estas cifras se refieren a la temperatura media del día, pues, según es sabido, aquélla experimenta diferentes oscilaciones diarias, de tal manera que la máxima térmica se presenta a la tarde y en la primera mitad de la noche, y la mínima, durante las altas horas de la noche y a la mañana. La diferencia máxima normal entre las temperaturas dichas suele alcanzar 1° C. o algo más, pero no pasa generalmente de medio grado si se toma la temperatura entre ocho-nueve de la mañana y seis-siete de la tarde.

Hay que tener en cuenta que la temperatura no es la misma en las diferentes edades de la vida. Las cifras siguientes están tomadas en parte de v. Bärensprung:

| | |
|---|---|
| Inmediatamente después del nacimiento. | 38,16° |
| Durante los diez primeros días de la vida. | 37,75 |
| En el niño de teta. . . . . | 37,45 |
| Hasta la pubertad. . . . . | 37,43 |
| 15 a 20 años. . . . . | 37,19 |
| 21 a 70 años. . . . . | 36,85 |
| 80 años. . . . . | 37,26 |

La temperatura bucal supera en 0,1-0,2° a la temperatura axilar.

Ignoramos todavía cuál pueda ser la causa de las oscilaciones diarias de la temperatura en el sujeto sano. Como en los sujetos que trabajan durante la noche y descansan por el día, se invierte el tipo térmico, se ha establecido cierta relación entre las variaciones termométricas y las oscilaciones de la actividad del organismo (Krieger, Jäger); en cambio, otros autores (Benedict y Schnell) no han logrado invertir la curva térmica diaria invirtiendo el régimen de vida, es decir, haciendo de la noche día, y del día noche. Sin embargo, los resultados contradictorios obtenidos en las circunstancias dichas se explican teniendo en cuenta que para que se invierta la curva térmica diaria del sujeto se precisa que esté sometido durante varias semanas a un régimen de vida invertido, en cuyo caso concluye por realizarse la adaptación. Si se considera que las oscilaciones térmicas diarias también se producen en el sujeto en ayunas y en el individuo que guarda reposo en el lecho, resulta que no pueden considerarse la alimentación y la actividad muscular como causa de semejantes oscilaciones.

Hablamos de **hipertermia** siempre que la temperatura del cuerpo excede de las cifras medias señaladas anteriormente, y se acostumbra a designar con el término **fiebre**, un síndrome clínico variable según las causas provocadoras y según las condiciones individuales del sujeto, pero uno de cuyos síntomas constantes es la elevación de la temperatura, esto es, la hipertermia. Desde el punto de vista de la cuantía de la elevación térmica, se distinguen, siguiendo a Wunderlich, los diferentes grados de fiebre:

| | | |
|---|---|---|
| I Temperatura normal. . | 37° a 37,4° C. | La temperatura máxima de la tarde que todavía se considera como fisiológica, es de 37,4.° |
| II Temperaturas subfebriles. | 37,5 a 38 | |
| III Temperaturas febriles | | |
| *a)* Fiebre ligera . . . . | 38 a 38,4 | Las cifras de la segunda columna se refieren a las temperaturas tomadas por la tarde. |
| *b)* Fiebre moderada. . . | 38,5 a 39,5 | |
| *c)* Fiebre alta. . . . . | 39,5 a 40,5 | |
| *d)* Fiebre muy alta. . . | más de 40,5 | |
| IV Hiperpirexia. Temperaturas hiperpiréticas. . . . . | de 41,5 a 42° para arriba. | |

Al parecer, la temperatura más alta observada en el hombre fué la de 50° C, en un caso de herida vertebral (Teale).

Como **hipertermia fisiológica** se describe el aumento de la temperatura que aparece consecutivamente a ejercicios musculares de cierta cuantía; después de una marcha forzada o de violentos ejercicios de fuerza, la temperatura puede ascender a 39° y hasta a 40°; pero se disipa enseguida, dentro ya de la primera media hora de reposo o poco después. En la práctica no debe olvidarse que toda elevación térmica importante, de 38° para arriba, que aparece después de un ejercicio moderado, debe ponernos en guardia contra la posibilidad de una afección tuberculosa latente. Por lo demás, es preciso tener en cuenta que la instabilidad térmica durante la marcha se observa en la convalecencia de gran número de infecciones (tifoidea, poliartritis reumática, grippe). Además de esta hipertermia dependiente del trabajo muscular, que está relacionada probablemente con una mayor producción de calórico a nivel de los músculos, se

describe una hipertermia fisiológica digestiva, que coincide con el auge del trabajo de la digestión y que es, hasta cierto punto, tanto más intensa cuanto más copiosa hubiere sido la comida, a causa de que en estas circunstancias es mayor el trabajo químico y mecánico del aparato digestivo. También entran en este grupo la ligera elevación térmica que se produce al realizar intensos trabajos intelectuales, que depende verosímilmente de una excitación de los centros nerviosos termorreguladores, y además, la hipertermia premenstrual (Piehl). La elevación de temperatura observada durante los baños calientes, depende de la disminución de la dispersión de calórico.

Se describe como **hipertermia neurógena** la elevación térmica que sobreviene en numerosas afecciones del sistema nervioso central, y que debe de considerarse como resultado de perturbaciones de los centros reguladores de la termogénesis, o como consecuencia de lesiones de las vías intercentrales que nacen o terminan en ellos. Ya se habló al principio de la intervención del sistema nervioso en la regulación de la temperatura, asunto sobre el que no podemos dar más detalles en atención al carácter elemental de este libro; y ahora debemos concretarnos a señalar especialmente las enfermedades en que aparece una hipertermia de grado y duración variables, hipertermia que parece estar relacionada verosímilmente con trastornos directos o reflejos de los centros nerviosos que presiden la regulación del calor animal.

En las heridas de la médula cervical, en los tumores cerebrales y en la apoplegía cerebral, se demuestra muy frecuentemente ascenso térmico de breve duración, de uno o de pocos días. Al sobrevenir el ictus apoplético la temperatura desciende en las primeras horas que siguen al insulto, sube luego y alcanza 38,5° o 39° al cabo de veinticuatro horas, para descender rápidamente al nivel normal. Esto es lo que ocurre cuando el enfermo libra de la muerte; pero en los casos de insulto mortal, la temperatura, después de haber alcanzado las cifras anteriores, continúa subiendo progresivamente, hasta alcanzar 40°-41°, al cabo de un par de días de acaecida la hemorragia. Ocasionalmente la temperatura ya sube desde el primer momento, sin ir precedida de fase hipotérmica. Fiebres de índole neurógena se observan asimismo en otras afecciones orgánicas del sistema nervioso, en la esclerosis en placas y en la parálisis general, y también en los estados neuróticos y psiconeuróticos. En el estado de mal epiléptico, el encendimiento de la temperatura parece estar relacionado con un estado paralítico de los mecanismos termoreguladores, y en la histeria se trataría también de perturbaciones funcionales de los centros en cuestión. A propósito de la fiebre histérica, cuya existencia ha sido discutida, parece que existe en realidad, y ha tratado de explicarse, o bien por una disminución de las pérdidas de calórico, manteniéndose normal la producción del mismo, o bien por una excitación de los centros nerviosos que activan las fuentes productoras de calor. No cabe duda de que hay una fiebre de origen emotivo (Kafka, Berger), y de que existen elevaciones térmicas de origen **psicógeno**, entre las que debe de in-

cluirse la fiebre histérica espontánea, la fiebre emotiva y las elevaciones febriles que se pueden provocar mediante sugestión hipnótica (Eichelberg).

Teóricamente al menos, no hay ninguna razón para negar la existencia de una fiebre neurógena de carácter reflejo consecutiva a excitaciones dolorosas de diferentes territorios orgánicos. La fiebre que a veces se observa en los niños al brotar los dientes, así como la hipertermia que se observa en los cólicos hepáticos y nefríticos y después de realizar un cateterismo uretral dificultoso (fiebre uretral), se explican por modificaciones reflejas de la actividad de los centros nerviosos termorreguladores, pues es, por lo demás, evidente que en muchos de estos casos no es posible atribuir la fiebre a estados infecciosos despertados por la afección primaria, o, en el caso de la fiebre uretral, por la maniobra exploradora.

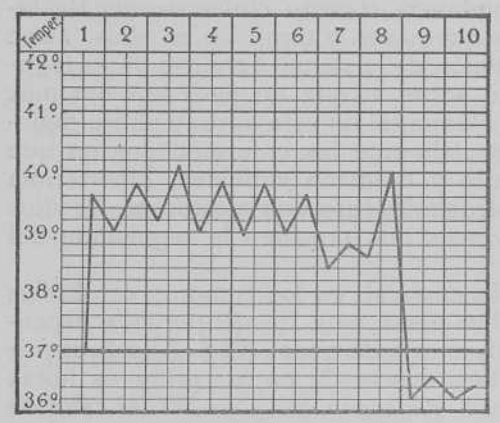



Fig. 63

Marcha de la temperatura en la pulmonía fibrinosa. Comienzo brusco y defervescencia crítica.

Röhrig ha demostrado que las excitaciones cutáneas intensas extendidas a una gran superficie, determinan gran acúmulo de calórico en el cuerpo, a causa de la contracción de los vasitos tegumentarios. Por el mismo motivo también se eleva la temperatura después de la substracción de cierta cantidad de sangre, en cuyo caso la actividad del centro vasomotor es causa de estrechamiento de los vasos cutáneos, con lo cual disminuyen, como es consiguiente, las pérdidas de calórico. Esta hipertermia posthemorrágica va precedida de una fase de descenso térmico.

La elevación térmica que se observa en el hipertiroidismo experimental y espontáneo, está relacionada con el aumento de los cambios materiales. Como los hormones tiroideos excitan el sistema nervioso simpático, que interviene, según se ha dicho, en el proceso de la regulación química de la temperatura, cabe por esto mismo catalogar la fiebre de los basedowianos en el grupo de las fiebres de carácter neurógeno. Acerca de la influencia del sistema nervioso y de las glándulas de secreción interna sobre la regulación de la temperatura, y por lo que respecta a la fiebre de origen endocrino, recuérdese lo dicho anteriormente.

Es un hecho ya conocido de antiguo que la inyección de suero sanguíneo, de sangre desfibrinada, de extractos de diferentes órganos, etc., produce elevación de temperatura; también se observa una **fiebre aséptica** después de pérdidas sanguíneas de alguna entidad, y cuando se disuelven en el torrente circulatorio cierta cantidad de corpúsculos rojos, como ocurre al transfundir sangre de un animal a otro. Se produce asimismo reacción térmica con la

inyección de numerosos enzimas (tripsina, pepsina, invertina, papaina) y de metales coloidales.

La fiebre que se observa después de grandes traumatismos no infectados se ha atribuído a la reabsorción de productos contenidos en el foco traumático, productos que derivan de las colecciones sanguíneas y de los tejidos alterados a este nivel. Como la inyección al conejo de leucocitos suspendidos en agua salada produce reacción febril; y como, de otra parte, se ha hecho la observación de que las elevaciones térmicas intensas coinciden con la existencia de derrames muy ricos en leucocitos, de ahí que se haya atribuído la fiebre aséptica de los heridos (fiebre aséptica de Wolkmann) a la acción de los fermentos leucocitarios y celulares que, procedentes del foco traumático, pasan al torrente circulatorio. La fiebre que se observa en la leucemia aguda y la que se produce después de la irradiación con los rayos X, se han atribuído también a la acción de los fermentos leucocitarios procedentes de la destrucción de los leucocitos (Fiessinger y Marie). Es verosímil que las elevaciones febriles que se observan durante los ataques agudos de gota, en la clorosis y en otras enfermedades no infecciosas, sean también de naturaleza tóxica.

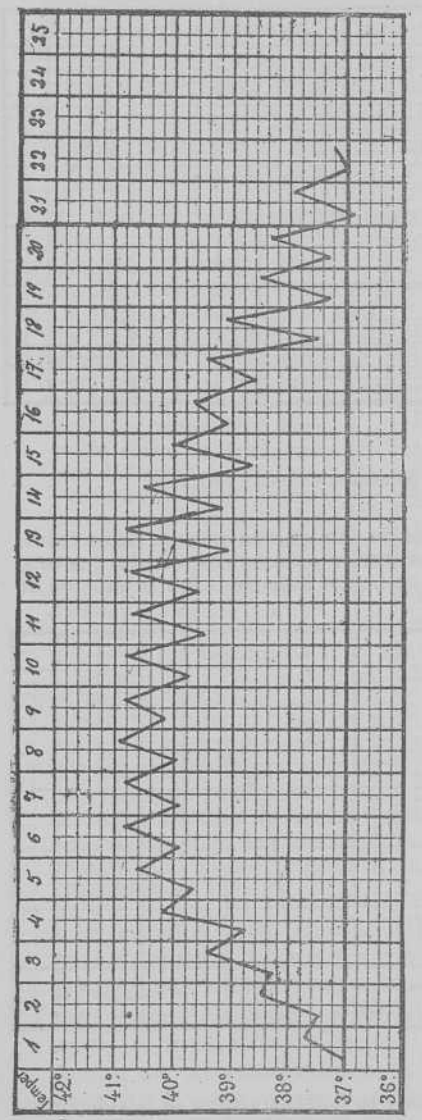



Fig. 64
Curva térmica en el tifus abdominal. Períodos de incremento, fastigium y stadium decrementi.

Algunos autores han considerado la fiebre aséptica de los heridos como una hipertermia de carácter reflejo, relacionada con la excitación de los nervios sensitivos del foco traumatizado. Esta fiebre aséptica, que se observa pocas horas después del traumatismo accidental o quirúrgico, se mantiene así durante unos cuantos días. V. Bergmann ha atribuído la fiebre al fermento de la fibrina procedente de los leucocitos del foco traumatizado. Fuera de toda infección del foco, la fiebre de los heridos y de los operados parece depender a veces de otras causas, p. ej., de la intoxicación por los antisépticos utilizados en las curas (intoxi-

cación fenicada; Küster y Sonnenburg) o de enfermedades febriles preexistentes o coincidentes (angina, grippe, etc.) A esta forma febril la designaron Verneuil y Manoury como fiebre epitraumática.

Mandel ha observado que la elevación de temperatura en la fiebre aséptica coincide con aumento de excreción de bases púricas con la orina, y que las osci-

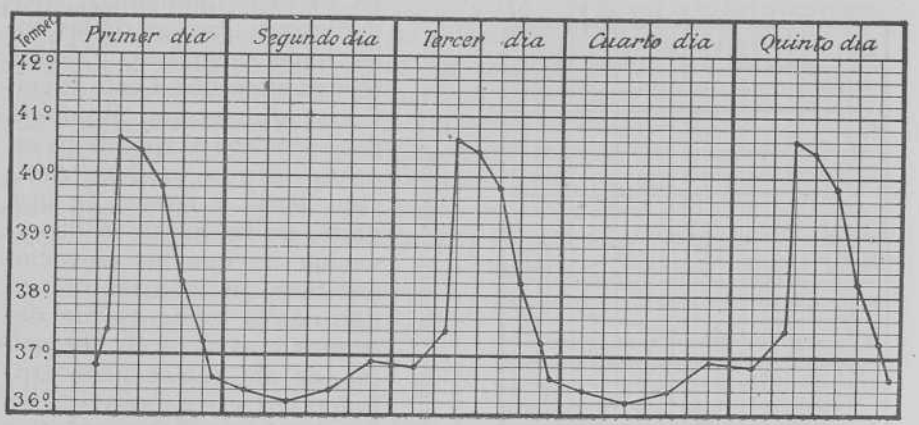



Fig. 65

Gráfico térmico horario en un caso de paludismo de forma terciana.

laciones térmicas van de la mano con la curva de eliminación púrica. Estos resultados concuerdan, según se ve, con las ideas que se admiten acerca del proceso patógeno de la fiebre aséptica, en la cual se hacen intervenir los productos de

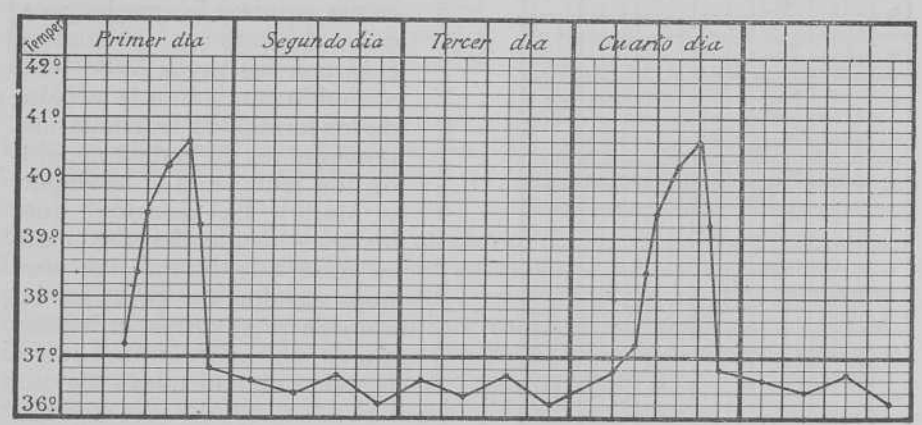



Fig. 66

Marcha de la temperatura en la fiebre cuartana. Tanto en esta figura como en la anterior, los días están divididos en periodos de tres horas cada uno.

destrucción leucocitaria. Es verosímil que los mismos cuerpos de purina que se producen en gran cantidad en estos casos, desempeñen también papel piretógeno, pues se ha demostrado por vía experimental que la inyección intravenosa de núcleoproteidos al perro, y la inyección subcutánea de xantina al mono, van seguidas de elevación de temperatura. Ott ha visto, por su parte, que la inyección de

adenina o de hipoxantina al conejo, va seguida de fiebre; y que no la produce, en cambio, la inyección de ácido úrico. También produce elevación de temperatura la inyección de albúminas extrañas o de los productos de su desdoblamiento (Schittenhelm y Weichardt, Friedberger). En la destrucción de las plaquetas también se producen substancias piretógenas (H. Freund).

Algunos venenos producen hipertermia; tal ocurre, sobre todo, con los venenos convulsivantes (estricnina, etc.), con la morfina, la atropina, la cocaína y las pequeñas dosis de curare. Recordemos también en este lugar la fiebre relacionada con alteraciones de la concentración molecular de los plasmas, para cuyo estudio remito al lector al capítulo dedicado al estudio del poder nocivo de las soluciones anisotónicas.

También producen hipertermia una serie de derivados de la antraquinona (Kossa). La tetrahidronaftilamina produce rápidamente intensa elevación de temperatura. Cloetta y Vaser han visto que ya a los 15 segundos de comenzar a inyectar el veneno en las venas del animal, comienza a elevarse la temperatura en el territorio del ventrículo; luego se eleva la temperatura del cerebro anterior, y más tarde, la del intestino y la de la piel. La introducción de finos elementos corpusculares en la sangre, por ejemplo, de suspensión de parafina, provoca ascenso térmico (W. Heubner).

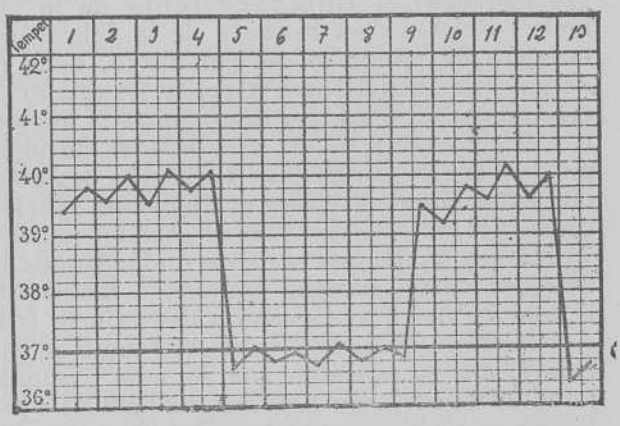



Fig. 67

Representación gráfica de la temperatura en la fiebre recurrente

Hay un grupo numeroso de medicamentos que hacen descender la temperatura del organismo febricitante, pero que no influyen para nada sobre la temperatura del individuo normal, sino a condición de que se empleen a dosis tóxicas. Algunos de estos medicamentos antipiréticos, que son, al mismo tiempo, analgésicos, obran rebajando la excitabilidad de los centros nerviosos termoreguladores.

Al estudiar la Infección ya se han expuesto algunos pormenores relativos a la hipertermia de **naturaleza infecciosa**, puntos sobre los que no volveremos a insistir. En este momento solamente debemos hacer hincapié sobre el hecho de que no siempre hay relación entre el grado de infección y la intensidad de la fiebre, lo que depende de las condiciones individuales de los enfermos. En términos generales, cabe decir que los niños y jóvenes presentan elevaciones térmicas más intensas que el adulto, y que los individuos vigorosos reaccionan más fuertemente en este sentido que las personas débiles.

Desde el punto de vista práctico, tiene interés el conocimiento de la marcha de la curva térmica en los estados infecciosos. La fiebre se enciende bruscamente durante los accesos de fiebre palúdica, en

los accesos piémicos, en la pulmonía fibrinosa, etc., y son generalmente estos estados febriles de comienzo brusco los que se acompañan de intenso escalofrío inicial; en otras circunstancias la elevación térmica repentina se produce en el curso de un estado morboso febril existente con anterioridad, interpretándose entonces como signo de una complicación intercurrente, como acontece en el curso de la pulmonía, al desenvolverse la hepatización gris del pulmón, y en la pleuresía serosa, cuando se torna de carácter supurativo. Por oposición a lo que ocurre en los estados infecciosos citados al principio, en la fiebre tifoidea es la regla que la ascensión térmica se realice de manera gradual.

Ya se habló con anterioridad de las diferentes formas de tipo febril más comúnmente observadas en las infecciones. Figuran aquí: el tipo intermitente, cuya paradigma está representada por la fiebre palúdica; el tipo recurrente de la espiroquetosis de Obermeier; y el tipo en meseta de la fiebre tifoidea. Además del tipo intermitente periódico del paludismo, debe recordarse la existencia de un tipo febril intermitente irregular sintomático de variadas enfermedades, entre las que figuran la angiocolitis aguda y subaguda, el carcinoma de las vías biliares, la infección urinaria (cistitis, pielonefritis y pionefrosis), y además, las colecciones purulentas de diferentes órganos internos. Debemos señalar, finalmente, un tipo ondulatorio, tal como es el caso en la fiebre melitense, cuya curva térmica ofrece una serie de ondulaciones bastante características. Después de un ascenso gradual, la temperatura desciende por lísis al cabo de dos o tres semanas de iniciarse la fiebre; pero ésta vuelve a encenderse de nuevo, para caer como en la fase anterior, y así, en esta forma, se presenta una serie de recaídas que imprimen al conjunto de la curva un aspecto ondulado (fiebre ondulante). Friedberger se inclina a considerar los diferentes tipos de fiebre infecciosa, como fiebre de origen anafiláctico.

En el acceso de fiebre intermitente es clásico distinguir los tres períodos siguientes:

I. Período de frío. Durante este período, que dura una o dos horas, el sujeto es víctima de intensos escalofríos; la piel está palida y seca, y la temperatura asciende a 40 o 41°. La contracción de los vasos cutáneos hace que estén disminuídas las pérdidas de calórico; pero, por otra parte, el aumento rápido e intenso de la temperatura ya demuestra que está aumentada la produción del calor. 2. Estado de calor. A causa de la hiperhemia de la piel está aumentada en esta fase la pérdida de calórico; mas como continúa exagerada la termopoiesis, de ahí que la temperatura se mantenga al nivel alcanzado en la fase precedente. La duración de este período es también de una a dos horas. 3. Fase de sudor. Transcurridas 8-12 horas desde el comienzo del acceso, la temperatura vuelve a lo normal; pero durante esta tercera fase la curva térmica desciende paulatinamente. La hiperhemia de la piel, y, sobre todo, la sudoración que se establece en este estado, hace que estén muy aumentadas las pérdidas de calórico.

Según Löwit, debe distinguirse el estado febril, caracterizado por un aumento anormal del nivel de la termorregulación, y los estados hipertérmicos no febriles, entre los que se incluyen algunos de los casos estudiados anteriormente, y además, ciertas hiperpirexias que se desarrollan en determinadas enfermedades febriles. En tanto en el sujeto sano los mecanismos termorregulado-

res están montados para sostener la temperatura constantemente invariable, Löwit, siguiendo en esto a Liebermeister, sostiene que en el individuo febricitante la termorregulación está montada para un grado más elevado que en condiciones normales. En este sentido, podría compararse el organismo sano a un termostato cuyo regulador estuviese arreglado para mantener la temperatura dentro de aquellos estrechos límites en que oscila la curva térmica diaria (alrededor de 37°), y el individuo febricitante, al mismo termostato cuyo regulador se hubiera montado para temperaturas superiores, p. ej., para 39° o 40°. La prueba de que en los estados febriles está anormalmente elevado el nivel de la termorregulación, se tiene en el hecho de que los enfermos febricitantes reaccionan a la substracción de calórico, cuando se les sumerge en un baño frío, con las contracciones musculares del escalofrío, comportándose bajo este aspecto como el organismo sano, que también reacciona de la misma manera al enfriamiento, con lo cual aumenta, como es natural, la producción de calórico y se compensan las pérdidas debidas a la acción del frío. En cambio, en las hipertermias no febriles, y lo mismo en la hiperpirexia que acompaña a veces a los estados febriles —hiperpirexia que consiste en que viene a sumarse a la elevación térmica febril un estado hipertérmico—, el individuo no experimenta ninguna molestia al sumergirle en un baño frío. Según esto, en la hiperpirexia los mecanismos reguladores de la temperatura están desarreglados, al contrario de lo que ocurre en el estado febril, en el cual están aquéllos regulados para el sostenimiento de temperaturas superiores a la normal.

Uno de los caracteres de los estados febriles, es la instabilidad térmica. Es lo común que las oscilaciones diarias de la temperatura en los febricitantes conserven el tipo normal, es decir, que ascienda a la tarde y en las primeras horas de la noche, y que decrezca durante las horas de la mañana; pero, así y todo, es un hecho de observación diaria que las variaciones termométricas son mucho más irregulares, más inestables, en los sujetos febricitantes que en personas sanas. En casos determinados, tal como se ve a veces en los individuos tuberculosos, la fiebre adopta un tipo inverso con exacerbación matutina; en otros estados, las oscilaciones térmicas pueden faltar o pueden ser extraordinariamente pronunciadas, como es el caso en la calificada como fiebre héctica (piemia, tuberculosis cavitaria), cuya curva termométrica experimenta grandes oscilaciones por encima y por debajo de la normal. Recuérdese, además, la facilidad con que los tuberculosos y los convalecientes de muchas infecciones reaccionan con ascensión térmica a los esfuerzos musculares, a la ingestión de comidas abundantes y a otras causas (emociones, trabajo intelectual, etc.) La causa de esta instabilidad térmica de los febricitantes depende verosímilmente de la anormal excitabilidad de los centros termorreguladores, los cuales experimentan amplias oscilaciones de su tono bajo la influencia de los excitantes patógenos.

El principal argumento que se ha aducido para sostener el criterio de que en la fiebre la temperatura está regulada a un nivel superior al normal, consiste, según ya se ha dicho, en que el sujeto febricitante reacciona ante las causas de enfriamiento y de calentamiento tendiendo a mantener su temperatura. El escalofrío

que se produce cuando los enfermos se enfrían, y la sudoración que aparece cuando se les calienta, prueban que el organismo del febricitante se esfuerza por mantener su temperatura, comportándose en este sentido como el individuo sano, que también reacciona con los tiritones del escalofrío cuando se enfría, y con sudoración cuando se le calienta demasiado. Lo que ocurre es que el organismo febricitante no logra mantener su temperatura tan tenazmente como el sujeto normal. Esta inestabilidad de la temperatura febril, de la que ya se habló anteriormente, se traduce porque los enfermos reaccionan con oscilaciones térmicas intensas ante aquellas influencias que apenas hacen variar la temperatura en las personas sanas. El arropamiento o el calentamiento de la habitación hacen ascender la temperatura del febricitante con gran facilidad (Finkler), y a la inversa, el aire fresco o un baño frío hacen bajar la curva térmica. Nada añadiremos a lo dicho más arriba a propósito de las oscilaciones térmicas dependientes de otras causas.

Según lo dicho, el estado febril se caracteriza no sólo por aumento de tono de los centros reguladores, sino, además, por la instabilidad del mismo. En armonía con esto, pueden admitirse las dos proposiciones siguientes: 1. En la fiebre, el grado de la termo-regulación está transportado a un nivel más alto que en condiciones normales; en este sentido, el organismo del febricitante es asimilable a un termostato cuya temperatura, en vez de estar graduada para 37°, estuviese regulada para temperaturas superiores. 2. La regulación térmica en el febricitante es más inestable que en el individuo sano; sin embargo, no parece existir paralelismo estrecho entre el estado descrito sub I y la instabilidad de la temperatura febril, pues es evidente que en muchos de aquellos sujetos febricitantes cuya temperatura vuelve a la cifra normal, todavía se demuestra la existencia de una gran instabilidad de los centros térmicos, como lo prueba el hecho de que tales individuos presenten reacción febril bajo influencias que quedan sin ningún efecto en condiciones fisiológicas. Solamente al cabo de algún tiempo recobra su estabilidad el sistema regulador térmico.

En el **síndrome febril** se observa, aparte la elevación de temperatura, un conjunto sintomático que vamos a reasumir en pocas palabras. Por parte de los aparatos respiratorio y circulatorio se observa aceleración de la frecuencia respiratoria y de las contracciones cardíacas e hipotonia vascular. Las secreciones de las glándulas del aparato digestivo están disminuídas; también está disminuída la secreción de orina, en la que puede demostrarse con gran frecuencia pequeñas cantidades de albúmina (albuminuria febril) y de albumosas. Por lo que respecta a ésta y a otras diferentes cuestiones, recuérdese lo dicho al hablar de los estados infecciosos.

A qué se debe el aumento de la temperatura corporal en los febricitantes? Según se comprende, el incremento térmico sólo puede ser debido, o bien a un aumento de la producción de calórico, o bien a una disminución de las pérdidas del mismo. Sin embargo, es evidente que la elevación de la temperatura del cuerpo puede depender de una influencia combinada de los dos factores enumerados, es decir, de la exageración de la termopoiesis y de la disminución simultánea de la termospodosis, o de un aumento de ambas, pero a condición de que sea mayor la producción que la pérdida de calórico.

Mediante la calorimetría directa e indirecta (deduciendo en este último caso la cantidad de calor producido por el examen del cambio material) se ha demostrado que la producción de calórico está aumentada en la mayoría de los estados febriles. Según se comprende, este incremento de la producción de calórico sólo puede estar en relación con un aumento paralelo de los procesos químicos exotérmicos del cuerpo animal, entre ellos, con la descomposición de

albúmina. No obstante, si la alteración de los procesos de combustión no puede considerarse como causa de la fiebre, tampoco puede admitirse, según sostenía Liebermeister, que la hipertermia sea el fenómeno esencial de la fiebre, y que los disturbios nutritivos sean de carácter secundario, por la razón de que el recambio está ya frecuentemente alterado antes de que suba la temperatura, y además, porque las oscilaciones del cambio material no marchan paralelamente a las de aquélla. La descomposición prefebril de albúmina ha sido demostrada por Ringer para la fiebre intermitente del hombre, y por Naunyn para la fiebre séptica del perro.

Está aumentada la producción de calórico en la mayoría de los estados febriles, v. gr., en la pneumonía, en la erisipela y en la fiebre tifoidea. Según las antiguas experiencias de Liebermeister, el organismo febricitante produce más calor que el sujeto normal, correspondiendo por cada grado de aumento termométrico un 6 por 100 más de producción térmica. También otros autores han encontrado aumento de la termogénesis tanto en los animales como en el hombre febricitantes (Kraus, Leyden, Lœvy, May, Langlois). Sin embargo, algunos autores admiten que el cambio general no está aumentado en los febricitantes, y por tanto, que la fiebre depende en todo caso de la disminución de las pérdidas de calórico; es más: hasta se llega a afirmar que en las fiebres de alguna duración concluye por establecerse un régimen más económico, de manera análoga a lo que ocurre en la inanición. Según Grafe, el recambio albuminoideo en el febricitante sometido a ayuno se comporta lo mismo que en el individuo en estado de ayuno, pero que no tiene fiebre.

Los cambios respiratorios se hallan generalmente aumentados durante la fiebre (Regnard, Kraus, Zuntz, Senator, Lilienfeld), pero en otros casos se conservan dentro de límites normales, o hasta están disminuídos. El cociente respiratorio, que a veces se mantiene en límites normales (Kraus, A. Lœvy), está disminuído en otras ocasiones, llegando a bajar a 0,5. La baja del cociente respiratorio se interpreta como expresión de una incompleta oxidación de los materiales carbonados.

Ya se habló en diferentes ocasiones de otros trastornos del cambio material que se presentan en el curso de los estados febriles. Aquí debemos recordar más especialmente la retención de agua y la retención simultánea de sal, que está en estrecha relación con aquélla (Sandeloswky); la acetonuria; la disminución de la tensión parcial del $CO_2$ del aire alveolar (Friedericia y Olsen), reveladora de un estado de acidosis, etc. La retención de agua en la fiebre, y la consiguiente imbibición acuosa de las células, sería debida al acúmulo de materiales ácidos en el organismo (v. Fürth). Por lo que atañe a otros puntos relativos al estado del cambio material en la fiebre, remito al lector a lo dicho en diferentes capítulos de este libro.

Como el aumento de la termogénesis no es constante en los estados febriles (Krehl y Mathes, Nebelthan), es obvio que en algunos casos no es posible considerar la elevación de la temperatura corporal como resultado de una producción exagerada de calórico, sino como consecuencia de la mayor dispersión del mismo. Mientras dura el ascenso de la temperatura, y lo mismo durante el escalofrío, están disminuídas las pérdidas de calórico, gracias, sobre todo, a la contracción de los vasos cutáneos; pero durante el fastigium de la fiebre está generalmente aumentada la dispersión de calor. Por ende, si en el febricitante cuyas pérdidas de calórico son superiores en un 20 por 100 a las del sujeto sano, no desciende, sin embargo, la tempeperatura de su cuerpo, esto es debido a que la producción de calor supera, p. ej., en un 40 por 100 a la del individuo sano, con lo cual se acumula cierta cantidad de calórico en el cuerpo. Como del 40 por 100 de plus térmico producido, sólo el 20 es dispersado, de ahí

que se sostenga la elevación de temperatura a pesar de estar aumentada en absoluto la emisión de calor.

Se comprende en vista de lo dicho que no esté muy lejos de admitirse la antigua hipótesis de Traube, según la cual la retención de calórico, dependiente de la vasoconstricción de los vasos tegumentarios y pulmonares, sería el fenómeno fundamental de la fiebre. En armonía con lo expuesto, nosotros podemos decir que aumenta la temperatura en el febricitante porque está disminuída la emisión de calórico, o en otros términos, porque la producción sobrepasa las pérdidas. De otra parte, el hecho de que en los febricitantes esté disminuída la dispersión de calor, debe interpretarse en el sentido de que los centros nerviosos termorreguladores se hallan en un estado de sobrexcitabilidad patológica, que se traduce por un aumento del nivel para que está regulada la temperatura. Según esto, cuando el tono de los centros reguladores baja a su nivel normal, como ocurre en el momento en que se agotan los efectos de los estímulos morbosos termógenos, entonces la temperatura vuelve a alcanzar su nivel fisiológico.

Sin embargo, no puede aceptarse que sean los disturbios de los centros nerviosos de la termorregulación los únicos culpables en todo caso de la hipertermia febril. Desde luego, es admisible que los excitantes piretógenos, particularmente las noxas infecciosas, alteren el tono de los aparatos centrales reguladores de la economía térmica; pero, conforme hace notar Krehl, también cabe admitir que los productos resultantes de la descomposición de la albúmina (y los mismos productos causantes de esta descomposición anormal) perturben el sistema de la regulación física, y por ende, la emisión de calor. De acuerdo con esto, ha demostrado Heindenheim que las reacciones vasomotoras en los animales febricitantes difieren de las que se producen en el animal sano, pues en tanto la excitación de los nervios periféricos va seguida, en el organismo sano, de dilatación de los vasitos correspondientes al territorio excitado, en el animal febricitante los mismos estímulos no producen reacciones vasomotoras.

Por lo que atañe a la significación de la hipertermia en la evolución de las enfermedades infecciosas, se han sostenido criterios muy distintos. Parece seguro que la elevación de la temperatura corporal ejerce influencia beneficiosa sobre la evolución de los estados infectivos, conforme demostraron Löwit y Richter para la infección experimental producida por los bacilos de la difteria, del cólera de las gallinas y de otras bacterias, en animales cuya temperatura se había elevado con anterioridad mediante la «picadura térmica». Filehne observó un hecho análogo en la infección erisipelatosa de los conejos, y lo mismo Rolly y Meltzer en los estados infecciosos experimentales provocados por el estreptococo, el pneumococo y el bacterium coli. No obstante, si puede admitirse que las temperaturas elevadas disminuyen la vitalidad y dificultan la germinación de las bacterias causantes de la infección, parece también muy probable que la hipertermia favorezca la formación de anticuerpos, conforme parece deducirse de los experimentos de Rolly y Meltzer y de los emprendidos por otros autores (Lissauer, Lüdke). Como quiera que con la eleva-

ción de temperatura acrece la velocidad de las reacciones químicas, cabe también en lo posible que en los febricitantes esté aumentada la velocidad de las reacciones entre antígenos y anticuerpos, y por tanto, que esté acelerada la neutralización y destrucción de las substancias antigénicas.

La ley de la «velocidad de las reacciones según la temperatura», es también aplicable a gran número de fenómenos biológicos. Los movimientos de las vacuolas pulsátiles de los infusorios, los movimientos de los leucocitos, las contracciones cardíacas de los animales hétero- y poiquilotermos, la partición celular en los huevos fecundados de rana, etc., aumentan con la elevación de la temperatura (por supuesto, dentro de ciertos límites, traspasados los cuales el protoplasma muere). En vista de esto, nada tendría de extraño que durante la fiebre estuviese aumentada la actividad fagocitaria, según sostiene Gamaleïa. Al decir de Kast, los anticuerpos anti-tíficos obran más activamente cuando las temperaturas son elevadas.

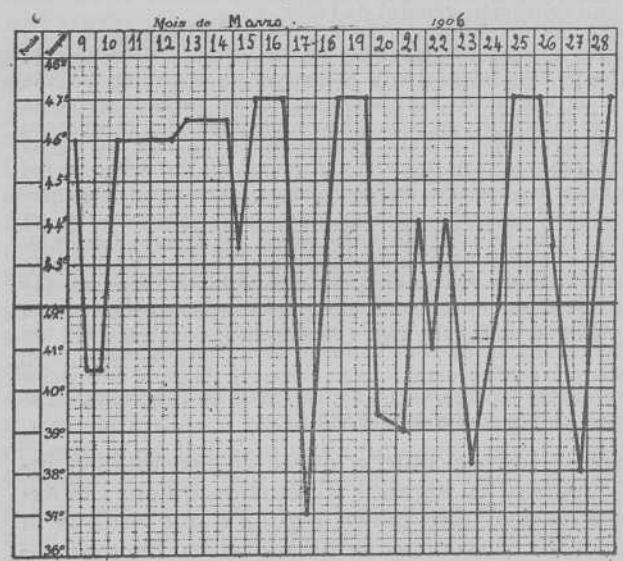



Fig. 68

Gráfico térmico de una enferma del Dr. Padín. La explicación en el texto.

Pero si la hipertermia no es de por sí peligrosa, en cambio, la hiperpirexia debe de considerarse en todo caso como un fenómeno que entraña cierta gravedad, como un verdadero sobrecalentamiento ruinoso del cuerpo. Fuera de esto, se comprende que en las enfermedades infecciosas y en las hipertermias de otra naturaleza no sea posible desglosar los efectos directos perniciosos de las temperaturas elevadas, de los efectos relacionados con la acción inmediata de los venenos infecciosos y de los productos de la descomposición anormal de los materiales del propio cuerpo, sobre todo, de los materiales proteicos.

Por lo que respecta a otros puntos, el lector consultará lo dicho en el capítulo dedicado al estudio de los Excitantes térmicos y en el capítulo consagrado al estudio de las enfermedades infecciosas.

Al discutir la existencia de temperaturas hiperpiréticas muy sostenidas, es justo hacer algunas observaciones. En primer término, yo tengo para mí la evidencia de que algunas de las temperaturas excesivamente altas que consigna la literatura médica no corresponden a la realidad, descartando, por supuesto, aquellos casos en los que cabe el temor de una superchería por parte del enfermo. Es-

to que digo quizá sea aplicable a la adjunta gráfica relativa a una joven histérica diagnosticada de tuberculosis pulmonar y de quiste hidatídico del pulmón. El análisis del gráfico recogido por mi amigo el Dr. Padín, demuestra elevaciones a 47° (!), coincidiendo por lo general con la presentación de hemoptitis. Yo he visto una paciente en la que, coincidiendo con un resfriado insignificante, pude demostrar durante tres días consecutivos temperaturas por encima de 43° (no pude precisar la temperatura máxima, porque el mercurio subía al cabo del termómetro). Me llamó la atención la falta de concordancia entre la temperatura y el resto de las funciones corporales, pues, a pesar de tal hipertermia, la respiración y el pulso se mantenían en límites fisiológicos y la orina no tenía el aspecto de la orina febril. Meses después volví a ver a la enferma con un cuadro exactamente igual que duró un par de días; y últimamente he tenido ocasión de volver a ver a la enferma en el mismo estado. En los intervalos, el termómetro señalaba temperatura normal (36,6-36,7°C), y, desde luego, cabe alejar seguramente toda sospecha de superchería. Durante la crisis, la enferma aquejaba ligero malestar general y experimentaba, según decía, una sensación general de calor.

Pero he comprobado que las temperaturas señaladas por el termómetro no correspondían en modo alguno a la temperatura real de la enferma. Durante las dos últimas crisis, he registrado simultáneamente la temperatura con un termómetro de alcohol y con otro de mercurio, e hice la inequívoca demostración de que en tanto el instrumento de mercurio marcaba cifras hiperpiréticas, el aparato de alcohol señalaba temperatura normal, o a lo sumo, ligeras temperaturas subfebriles (36,9-37,2°C). He demostrado, además, que el mercurio del termómetro subía también rápidamente cuando el tubo se envolvía en papel de estaño, en papel graso o en una delgada capa de algodón, y lo mismo cuando se colocaba en la axila protegido por el estuche metálico. Esto demuestra, sin género de duda, que el cuerpo de ciertos sujetos se comporta en casos especiales como un manantial de una forma particular de energía que no ejerce la más mínima influencia sobre el alcohol. De qué naturaleza sean estas radiaciones, es lo que no podemos precisar; pero puede afirmarse por lo pronto que tales radiaciones atraviesan rápidamente el vidrio, láminas metálicas de poco espesor y los cuerpos malos conductores del calórico. Desde que realicé estas observaciones, tengo la sospecha de que algunas de las temperaturas hiperpiréticas consignadas en la literatura corresponden a fenómenos como el que acabo de describir.

Temperaturas subfebriles de mucha duración, sostenidas incluso durante años, se observan en algunos sujetos en quienes la exploración más minuciosa no descubre causa alguna a que atribuir la fiebre. Cierto que **febrículas** sostenidas se presentan en las más variadas enfermedades (hemopatías, colecistitis, sepsis oral y faríngea, tuberculosis pulmonar, etc.); pero es evidente que a veces las más prolijas y reiteradas investigaciones clínicas y de laboratorio no conducen al esclarecimiento del origen de las elevaciones subfebriles de la temperatura corporal. Por tanto, nos vemos obligados a pensar que tales temperaturas deben de considerarse como normales y que obedecen a un desplazamiento del límite de regulación térmica, no atribuible a proceso patológico alguno. En lo tocante al comportamiento de las temperaturas subfebriles frente a la administración de piramidón, ha visto Mayrhofer que en tanto la febrícula relacionada con procesos pulmonares tuberculosos es influida por dosis medias de un gramo de piramidón por día, en cambio, las temperaturas que no reaccionan al piramidón las considera como no debidas a causas patológicas. Tampoco es influida por aquella droga la temperatura de los sujetos sanos.

## Hipotermia

El descenso de la temperatura corporal, la **hipotermia**, se observa en muy diferentes estados. Se consideran como subnormales las temperaturas inferiores a 36,25°C.

Además de la hipotermia debida a la acción del frío, de la que se trató anteriormente, al hablar de los Excitantes térmicos, se observa a veces hipotermia en las enfermedades del sistema nervioso. Queda dicho que en la apoplegía cerebral se observa frecuentemente una primera fase de descenso térmico, que va seguida al poco tiempo de ascenso de la temperatura. En las hemorragias ventriculares, cuando la sangre irrumpe en los ventrículos cerebrales, se produce casi siempre descenso térmico, que puede prolongarse hasta el momento de la muerte, o que va seguido, como en el caso anterior, de reacción térmica más o menos pronunciada. Los traumatismos medulares (rupturas, aplastamiento, etc.) van seguidos frecuentemente de hipotermia. Algunos autores consideran como hipotermia de carácter reflejo la que sobreviene a consecuencia de grandes traumatismos accidentales o quirúrgicos, descenso térmico que forma parte del cuadro del schok o «choque» descrito en páginas precedentes.

Por lo que respecta a la hipotermia en el curso de las enfermedades infecciosas, no debe olvidarse que después de la defervescencia crítica de la fiebre en la pulmonía puede presentarse un estado de hipotermia, que, por lo demás, no tiene significación ominosa. Más raramente se observa descenso de la temperatura orgánica durante toda la evolución de enfermedades acompañadas habitualmente de fiebre, como es el caso a veces en la pneumonía, en la fiebre tifoidea y en la infección malárica. En la tuberculosis pulmonar se observan en ocasiones descensos bruscos, coincidiendo quizás con la generalización del proceso tuberculoso o con la aparición de un pneumotórax, debido a la ruptura de una caverna en la cavidad pleural.

Debe tenerse presente que no hay necesariamente paralelismo entre la temperatura central y la temperatura periférica. Cierto que en muchos casos la hipotermia periférica (apreciada por la frialdad del tegumento y, sobre todo, porque al colocar el termómetro en la axila la columna no asciende al límite normal) coincide con temperaturas centrales bajas, que se obtienen practicando la medición termométrica en el recto; pero en otras circunstancias se observa, en cambio, disociación de ambas temperaturas. En el período álgido del cólera la temperatura central está casi siempre por encima del nivel fisiológico, al paso que la temperatura axilar es subnormal, pudiendo descender 10°C y más bajo el nivel ordinario.

Cómo hipotermia tóxica se describe el descenso de temperatura observado después de la anestesia clorofórmica prolongada y en los envenenamientos agudos por diferentes substancias, entre las

que se cuentan la digitalina, la cocaina, la atropina y la morfina. En la intoxicación por el tártaro estibiado sobreviene un cuadro coleriforme con diarrea serosa y algidez (cólera estibiado). Se observan también temperaturas subnormales en el autoenvenenamiento urémico (en la uremia de forma convulsiva puede apreciarse hipertermia), en el coma diabético y en la autointoxicación biliar. Se han considerado asimismo como hipotermias de origen tóxico las que se observan en sujetos dispépticos, en individuos con gastrectasia y en los que padecen oclusión intestinal. Los venenos originados en el proceso anormal de la putrefacción gastroentérica de los alimentos, tendrían acción hipotermizante.

En términos generales cabe decir que las pequeñas dosis de venenos producen ascenso térmico, y que las dosis elevadas producen hipotermia. Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, podrían catalogarse en los tres grupos siguientes (Roger): 1. Venenos que rebajan la temperatura restringiendo los cambios nutritivos. 2. Substancias hipotermizantes que obran sobre los centros nerviosos reguladores. 3. Venenos que obran sobre los músculos, paralizándolos. En la primera categoría se incluyen los bromuros, y en la tercera, el curare. No obstante, en muchos casos hay que tener en cuenta la complejidad de acción del veneno; tal ocurre con la antipirina, que no sólo coerce los procesos nutritivos, sino que obra, además, sobre los centros termorreguladores, como lo prueba el hecho de que la «picadura térmica» no vaya seguida de efecto en los animales sometidos a la acción de aquella substancia (Girard). Por lo que atañe a las hipotermias autotóxicas, debemos recordar que la inyección intravenosa de bilis a los animales determina descenso de la temperatura (Charrin y Carnot), y que la orina contiene una substancia orgánica de acción hipotermizante (Bouchard).

Se propende a considerar la hipotermia observada en las enfermedades consuntivas crónicas (cáncer esofágico, cáncer gástrico, etc.) y en la fase última de la inedia, como expresión de un rebajamiento de los procesos nutritivos del organismo, con lo cual estaría muy restringida la producción de calórico. Las temperaturas subnormales encontradas en el mixedema se consideran también como consecuencia del retardo del cambio material. La disminución de los procesos oxidantes del cuerpo, relacionada con una oxigenación defectuosa de los tejidos, tal como ocurre en las afecciones cardíacas y pulmonares graves acompañadas de cianosis, es también causa de hipotermia.

En las afecciones cardíacas y pulmonares el estado hipotérmico puede sobrevenir eventualmente con el cuadro del colapso (palidez y frialdad de la piel, postración de fuerzas, pulso frecuente y pequeño). Un cuadro análogo se presenta cuando sobrevienen hemorragias copiosas, v. gr., en la úlcera de estómago, en las úlceras intestinales, en los traumatismos; pero cuando la pérdida hemática no va acompañada de colapso, o cuando el individuo se ha repuesto de él, entonces la hipotermia se explica por un defecto de oxidación de los tejidos, y en consecuencia, por descenso de los procesos oxidantes del protoplasma. En algunas enfermedades mentales, v. gr., en la melancolía, se observan temperaturas subnormales, las que se presentan también frecuentemente como síntoma preagónico. En el esclerema de los recién nacidos —afección que comienza de ordinario a desarrollarse dentro de la primera semana que sigue al nacimiento, y que se caracteriza por fenómenos atrépsicos acompañados de una induración particular de la piel, la que pierde su movilidad (edema álgido de Roger)— se han observado temperaturas rectales de 19°! (Hutinel).

Al paso que en el hombre no parece tener inconveniente alguno el barnizamiento de la piel, el embadurnamiento de ésta en los animales con substancias impermeables acarrea la muerte en un plazo más o menos breve. En estas condiciones, la hipotermia puede alcanzar grados extremos, y la muerte sobreviene

porque están muy aumentadas las pérdidas de calor, a consecuencia de la dilatación de los vasos del tegumento y de la mayor irradiación de calor por la piel barnizada.

A pesar de la multiplicidad de causas capaces de producir descenso de la temperatura corporal, salta a la vista que las temperaturas subnormales dependen, o de una disminución de la producción de calórico, o de un aumento de la termospodosis, o en fin, de la combinación de ambos factores. Al paso que determinados venenos provocan vasodilatación de los vasitos tegumentarios, con lo cual aumenta, como es consiguiente, la dispersión de calórico, otros actúan preponderadamente sobre la termogénesis, disminuyendo la producción de calor. Se comprende, por lo tanto, que sobrevendrán temperaturas subnormales cuando, por una u otra causa (influencias tóxicas, influencias nerviosas, etc.), la producción absoluta de calórico sea insuficiente para compensar las pérdidas.

# Patología del sistema incretor

El conjunto de las glándulas vasculares-sanguíneas constituye un sistema al que se ha dado el nombre de **sistema hormonopoiético o endocrino,** y también el de **sistema incretor;** pero como este sistema forma, juntamente con el sistema nervioso simpático, un complejo funcionalmente unitario, de ahí que se consideren ambos como una «unidad» designada con el nombre de sistema endocrino-simpático (Pende). Si se recuerda ahora la influencia de los iones, particularmente del calcio y del potasio, sobre la actividad de las secreciones internas y sobre la excitabilidad del sistema neural vegetativo, resulta que a los dos segmentos del sistema —segmentos incretor y neural— hay que superponer un tercer factor, representado por el conjunto de electrolitos que intervienen en la regulación de los procesos del cuerpo animal. Recordemos, por ejemplo, que, según Kylin, los sistemas

Ca — Adrenalina — Segmento simpático, y
K — Insulina — Segmento vagal,

se encuentran, uno respecto del otro, en posición antagónica, pero formando cada uno de ellos sistemas funcionales estrechamente coordinados.

Entre los factores de la correlación neuro-humoral hay que contar, además de los ya señalados, con un nuevo factor, a saber, con ciertas substancias liberadas en los tejidos bajo la influencia de excitaciones nerviosas, substancias que no corresponden a los hormones propiamente dichos y que tampoco pueden identificarse con los electrolitos (Ca, K). Como la faradización de los nervios de la vida vegetativa modifica la composición química de los plasmas que bañan los órganos cuyas fibras nerviosas son excitadas, de ahí que pueda hablarse de una trasmisión humoral de las excitaciones nerviosas. Fué Loewi quien hizo esta demostración operando en dos corazones de rana puestos en serie, por los que hacía atravesar el mismo líquido de perfusión, de tal manera que el líquido, después de atravesar uno de los corazones, pasaba al segundo corazón. En estas condiciones, faradizando el vago del primer corazón se producían en el segundo variaciones del ritmo, de naturaleza vagal. Resultados análogos se observan cuando, en vez del segundo corazón, se completa la serie con otra víscera musculosa, tal como el estómago o el intestino (Jendrassik). Según Loewi, esto depende de que a consecuencia de la excitación vagal, en el primer corazón se liberan substancias procedentes de las células miocárdias, que pasan al líquido de perfusión y que van a obrar sobre el segundo corazón. Las substancias liberadas serían afines de la colina o de la acetil-colina.

Véase, pues, cuán compleja es la interacción entre los sistemas reguladores del cuerpo animal. De un lado, la excitación de las fibras nerviosas vegetativas modifica la secreción de las glándulas incretoras y la repartición de electrolitos y provoca, además, la liberación de ciertas substancias capaces de influir a distancia sobre el funcionamiento de los protoplasmas. De otra parte, las increciones influyen sobre la excitabilidad de los centros y nervios vegetativos, sobre la repartición de electrolitos y, verosímilmente, sobre la liberación de las substancias originadas en las células por la excitación de las fibras neurales vegetativas. Por último, las substancias últimamente señaladas influyen a su vez sobre el funcionamiento del sistema vago-simpático, e indirectamente, sobre la repartición de electrolitos.

Los productos de la actividad glandular, designados por Bayliss y Starling con el nombre de **hormones**, y por Backer, más recientemente, con el término **increciones**, son vertidos en el medio interior, esto es, en la sangre, y en parte, también en los vasos de la linfa. Según Pende, los hormones no actuarían neutralizando hipotéticas substancias tóxicas originadas en el interior del cuerpo, sino proporcionando a la sangre productos estimulantes de los procesos anabólicos y catabólicos de la materia viva; pero, a decir verdad, vuelve a marcarse actualmente la antigua tendencia a considerar las glándulas cerradas como aparatos antitóxicos. Desde el punto de vista de la acción de los hormones sobre los procesos nutritivos del cuerpo animal, estudio realizado en parte en páginas anteriores, se ordenan las glándulas vasculares-sanguíneas en los dos grupos siguientes (Biedl):

| Excitadoras del catabolismo<br>Aceleradoras | Excitadoras del anabolismo<br>Retardadoras |
|---|---|
| Tiroides | Paratiroides |
| Tejido cromafine | Corteza capsular |
| Hipófisis (lób. posterior) | Hipófisis (lób. anterior) |
| Glándulas generadoras | Glándula intersticial |

En lo tocante a la naturaleza química de las secreciones glandulares, debe hacerse notar que sólo la adrenalina y la tiroxina son las únicas bien conocidas bajo este aspecto. Sin embargo, Rose habría logrado aislar de multitud de glándulas endocrinas (tiroides, hipófisis, páncreas, etc.) substancias básicas de naturaleza alcoloídica dotadas de actividad específica. No obstante, es justo confesar que, hoy por hoy, conocemos mucho mejor las propiedades fisiológicas de la mayoría de los hormones, que sus caracteres químicos.

Según lo dicho, el $CO_2$ que se origina en el cambio gaseoso de todos los tejidos y que actúa como excitante del centro respiratorio, debería considerarse como un hormón; por análogo motivo, los materiales nutritivos vertidos en el torrente circulatorio por la mucosa del intestino y por el hígado, deberían considerarse como productos de secreción interna. Sin embargo, debe tenerse en cuenta, conforme hace notar Hallion, que si todos los hormones son productos de secreción interna, no todos los productos de secreción interna deben considerarse como hormones. Para que un producto vertido en el medio interior por las células pueda ser considerado como un hormón en sentido estricto, debe reunir las siguientes condiciones (Gley):

1. La célula secretora debe de estar orientada hacia la vena glandular.

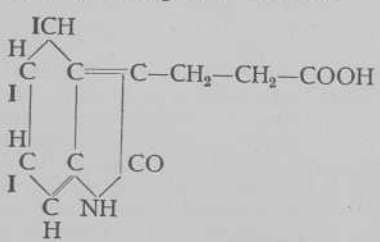
2. El producto específico de su actividad debe de encontrarse en el elemento secretor y en la corriente venosa o linfática que sale de la glándula.

3. La substancia segregada debe de poseer una acción fisiológica específica sobre el organismo.

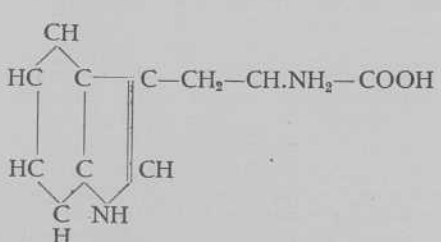
Las cápsulas suprarrenales y su producto de secreción, la adrenalina, llenan las tres condiciones enumeradas; pero, en cambio, se comprende que el $CO_2$, que ha sido considerado por Starling como un hormón, no representa sino un producto excrementicio —parahormón de Gley—, puesto que no tiene un centro único de producción, ni una vía específica de excreción, ni una acción específica. Otro tanto cabe decir de la urea y de otras substancias. Tampoco entran en la categoría de hormones otros productos de secreción interna de las células —tales como el azúcar vertido en la sangre por el hígado—, que constituyen verdaderos alimentos para el protoplasma, y no «activadores» del mismo. Los harmozones (Gley) están representados por substancias de acción morfogénica, es decir, por productos que influyen sobre el desarrollo del organismo, entre los que figuran, aparte otros, las secreciones internas del testículo y de la hipófisis. Los hormones en sentido estricto, se consideran como excitantes funcionales específicos de origen interno.

Schafer propone designar los productos de secreción interna con el nombre genérico de autacoides, y distingue dentro de este grupo dos categorías diferentes: la de los autacoides excitadores, a los que conviene el nombre de «hormones» en sentido estricto; y la de los autacoides inhibidores, que propone designar con el término «chalones» Debe tenerse en cuenta, no obstante, que un mismo autacoide puede desplegar efectos opuestos, según la dosis inyectada; así, en tanto las dosis altas de adrenalina ejercen acción hipertensora, provocando contracción de la musculatura de los vasos, las soluciones muy diluídas de adrenalina producen hipotensión vascular en los animales carniceros y en los primates, pero no en las aves ni en los reptiles (Lang); sin embargo, no sabemos por ahora a punto fijo si la dilatación vascular consecutiva a la inyección de dosis muy pequeñas de adrenalina depende de una acción inhibidora (chalónica) sobre las terminaciones nerviosas vasomotoras, o si depende, por el contrario, de una excitación (acción hormónica) de las fibras inhibidoras.

En lo tocante a la naturaleza química de los hormones, debemos limitarnos a señalar que estas substancias son de composición relativamente sencilla, y que no tienen carácter específico, ni gozan de propiedades antigénicas. El hecho de que las optonas glandulares, preparadas según recomienda Abderhalden, posean la misma actividad fisiológica que los extractos opoterápicos corrientes, demuestra palmariamente la relativa sencillez química de las increciones. De todas éstas, la mejor conocida es la adrenalina. Por lo que respecta al yodo contenido en la tireoglobulina, se sospechaba que existía en combinación con la tirosina, formando una diyodotirosina; pero es lo cierto que ni la diyodotirosina, ni el yodotriptofano, ni tampoco la tetrayodohistidina, pueden considerarse como el principio activo de la secreción tiroidea, puesto que no producen los efectos de los preparados tiroideos (Koch). Sin embargo, Kendall aisló recientemente del tiroides una substancia yodada que contiene el núcleo oxindol y cuyos efectos fisiológicos son esencialmente iguales a los que provocan los preparados de tiroides (aceleración del pulso, instabilidad nerviosa, aceleración del metabolismo basal). A la tiroxina aislada por Kendall, cuyo parentesco con el triptofano salta a los ojos, se le asigna la siguiente formula:



Tiroxina

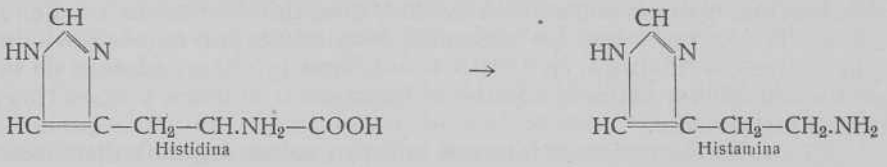


Triptofano

Pero, además de esta fórmula cetónica, Kendall y Osterberg han aislado otros

tres tautómeros, de los cuales, uno corresponde a una forma enólica; otro, a una forma aminohidratada; y otro, de núcleo pirrólico abierto. Según Plummer y Boothby, la cantidad de tiroxina que el organismo normal debe de tener a su disposición para mantener normal el metabolismo de base, es de 12-14 mgr. próximamente. La tiroxina sintética, obtenida por Harington y Barger, se comporta como el producto aislado de la glándula tiroides.

Recientemente se ha pretendido que los efectos fisiológicos del extracto de hipófisis sobre la musculatura lisa de las vísceras y de los vasos, se deben en gran parte a la histamina o β-imidazoletilamina, derivada de la histidina




encontrada en el lóbulo posterior de la hipófisis, o mejor, en la llamada zona intermedia. Abel y Kubota han logrado aislar histamina del tejido hipofisario, pero, según trabajos de J. B. Llosa, realizados en el laboratorio de Houssay, la acción de la histamina no es asimilable a la del extracto hipofisario. Koch ha visto que la orina de los perros operados de paratiroidectomía, contiene β-imidazoletilamina.

La histamina parece representar el constituyente activo de la llamada por Lewis «substancia H». Se ha podido aislar histamina de algunos tejidos, pero es, sobre todo, el pulmón el más rico en esta substancia, sin que por ahora sepamos si se trata de una secreción del parénquima pulmonar o de una acumulación, en el pulmón, de la histamina formada en otros tejidos del cuerpo. Lewis pretende que la urticaria factita se debe a que las células de la piel mecánicamente irritadas, o irritadas por otros estímulos, liberan rápidamente la substancia H, cuyos efectos vasculares se dejan sentir en la proximidad de la zona tegumentaria irritada. Pero la prueba de que tal substancia H, o por lo menos el núcleo histamínico de esta substancia, se difunde por todo el cuerpo, se tiene en el hecho, señalado por Kalk, de que la irritación de la piel en sujetos con dermografismo produce aumento de la secreción gástrica. Recuérdese ahora que una de las acciones fisiológicas de la histamina, es el estimular la secreción de las glándulas oxínticas del estómago.

Se admite generalmente que los autacoides se vierten directamente en la sangre o en los vasos de la linfa, y que, de esta manera, se difunden a todos los territorios del cuerpo. Schafer y Cushing y Goetsch admiten que los productos elaborados en el lóbulo posterior de la hipófisis se vierten, a lo menos en parte, en la cavidad del tercer ventrículo; pero no ha podido demostrarse la exactitud de esta afirmación (Carlson, Wassing). También Lichtwitz supone que la adrenalina puede progresar a través de las fibras nerviosas simpáticas, de manera análoga a lo que ocurre con ciertas toxinas bien conocidas, por ejemplo, con la toxina tetánica.

Experimentos realizados modernamente por A. Carrel y Ebeling acerca de las necesidades alimenticias de las células cultivadas in vitro, condujeron a estos autores a sentar que los leucocitos y los tejidos embrionarios, y lo mismo, probablemente, las glándulas de secreción interna, segregan materiales que son utilizados por otras células para la formación de su substancia protoplasmática. A estas substancias, distintas de los hormones, las designa A. Carrel con el nombre de trefonas. El material que utilizan los leucocitos para la formación de trefonas proviene del suero sanguíneo; tales substancias excitadoras del crecimiento se encuentran no sólo en la linfa intersticial, sino también en el plasma sanguíneo, y son más abundantes en el suero de animales jóvenes que en el de animales adultos. Según Carrel, los leucocitos pueden considerarse como glándulas monocelulares móviles formadoras de trefonas.

Es verosímil que, por lo menos algunas de las glándulas endocrinas, elaboren más de un hormón, comportándose en este sentido como aquellas glándulas exocrinas, v. gr., el páncreas, productoras de varios fermentos digestivos. La hipótesis relativa a la pluralidad

de hormones isogenéticos cuenta en su apoyo con algunos datos de orden experimental y clínico. Clínicamente, se ha demostrado a veces la coexistencia en un mismo individuo de síntomas correspondientes a los dos opuestos estados funcionales de una glándula, p. ej., síntomas basedowianos y mixedematosos, dependientes, respectivamente, de un estado hiper- e hipofuncional del tiroides. Desde el punto de vista experimental, Iscovesco ha logrado extraer del jugo tiroideo una substancia exoftalmizante, que, por lo demás, no tiene influencia alguna sobre las restantes funciones, por oposición a lo que ocurre con el jugo tiroideo total, que produce, además de la protrusión bulbar, aceleración de la frecuencia cardíaca y otros trastornos funcionales.

Como las secreciones internas influyen sobre órganos distantes, modificando su funcionamiento en uno u otro sentido, de aquí se deduce que la correlación funcional del organismo se realiza no sólo mediante la influencia del sistema nervioso —correlación nerviosa—, sino, además, mediante la acción de los productos de secreción interna —correlación química, s. hormonal—, que es la única que existe en los vegetales y en los animales desprovistos de sistema nervioso. Debe tenerse también muy en cuenta que la alteración funcional de una de las glándulas constitutivas del sistema endocrino-neural repercute sobre el funcionamiento del resto del sistema.

Muchos de los órganos integrantes del sistema endocrino (tiroides, suprarrenales, hipófisis) no tienen más que una función hormonopoiética; pero, al lado de ellos, hay otros órganos glandulares, tales como el páncreas, que, además de elaborar productos de secreción externa (jugo pancreático), son productores, según se ha indicado, de especiales secreciones internas. Es muy plausible la hipótesis según la cual toda célula viviente que forma parte de organismos coloniales vierte en el medio interno, no sólo los productos de desecho (urea, anhídrido carbónico), sino también otros productos de secreción interna correspondientes a la categoría de los hormones.

Las alteraciones funcionales de las glándulas de secreción interna pueden catalogarse en los grupos siguientes:

1. **Hiperfuncionamiento** glandular, esto es, fenómenos de sobreactividad funcional, que conducen a una mayor producción de los respectivos hormones.

2. **Hipofuncionamiento** o **insuficiencia** glandular, o anincretosis, dependiente de una menor producción de hormones. En ambos casos, la alteración funcional puede ser de intensidad variable.

Según expuso recientemente Abderhalden, puede suponerse que las increciones sólo son eficaces a condición de que se combinen con ciertas substancias procedentes de las células sobre las que actúan. Por lo que respecta a la adrenalina, se ha visto que dosis fisiológicamente inactivas de este producto se reactivan cuando se les adicionan aminoácidos. Por tanto, puede aceptarse el supuesto de que, para desplegar efectos fisiológicos, todas las increciones deben contraer combinaciones con fragmentos de la molécula proteica o con otros complejos químicos contenidos en las células. De esto se dedu-

ce, conforme hace notar Abderhalden, que deben diferenciarse los estados debidos a la carencia de substancias endocrinas, de aquellos otros estados en los que, conservándose la secreción glandular interna, no pueden actuar los increta por faltar precisamente las substancias reactivadoras procedentes de las células. Naturalmente, estos estados presentan los mismos rasgos que las anincretosis en sentido estricto.

3. **Fenómenos de disfunción** de los aparatos glandulares. El problema de la disfunción glandular debe comprenderse en el sentido de que se trata de modificaciones en las relaciones cuantitativas de los diferentes hormones elaborados por una misma glándula. Se comprende, en efecto, la posibilidad de que pueda estar aumentada la producción de uno de los hormones, conservándose normal la producción de los restantes; y hasta que pueda estar modificada su secreción en sentido inverso, estando aumentados unos y disminuídos otros (Marañón).

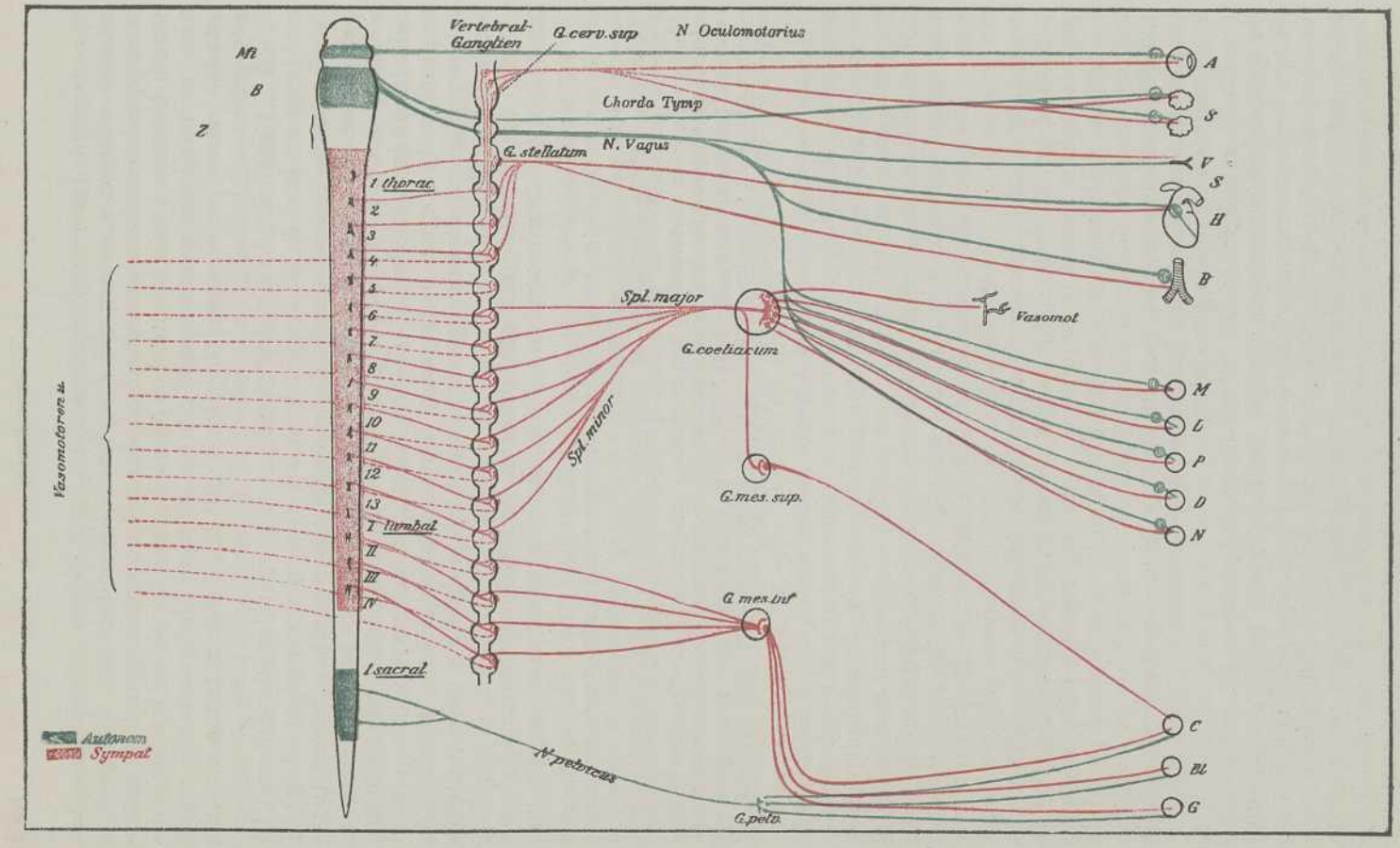
4. **Síndromes pluriglandulares.** Se trata en estos casos de alteraciones que comprometen varias glándulas vasculares-sanguíneas.

Por lo que respecta al número de posibles endocrinopatías, me limito a señalar estas palabras de Hoskins: «Aunque es problemático el número de los verdaderos órganos endocrinos, muchos no vacilan en aceptar, por lo menos, la existencia de nueve. Ahora bien, se acepta que cada uno de estos órganos puede presentar seis condiciones funcionales diferentes, a saber: normalidad, hiperfunción, hipofunción, disfunción + hiperfunción y disfunción + hipofunción. El número posible de las distintas combinaciones de todos estos factores, es de 6 elevado a la novena potencia, de 10.077.696. Si de estas condiciones una representa la normalidad de todas las glándulas, las posibles endocrinopatías alcanzan, de acuerdo con esta hipótesis, la cifra de 10.077.695!!».

Los síntomas debidos al hiperfuncionamiento glandular pueden provocarse en principio mediante la administración oral o subcutánea de los correspondientes extractos glandulares; así, la administración de preparados tiroideos produce un cuadro sintomático muy afín del que se observa en el hipertiroidismo espontáneo (taquicardia, temblor, mononucleosis, desnutrición, etc.) Se comprende, por lo tanto, que en los casos de hiperfuncionamiento tiroideo, en la llamada forma tireógena del mal de Basedow, se logrará mejorar y hasta hacer desaparecer los síntomas tireotóxicos procediendo a la extirpación quirúrgica de un fragmento mayor o menor de la glándula, con lo cual se reduce, como es natural, la masa segregante, disminuyendo la cantidad de hormones tiroideos. En cambio, la extirpación total de uno cualesquiera de los aparatos glandulares va seguida de fenómenos de insuficiencia, los que mejoran y hasta desaparecen con la administración del extracto glandular correspondiente, o con el injerto de un trozo de tejido glandular.

En la etiología de las alteraciones funcionales de las glándulas vasculares-sanguíneas figuran las infecciones (sífilis, tuberculosis, etc.) e intoxicaciones (alcoholismo y otras), las producciones tumorales, ciertas anomalías congénitas del desarrollo (hipoplasia congénita del tiroides), y además, determinados trastornos del sistema nervioso, que pueden influir sobre la actividad de los elementos secretores de la glándula. Bedson ha visto sobrevenir lesiones anatómi-

## Esquema del sistema nervioso vegetativo, según MEYER-GOTTLIEB.




A, ojo.—S, glándulas salivares.—V, vasomotores de la cabeza.—H, corazón.—B, Bronquios.—Vasomot., vasomotores del estómago e intestinos.—M, estómago.—L, Hígado.—P, páncreas.—D, intestino delgado y porción proximal del colon.—N, riñón.—C, colon-recto.—Bl, vejiga —G, genitales.—Me, mesocéfalo.—B, bulbo.—Z, médula cervical.—Vasomotoren u., vasomotores y sudoríparos de la piel.

cas en el tiroides, en la hipófisis y en las suprarrenales de conejillos de Indias inyectados con extractos de vermes parásitos, y Abramow y otros han visto aparecer fenómenos degenerativos en las glándulas (médula suprarrenal, hipófisis) de los animales inyectados con toxina diftérica y con diferentes venenos (Pernice). Clínicamente, se observa a veces la aparición de síndromes endocrino-glandulares a seguida de infecciones variadas (Achard y St. Girons, Piazza y Massalongo).

Ya se habló en páginas anteriores de la influencia de las secreciones internas sobre el cambio material y de las relaciones existentes entre las diátesis y los disturbios del sistema endocrino. En las páginas que siguen trataremos solamente de la acción de las glándulas vasculares-sanguíneas sobre los fenómenos de crecimiento del cuerpo y sobre el funcionamiento del sistema nervioso.

El tono del sistema nervioso simpático y del sistema nervioso autónomo está regulado por los productos de secreción del sistema endocrino. Al paso que la adrenalina y ciertos hormones tiroideos e hipofisarios excitan el sistema simpático, las secreciones internas del páncreas, del ovario y del timo, obran levantando el tono del sistema nervioso autónomo. Entre los productos farmacológicos, la pilocarpina actúa como excitante del sistema autónomo, produciendo fenómenos análogos a los que se obtienen con la excitación de los troncos de este nombre; en cambio, la atropina, que obra también sobre el sistema nervioso autónomo, actúa inhibiéndole, y por tanto, en sentido opuesto a la pilocarpina, que es excitadora. Se admite generalmente que existe en el organismo un hormón antagonista de la adrenalina, que tiene acción electiva sobre el sistema autónomo («autonomina», substancia vagotrópica), cuyos efectos serían comparables a los de la pilocarpina.

En vista de lo dicho, se comprende que según predomine una u otra categoría de hormones, se producirá, o una elevación del tono del sistema autónomo, el cuadro de la **vagotonia**, si predominan los hormones vagotropos; o por el contrario, un aumento de tono del simpático, el complejo sintomático de la **simpaticotonia**, en el caso de que predominen los excitantes químicos internos del simpático. Las manifestaciones del cuadro vagotónico, cuadro tan magistralmente descrito por Eppinger y Hess, se deducen con sólo tener a la vista el esquema de la página anterior, en el que está representado el sistema nervioso de la vida vegetativa.

| Cuadro vagotónico, parasimpaticotónico | Cuadro simpaticotónico |
|---|---|
| Estrechez pupilar. | Midriasis. Exoftalmo. |
| Aumento de la secreción salivar. | Disminución de la secreción salivar, y en consecuencia, sequedad de boca. |
| Piel húmeda; crisis sudorales, dermografismo. | Sequedad de la piel. |
| Bradicardia. | Taquicardia. |

| Cuadro vagotónico, parasimpaticotónico | Cuadro simpaticotónico |
|---|---|
| Eosinofilia. | Ausencia de eosinofilia. |
| Gran tolerancia para el azúcar. | Disminución de la tolerancia para el azúcar. |
| Ausencia de glucosuria adrenalínica. | Glucosuria adrenalínica marcada. |
| Signo de Graefe. Al dirigir la mirada hacia abajo, queda al descubierto una zona de esclerótica. Depende este signo de un aumento de tono del elevador del párpado superior. | Signo de Möbius. Consiste este signo en el defecto de convergencia de los bulbos oculares. |
| Ausencia de signo de Möbius. | Ausencia de signo de Graefe. |

Pero se comprende que los fenómenos de hipertonia de uno de estos sistemas puedan ser provocados no solamente por las substancias excitadoras correspondientes, sino también por la inhibición de uno de ellos, con tal de que permanezca inalterado el tono del antagonista (hipertonia relativa). Según esto, la excitación del simpático producirá un cuadro sintomático fundamentalmente idéntico al que se obtiene inhibiendo el sistema nervioso autónomo.

La exploración farmacológica del sistema nervioso de la vida vegetativa se basa sobre el hecho de que los individuos reaccionan con fenómenos de muy diferente intensidad a la inyección de substancias vago-y simpáticotropas, según el estado de excitabilidad de los sistemas simpático y parasimpático. A los cinco o diez minutos de inyectar 1 c. c. de la solución de adrenalina al milésimo, el sujeto sano presenta una serie de fenómenos, consistentes en palidez de la piel, temblor, aumento de la frecuencia del pulso, hipertonia vascular, palpitaciones, etc.; la glucosuria, o no se presenta o es escasa, y se reconoce examinando la orina recogida en las horas que siguen a la inyección. Todos estos fenómenos están relacionados con una excitación del sistema nervioso simpático; pero, en cambio, los individuos con sobreexcitabilidad anormal del simpático reaccionan a la inyección de adrenalina con fenómenos anormalmente intensos (temblor fuerte, palpitaciones penosas con sensación de opresión torácica y estado angustioso, glucosuria intensa, con 3 % y más de azúcar). Los sujetos vagotónicos son poco sensibles a la adrenalina.

Con la inyección de 0,5 a 1 ctgr. de clorhidrato de pilocarpina presenta el sujeto sano fenómenos reaccionales consistentes en sensación de calor, sudoración, flujo salivar, etc.; pero se comprende, en vista de lo dicho, que los individuos afectos de vagotonia reaccionarán de manera más enérgica a la inyección de la droga. La inyección de 0,5-1 mgr. de sulfato de atropina ejerce influencia beneficiosa sobre las manifestaciones vagotónicas, gracias a la acción paralizante que ejerce sobre las terminaciones del vago.

La compresión de los bulbos oculares produce modificaciones circulatorias y respiratorias y fenómenos generales, variables según los individuos (sensación de calor, vértigos, cefalea, etc.) Las modificaciones que sobrevienen en estas circunstancias son de carácter reflejo. El reflejo óculo-cardíaco (Ashner) consiste en retardo de los latidos cardíacos, que sobreviene al comprimir el ojo; el enrarecimiento del pulso es de 6 a 12 pulsaciones por minuto, término medio; pero, en general, puede decirse que la compresión del ojo derecho produce fenómenos más acentuados que la del izquierdo (Petzetakis). En el $^1/_5$ de los casos solamente se produce aumento de la frecuencia del pulso. La vía centrípeta del reflejo está representada por las ramas del trigémino, y la vía motora, por el pneumogástrico y por el simpático, predominando en general la acción de la vía cardio-moderadora.

La exploración del reflejo óculo-cardíaco nos dará a conocer en cierto modo el tono del sistema nervioso autónomo y del sistema nervioso simpático. Se comprende, en efecto, que en los casos de hiperexcitabilidad del vago (vagotonia) se producirá fuerte reacción moderadora del corazón, al paso que se demostrará intensa reacción de sentido inverso, esto es, aceleración del pulso, en individuos simpaticotónicos. En los sujetos con hipertonia del vago, la compresión del nervio a nivel del cuello produce retardo considerable del ritmo cardíaco y, en ocasiones, detención del corazón (prueba de Czermak); pero tendremos ocasión de ver que el efecto cronotropo vegetativo provocado por la compresión depende, según hoy se cree, de la excitación mecánica del seno carotídeo.

Se ha señalado también un reflejo del plexo solar (A. Thomas y J. Ch. Roux), que es el mismo reflejo descrito por Bañuelos con el nombre de reflejo celio-cardíaco. Recientemente estudió Danielopoulo el reflejo óculo-gástrico, y se estudió también un reflejo óculo-vasomotor. Ruggeri describió recientemente una forma de reflejo óculo-cardíaco consistente en modificaciones del pulso que sobrevienen en el momento de fijar la mirada en un objeto próximo (reflejo cardíaco a la convergencia de los globos oculares), y Redlich ha visto que al apretar fuertemente la mano, aumenta la amplitud de la pupila, al mismo tiempo que disminuye la intensidad de la reacción a la luz. La aparición de este fenómeno estaría favorecida, según Redlich, por la hipertonia del simpático cervical.

Entre las enfermedades relacionadas con un aumento local del tono del vago, figuran:

El asma bronquial, dependiente de un espasmo de la musculatura de los bronquios, y el laringoespasmo.

Ciertas formas de angina de pecho vaso-motora y de arritmia cardíaca.

Crisis de hiperacidez y de hipersecreción; fenómenos espásticos del cardias y del píloro; algunas formas de estreñimiento espástico y de colitis mucomembranosa; y finalmente, ciertas formas de diarrea.

Por lo demás, se encuentran síntomas vagotónicos en gran número de estados (mareo, tabes dorsal, tuberculosis, espasmofilia, etc.) Los síntomas de vagotonia general se deducen con sólo tener en cuenta las nociones expuestas anteriormente y las que se expondrán en páginas posteriores, especialmente al estudiar la Patología del sistema vegetativo neural.

Conviene recordar brevemente algunos pormenores relativos a la inervación del aparato vegetativo.

En contraposición al «sistema nervioso animal», que inerva los órganos de los sentidos y la musculatura voluntaria, se distingue el «sistema nervioso de la vida vegetativa», a cuyo cargo corre la inervación de la musculatura lisa del cuerpo (y la de ciertos músculos estriados, tales como el corazón y las porciones inicial y terminal del aparato digestivo) y la inervación de las glándulas. En el curso de las fibras pertenecientes al sistema nervioso vegetativo existe intercalada una neurona; esta neurona forma parte de los ganglios vertebrales escalonados a lo largo de la cuerda lateral del simpático, o bien de los ganglios prevertebrales (v. gr., el g. celíaco), o ya, en fin, de los ganglios periféricos, tales como el ganglio ciliar. En oposición a esta manera de comportarse el sistema nervioso vegetativo, en el sistema nervioso animal las fibras nerviosas ganan directamente los órganos periféricos desde los centros medulares respectivos.

Pero en el sistema nervioso vegetativo cabe distinguir todavía dos unidades anatómicas diferentes: la 1.ª comprende todas las fibras que emergen de la médula torácica y del segmento superior de la médula lumbar y que forman parte del cordón del tronco del simpático. Esta unidad corresponde al **sistema vegetativo simpático.**

Del ganglio cervical supremo parten fibras simpáticas para el ojo (dilatadoras

de la pupila), fibras secretoras para las glándulas salivares y fibras vasomotoras para la piel y mucosas de la cabeza. El ganglio estrellado inerva los bronquios y envía fibras aceleradoras para el corazón. El ganglio celíaco, cuyas fibras aferentes discurren en el esplácnico, suministra fibras para los vaso-motores del tubo gastro-intestinal y de las glándulas anejas, filetes secretores para las glándulas gástricas e intestinales y para el páncreas. Al paso que las fibras inhibidoras de los movimientos del segmento superior del intestino proceden del ganglio celíaco, las del colon-recto proceden del ganglio mesentérico superior. La vejiga y los órganos genitales (y en parte, el colon y el recto) están inervados por el ganglio mesentérico inferior.

La 2.ª unidad forma el **sistema autónomo**, designación que corresponde a la propuesta más recientemente por Meyer y Gottlieb, de **sistema parasimpático**, y a la de «vago ampliado, ensanchado» (erweiterten Vagus) empleada por Eppinger y Hess. El sistema autónomo está compuesto por los tres segmentos siguientes:

a) Segmento craneal, mesocefálico, cuyas fibras discurren con el motor ocular y, por intermedio del ganglo ciliar, inervan el músculo ciliar y el íris. Es probable que la inervación del elevador del párpado proceda de este segmento.

b) Segmento bulbar, cuyas fibras discurren con los nervios facial y glosofaríngeo, suministrando fibras para las glándulas submaxilar, sublingual y parótida. Los filetes parasimpáticos que inervan las dos glándulas primeramente citadas pasan del facial a la cuerda del tímpano, alcanzan el n. lingual y luego los ganglios submaxilar y sublingual, de donde parten las fibras destinadas a las glándulas. Por otra parte, las fibras parasimpáticas confundidas con el glosofaríngeo llegan al ganglio ótico —atravesando el ganglio petroso y los nervios timpánico, petroso menor profundo y petroso superficial menor—, de donde parten las fibras postganglionares que ganan la parótida siguiendo el trayecto del nervio auriculo-temporal. Los vasodilatadores de la piel de la cabeza y de las mucosas de esta región (naso-faringe, boca) provienen también de este segmento, por mediación del trigémino. La rama principal del segmento bulbar está representada por el tronco del vago, que suministra fibras al corazón, a los bronquios, al estómago, hígado, páncreas, intestino delgado (y porción proximal del colon) y riñón.

c) Segmento sacro, cuyas fibras discurren en el nervio pélvico (pudendo interno) y van a inervar, por mediación del ganglio pélvico, el colon descendente, la S romana, el recto, la vejiga urinaria y los órganos genitales.

El examen de los datos expuestos en estas líneas demuestra que la mayoría de los órganos están dotados de doble inervación, simpática y parasimpática. Se exceptúan de esta regla las glándulas sudoríparas, los músculos erectores del pelo y los músculos vasculares del intestino y del estómago, que reciben su inervación exclusivamente del simpático. No obstante, como la pilocarpina, que es excitadora del sistema parasimpático, produce secreción sudoral; y como la atropina, que es inhibidora del mismo, inhibe la secreción de sudor, se supone que las glándulas sudoríparas, y lo mismo los otros territorios, poseen también una inervación parasimpática. Trabajos recientes de Billigheimer demuestran, en efecto, que las glándulas sudoríparas poseen doble inervación, y que la adrenalina determina la secreción de «sudor simpático», y la pilocarpina, por el contrario, excita las fibras sudoríparas vagales, provocando la secreción de «sudor parasimpático».

El llamado por Langley «sistema nervioso entérico», que constituye un tercer sistema al lado del simpático y del parasimpático, inerva aquellos órganos que funcionan rítmicamente (corazón, intestino). Los aparatos centrales de este sistema, que están incluídos en la propia masa de los órganos en cuestión, están relacionados con fibras vegetativas, y, en último término, reciben impulsos del sistema nervioso central.

Debemos mencionar aquí otros trastornos nerviosos (tetania, miastenia) relacionados con alteraciones de las glándulas vasculares-sanguíneas, así como los disturbios mentales que también sobrevienen en estas condiciones. En la enfermedad de Basedow, en el mi-

xedema, en la insuficiencia paratiroidea y en otras disincretosis se descubren trastornos psíquicos de variable intensidad; y por otra parte, sabemos también de manera segura que en las psicopatías existen con mucha frecuencia alteraciones anatómicas de las glándulas endocrinas. Según Münzer, la vida afectiva estaría principalmente en relación con los estímulos químicos derivados del tiroides y del lóbulo posterior de la hipófisis, al paso que la esfera afectiva sexual estaría íntimamente relacionada con la secreción interna de las glándulas generativas. La existencia de estados neurósicos dependientes de alteraciones endocrinas (Allen Starr), así como la existencia de trastornos mentales estrechamente relacionados con disturbios de las glándulas vasculares-sanguíneas, prueban, desde luego, la influencia de los hormones sobre el funcionamiento del sistema nervioso y sobre la vida del espíritu. Recíprocamente, es un hecho que no ofrece duda alguna que el funcionamiento del sistema hormonopoiético está, a su vez, bajo la dependencia del sistema nervioso.

Es también un hecho evidente la influencia decisiva que las glándulas de secreción interna ejercen sobre el crecimiento del cuerpo. Sobre todo, las glándulas generativas, las suprarrenales, el tiroides, la hipófisis y el conarium, juegan papel importantísimo en los fenómenos de crecimiento del organismo y en la modelación del soma.

Biedl había supuesto que la inervación de las glándulas productoras de hormones simpáticotropos procedía del segmento simpático neural, y que derivaban del segmento parasimpático las fibras destinadas a las glándulas parasimpáticotropas. Sin embargo, hoy se considera que todos los órganos que integran el sistema quemotáxico poseen doble inervación, y que se comportan en este sentido como el resto de los órganos vegetativos del cuerpo. La excitación del simpático cervical activa la secreción tiroidea (Dastre y Morat, Cannon y Cattell), y en cambio, se mostraría totalmente ineficaz, tanto en el sentido de la activación como en el de la inhibición, el estímulo de las fibras vagales que discurren en los nervios laríngeos superior e inferior (Cannon). Tampoco tiene influencia sobre la secreción de adrenalina la excitación de las fibras parasimpáticas que, procedentes del vago, inervan las cápsulas suprarrenales; pero sí ejerce acción activadora sobre la secreción adrenal la excitación del esplácnico y del plexo solar (Biedl, Anrep), cuyas fibras preganglionares derivan de los segmentos torácicos V-IX. En lo tocante a la fisiología de la doble inervación de otras glándulas vasculares-sanguíneas (timo, ínsulas pancreáticas, glándulas sexuales), nada sabemos en concreto.

Desde el punto de vista de la influencia de los hormones sobre el metabolismo, sobre el sistema nervioso vegetativo y sobre los procesos morfógenos del cuerpo animal, puede admitirse provisionalmente la siguiente clasificación de Pende:

| Hormones aceleradores del catabolismo y del proceso morfogénico del sistema de relación. Excitadores del simpático. | Hormones excitadores del proceso anabólico, de la morfogénesis del sistema de nutrición y del segmento neural parasimpático. |
|---|---|
| Adrenalina. | Algunos hormones tiroideos, hipofisarios y de la corteza suprarrenal. |
| Algunos hormones tiroideos. | Secreción del cuerpo amarillo. |
| » » hipofisarios. | Timo (y glándulas linfáticas). |
| » » genitales. | Paratiroides. Conarium. |

Algunas glándulas segregan varios hormones que influyen en opuesto sentido; además, debe tenerse en cuenta que un mismo producto glandular no actúa

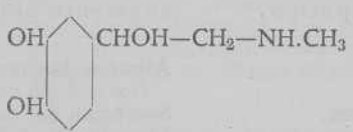
con igual energía sobre la totalidad de uno de los sistemas inervadores, sino que actúa de manera prevalente, o hasta de manera exclusiva, sobre determinados segmentos del sistema.

La **increto-resistencia** a diferentes hormones ha sido atribuída a un reforzamiento de la «contra-regulación», es decir, a la existencia de factores que anulan o deprimen la acción hormónica primaria. En páginas anteriores se habló de la resistencia a la insulina que presentan algunos diabéticos. Stamm demostró que los individuos tireotóxicos reaccionan a la insulina con hipoglucemia mucho menos marcada que los sujetos sanos. Parecido fenómeno se observa cuando a individuos normales se les inyecta insulina una hora después de administrarle una inyección de tiroxina. También es conocida la resistencia que a la adrenalina ofrecen los animales tireoprivos y los mixedematosos. De otra parte, es sabido que en algunos sujetos no se logra aumentar el cambio material ni acelerar la actividad cardíaca con la administración de preparados tiroideos activos o de tiroxina (Högler). En lo tocante a la increto-resistencia a la tiroxina, Falta expone la conjetura de que se debe a alteraciones neurógenas, a una menor reactividad del sistema nervioso vegetativo frente a la increción tiroidea. Falta fundamenta su opinión sobre el hecho, puesto de relieve por Gregor, de que los individuos epilépticos y los idiotas son muy resistentes a los preparados tiroideos.

---

## Hiper- e hipofuncionamiento de las cápsulas suprarrenales

El sistema cromafine o adrenal está constituído por la porción medular de las cápsulas suprarrenales y por formaciones celulares, aisladas o formando pequeños grupos, diseminadas en muchos puntos del sistema simpático; y además, por cuerpos independientes de mayor o menor tamaño localizados en diferentes regiones de la economía (paraganglios periaórticos, gl. carotídea). Desde el punto de vista embriológico, este sistema deriva de la hoja embrionaria externa, y sus células tienen gran afinidad para las sales de cromo (se tiñen en pardo por el cromato potásico, y de ahí el nombre de tejido cromafine). La substancia activa de este tejido está representada por la adrenalina u ortodioxifeniletanolmetilamina, que es un hormón disimilador:




La cantidad de adrenalina existente en las suprarrenales del hombre, ha sido evaluada en unos cuatro miligramos (Goldzieher). Por lo que respecta a la acción **simpático-mimética** de la adrenalina, se

admite que es debida a la excitación de la llamada «pieza mioneural» por Elliot, y por Langley, «substancia receptora», y no a la excitación de las mismas terminaciones simpáticas, puesto que continúan produciéndose los efectos fisiológicos de la adrenalina después de la sección de los nervios simpáticos, cuando las fibras ya han degenerado. Kylin ha demostrado que, en el hombre, se refuerza la acción presora de la adrenalina si, poco antes, se inyecta endovenosamente cloruro de calcio; y que se rebaja, en cambio, si se inyecta previamente cloruro potásico.

En cambio, el llamado sistema inter-renal, derivado del tracto urogenital, representado por la zona cortical de las cápsulas suprarrenales y por formaciones accesorias que se encuentran en el riñón, en el testículo y en el espacio retroperitoneal, está constituído por células ricas en inclusiones lipoides. En algunos animales (selacios, ráyidos) están separados, formando órganos independientes, los sistemas adrenal e inter-renal. Desde el punto de vista químico, la corteza de la cápsula contiene gran cantidad de lecitina y colesterina y es mucho más rica en colina que la substancia medular, hasta el extremo de que podría decirse que en tanto la zona medular segrega adrenalina, la zona cortical es productora de colina (Lohmann), cuerpo antagonista de la adrenalina desde el punto de vista de su acción vascular. Se desconocen todavía los hormones elaborados por esta zona que intervienen en el desarrollo somático y psíquico del organismo. G. Bayer no ha podido comprobar la opinión de Abelous, Soulié y Touján, quienes admiten que la substancia hipertensora es elaborada en la capa cortical (proadrenalina), y segregada al estado de adrenalina por la zona medular; ni tampoco han obtenido confirmación los trabajos recientes de R. Stephan, cuyo autor pretende haber preparado extractos alcohólicos y acuosos activos (nerihormon) que se comportan como insulinoides. En lo tocante a la intervención de la corteza suprarrenal en el metabolismo de la colesterina, recuérdese lo dicho al estudiar el recambio de los lipoides.

Goldzieher retiró de las suprarrenales una substancia fisiológicamente activa, insoluble en agua, éter y cloroformo; fácilmente soluble en alcohol y en ácidos diluidos, y en cuya composición entran carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre. Esta substancia, a la que el autor da el nombre de inter-renina, deprime la presión vascular, disminuye el contenido de lipoides en la sangre y modifica el cuadro hemoleucocitario en sentido inverso a la modificación inducida por la inyección de adenalina.

La extirpación de una sola cápsula no provoca la muerte del animal, pues la que persiste compensa el déficit, hipertrofiándose (Stilling); en cambio, la ablación de las dos cápsulas conduce fatalmente a la muerte, según demostró Bronw-Séquard primeramente. Los raros casos de supervivencia señalados por algunos autores serían debidos a que los órganos accesorios, hipertrofiados, aseguran la vida; pero, de todas suertes, basta conservar $^1/_{11}$ del peso total de las glándulas (Abelous y Langlois) o un $^1/_8$ (Biedl) para que el animal sobreviva. En la insuficiencia experimental consecutiva a la doble capsulectomía, después de un corto período de latencia, sobrevienen trastornos gastro-intestinales (anorexia, vómitos, diarrea),

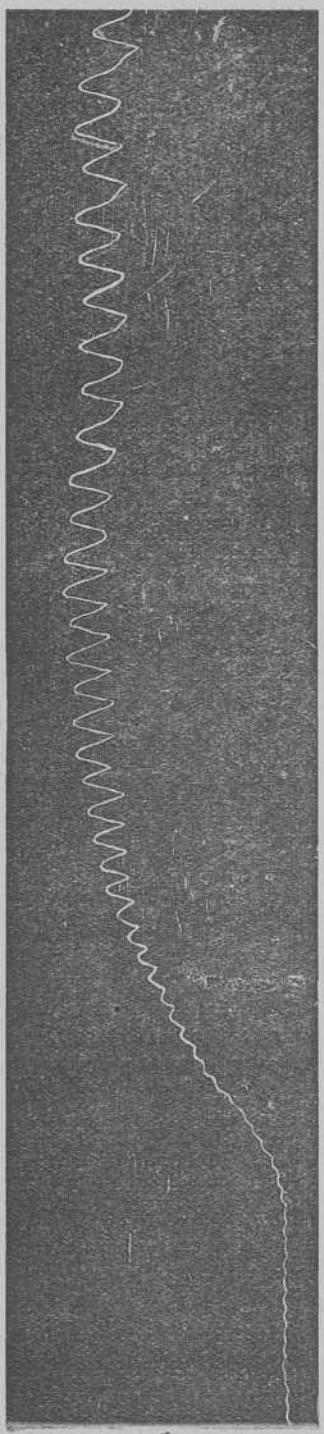


Fig. 69

Acción hipertensora con la inyección de 0,0001 gr. de adrenalina en un conejo de 1750 gr. de peso

abatimiento, apatía, hipotermia, hipotensión, taquicardia, hipoglucemia, enflaquecimiento, y finalmente, la muerte.

Wheeler y Sw. Vincent han sostenido que la muerte consecutiva a la extirpación de ambas suprarrenales se debe a la privación de la substancia cortical, única indispensable para la vida de los animales. Después de la ablación de una de las cápsulas y de la destrucción de la médula de la otra cápsula mediante cauterización ígnea, los animales sobreviven (Wheeler y Sw. Vincent) y la tensión vascular se mantiene en límites fisiológicos (Sw. Vincent). De otra parte, Gley y Quinquaud se han pronunciado también en contra de lo estatuído hasta hoy acerca del valor funcional de las suprarrenales y de la acción de la adrenalina. Aducen en apoyo de su criterio los hechos siguientes: en primer término, que la presión arterial se mantiene en límites normales horas después de ligar los troncos venosos suprarrenales o de la extirpación de las cápsulas (Lewandowsky, Swale Vincent y otros); además, que la excitación directa o refleja de los esplácnicos produce idéntico efecto vasomotor, lo mismo antes que después de extirpar las suprarrenales o de ligar los troncos venosos que salen de la glándula; y en fin, la persistencia de los efectos vasomotores de la asfixia después de practicar cualesquiera de las operaciones para la anulación funcional de las cápsulas (Gley y Quinquaud). Por otra parte, si bien se descubre la presencia de adrenalina en la sangre de las venas suprarrenales (y en la de la cava inferior, inmediatamente por encima de la desembocadura de los troncos en cuestión, después de la excitación del esplácnico), no se descubre, en cambio, en la sangre del corazón ni en la de la vena cava, por encima de la desembocadura de las suprahepáticas. Gley y Quinquaud deduce de estos hechos que la «adrenalina no puede ser considerada como un verdadero producto de secreción», y que «la actividad del sistema nervioso es independiente de la secreción de adrenalina».

El complejo sintomático que ofrecen los animales operados de capsulectomía, tiene marcada analogía con el cuadro de la **enfermedad de Addison** descrita en Patología humana. El cuadro de la insuficien-

cia crónica supracapsular completa se desarrolla a consecuencia de las más variadas lesiones destructivas de las cápsulas suprarrenales, sobre todo como resultado de procesos tuberculosos, y menos frecuentemente, de hemorragias y trombosis capsulares, de supuraciones y de procesos tóxico-infecciosos variados que conducen a estados inflamatorios o degenerativos crónicos del parénquima capsular (surrenalitis, cirrosis de las cápsulas); pero, según se comprende, el cuadro de la insuficiencia suprarrenal crónica sólo aparecerá a condición de que el parénquima glandular perezca en suficiente masa, es decir, cuando ya no resulte posible la compensación funcional por parte de las porciones indemnes y de las formaciones accesorias. De todos modos, sea cualesquiera la naturaleza de las lesiones, los síntomas clínicos fundamentales de la insuficiencia capsular crónica son la astenia muscular, la hipotonia vascular y la pigmentación oscura, melanodérmica, de la piel y de las mucosas accesibles. Los enfermos presentan además apatía psíquica, trastornos digestivos (inapetencia, vómitos, diarrea, atonía gastro-intestinal), tendencia a la hipotermia y alteraciones de la nutrición, consistentes, sobre todo, en hipoglucemia y elevada tolerancia para el azúcar (Falta, Eppinger y Rüdinger). Además, ofrecen gran resistencia a la inyección de adrenalina, de tal manera que los pacientes no reaccionan con glucosuria a seguida de la administración de dosis altas de adrenalina, hasta de 2 mgr. (Pollak). El enflaquecimiento progresivo conduce a la caquexia y a la muerte.

Los vómitos incoercibles de las preñadas se consideran por algunos autores como expresión de un estado hipofuncional agudo de las cápsulas suprarrenales. Se consideran también como fenómenos relacionados con un estado de insuficiencia suprarrenal aguda, ciertos cuadros sumamente graves que sobrevienen en el curso de la insuficiencia capsular crónica, o que aparecen bruscamente en el curso de infecciones o intoxicaciones agudas (tifoidea, difteria; salvarsán, cloroformo, etc.), y que dependen por lo común de hemorragias o de inflamaciones agudas de la glándula, y, en otros casos, de procesos tuberculosos hasta entonces latentes, pero que en un momento dado se manifiestan por el cuadro de la gran insuficiencia capsular aguda. Las formas clínicas de esta insuficiencia suprarrenal aguda son variadas, manifestándose en unos casos por síntomas de desfallecimiento cardíaco; en otros, por un síndrome coleriforme, con vómitos y diarrea incoercibles, hipotermia y anuria; o por un síndrome pseudoperitonítico, con dolores abdominales, meteorismo, vómitos, pulso filiforme, expresión hipocrática del semblante, etc.; y en fin, en otros casos, por fenómenos nerviosos predominantes, que recuerdan el coma apopléctico o que simulan el cuadro de una meningo-encefalitis. Marañón admite que en el determinismo de estos graves accidentes de los addisonianos, juega papel no despreciable un estado de intoxicación ácida, de acidosis.

De los síntomas observados en el mal de Addison, unos son debidos a la insuficiencia del sistema cromafine, y otros a la parálisis del sistema inter-renal. Parece, pues, que el complejo sintomático de

los addisonianos depende de alteraciones funcionales depresivas de ambas zonas, cortical y medular, y no de disturbios aislados de una de ellas, conforme han admitido algunos investigadores.

| Están en relación con la insuf. del tejido cromafine | Están en relación con la insuf. del sistema inter-renal |
|---|---|
| Hipotensión. | Síntomas gastro-intestinales. |
| Tendencia a hipoglucemia. | Disturbios psíquicos. |
| Tolerancia para la adrenalina. | Fenómenos convulsivos. |
| Tolerancia para el azúcar. | Adinamia (?) |
| Adinamia (?) | |

La hipotensión, la hipoglucemia y la tolerancia para el azúcar y para la adrenalina se explican por un déficit de adrenalina, substancia que posee acción hipertensora y que interviene en la movilización del glucógeno. Los fenómenos de apariencia tóxica que se observan particularmente en la forma aguda y en la fase terminal de la forma crónica, están probablemente en relación con la insuficiencia de la zona cortical, que desempeña, al parecer, una acción antitóxica contra ciertos venenos de procedencia endógena y exógena (?). Esta acción antitóxica parece estar confirmada por el aumento que experimenta la toxicidad de la sangre en los animales decapsulados (Brown-Séquard, Abelous y Langlois), y está ligada verosímilmente a su alto contenido en lipoides, los cuales son capaces de adsorber y neutralizar los productos tóxicos del cambio material y ciertas noxas de procedencia exógena. Por lo que respecta al mecanismo de la adinamia, cabe explicarla, o en vista de la falta de la influencia tónica de la secreción capsular sobre los músculos, o por un defecto de la función antitóxica, con lo cual se acumularían en el organismo determinados productos astenizantes. Parece, en efecto, que el extracto suprarrenal, y lo mismo la adrenalina, retardan la aparición de la fatiga, probablemente porque actúan destruyendo o neutralizando las substancias kenotóxicas originadas durante el trabajo de los músculos. En otro lugar se trató de la acción protectora de la adrenalina contra las toxinas.

Uno de los síntomas que se observan constantemente en el mal de Addison es la pigmentación de la piel. Algunos autores tienden a considerar la pigmentación melanodérmica, juntamente con los fenómenos dolorosos abdominales, como consecuencia de una irritación de las ramificaciones pericapsulares del plexo solar (Raymond); y los restantes síntomas ya citados, como coefectos de la insuficiencia supracapsular pura. Es verosímil, sin embargo, que esta pigmentación esté relacionada con la insuficiencia del parénquima medular. Königstein ha demostrado que está aumentada la capacidad de formación postmortal de pigmento en trozos de piel procedentes de animales decapsulados; y de otra parte, se ha averiguado que la substancia madre de los pigmentos melánicos no sólo está representada por la tirosina y por otros cuerpos (triptofano, *d*-alanil-*l*-tirosina), sino también por la propia adrenalina. En los procesos destructivos de las suprarrenales, los productos derivados de la albúmina de las células

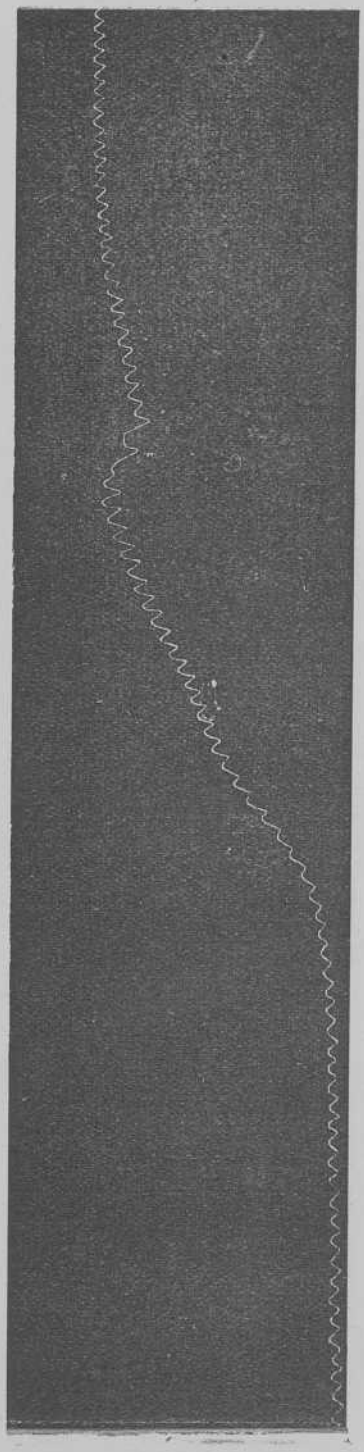


Fig. 70

Inyección de 0,0002 gr. de adrenalina a un conejo de 1.000 gr. de peso. Hipertensión y taquicardia.

tegumentarias, que normalmente se encauzan por vía linfática para ser utilizados en la formación de adrenalina en la zona medular, pueden acumularse en las partes expuestas del tegumento (no pueden ser ya aprovechados para producir adrenalina), transformándose en pigmento melánico mediante la acción de una oxidasa contenida en la piel (Meirowsky). Según Bittorf, el aumento o la exaltación de la oxidasa tegumentaria estaría en relación con la insuficiencia suprarrenal. Por lo demás, no existe relación morfológica alguna entre el pigmento de la substancia cortical, que es un lipocromo, y el pigmento melánico del cutis (Tuczek). Recientemente expusieron Loeper, Decourt y Garcin la idea de que, estando comprometida la función fijadora de azufre (función thiopéxica) de las cápsulas suprarrenales en la enfermedad addisoniana, el aumento de azufre circulante debe de contribuir a una mayor formación de pigmento melánico, en cuya composición entran núcleos thiónicos. Para más detalles acerca de la melanodermia, véase el capítulo dedicado al estudio de la Patología del pigmento cutáneo.

Se admite por algunos la existencia de formas incompletas de insuficiencia suprarrenal crónica. Incluyen aquí ciertas formas de astenia muscular y psíquica acompañadas de hipotonia vascular, pero que se distinguen del característico cuadro addisoniano por la ausencia de melanodermia; y además, la llamada hipotonia vascular constitucional de Ferranini, así como ciertas formas de astenia gastroentérica (Vassale). Por razones análogas, también debieran incluirse en este grupo aquellos casos de melanodermia de tipo addisoniano

en los que no se comprueba ni astenia neuro-muscular, ni descenso de la presión sanguínea, ni, en principio, ninguno de los otros síntomas tan frecuentes en la enfermedad de Addison. Yo he visto recientemente dos enfermos que respondían a este tipo, pero juzgo aventurado interpretar estos casos, y lo mismo los casos señalados al principio de estas líneas, como formas de insuficiencia suprarrenal crónica incompleta. Por lo demás, tampoco se explican satisfactoriamente algunas de las calificadas como formas agudas de insuficiencia suprarrenal, p. ej., las formas apoplectiforme y meningoencefalítica mencionadas anteriormente. Para explicar muchas de estas sedicentes formas de insuficiencia suprarrenal aguda y crónica, no hay que echar en olvido la coexistencia de variados factores causales.

Los síndromes dependientes de un estado hiperfuncional del sistema cromafine estarían representados por la diabetes suprarrenal y por el síndrome suprarreno-vascular. El concepto de la diabetes suprarrenal, que no está aún sólidamente establecido, se apoya en la coexistencia de una diabetes grave con tumores de las cápsulas suprarrenales, tal como ocurrió en el caso de Burghart (diabetes grave, y, en la autopsia, sarcoma de la suprarrenal izquierda), y en el caso de Lépine, de diabetes grave coincidiendo con un voluminoso tumor de aspecto sarcomatoso de la cápsula derecha. Se admite que en estos procesos tumorales de las suprarrenales hay sobreactividad funcional de la zona medular, y también se admite por algunos que las formas de diabetes que cursan con hipertensión vascular, que corresponden al tipo descrito por Falta con el nombre de diabetes hipertónica, están asimismo relacionadas con un estado hiperfuncional del tejido cromafine. Al lado de estas formas de hiperfuncionalismo medular crónico, Josué considera ciertas formas de edema pulmonar agudo como expresión de un envenenamiento agudo por la adrenalina segregada abundantemente, y se apoya en el hecho de que los conejos inyectados con dosis altas de adrenalina sucumben rápidamente con edema del pulmón.

Mucho mejor establecido parece estar el síndrome suprarrenovascular descrito por Josué. Este síndrome, dependiente de una hiperactividad funcional de las cápsulas, o mejor, del tejido cromafine, se traduce por hipertensión arterial, arterioesclerosis, hipertrofia cardíaca e hiperplasia suprarrenal. La hiperplasia suprarrenal, debida a venenos exógenos (toxinas, plomo) o endógenos (autovenenos en la nefritis), sería el punto de partida de los restantes síntomas del cuadro clínico. La inyección de dosis pequeñas y repetidas de adrenalina provoca ateroma e hipertrofia cardíaca, y, de otra parte, en la autopsia de individuos ateromatosos se encuentra hiperplasia suprarrenal (Josué, Parkes, Kolisko), en tal forma que puede decirse que la hiperplasia suprarrenal es causa de arterioesclerosis y de hipertrofia cardíaca, debidas ambas a la sobreproducción de adrenalina. La hipertrofia cardíaca producida por inyección de adrenalina se ha explicado por aumento de la actividad del miocardio, relacionado con la vaso-constricción (Josué); por la persistencia de la acción excitocardíaca, aún después de haberse agotado el poder de elevar la pre-

sión sanguínea (Miewiecz); y en fin, por un exceso de trabajo, dependiente de las lesiones aórticas y de los restantes vasos (Grober). Según Krehl, se trataría de una hipertrofia de origen tóxico asociada a procesos degenerativos que restringen la capacidad del miocardio para el trabajo.

Además de algunas formas de hipertrofia cardíaca idiopática, también se considera por algunos el ateroma juvenil como una manifestación del estado hiperfuncional del sistema adrenalógeno.

La hipertensión, la hipertrofia cardíaca y la arterioesclerosis que acompañan a las inflamaciones renales, estarían ligadas al hiperfuncionamiento del tejido cromafine. Los venenos endógenos que se acumulan en el organismo a causa del defecto de depuración de los riñones, determinarían hiperplasia suprarrenal, y, como consecuencia de esto, sobrevendría hipertensión, arterioesclerosis e hipertrofia cardíaca. El aumento del contenido de la sangre en azúcar (hiperglucemia), tan frecuente en la nefritis intersticial, conforme han demostrado diferentes autores, y yo entre ellos, viene también en apoyo de esta concepción. El aumento del contenido del suero en adrenalina, demostrado en la nefritis crónica por Schur y Wiessel, Makaroff, Comesatti, etc., no ha podido ser comprobado por otros investigadores. La adrenalinemia fisiológica en el suero corresponde a una concentración al 1 por 2 a dos y medio millones (Trendelenburg). La destrucción de adrenalina, por oxidación (Embden y v. Fürth), se realiza principalmente a nivel de los músculos.

Modernamente se ha pretendido que en el determinismo de los ataques convulsivos epilépticos juega papel no despreciable la hiperactividad de las glándulas adrenales (Krasser, H. Fischer). Como los conejos privados total o parcialmente de tejido glandular soportan dosis elevadas de venenos convulsivantes, cosa que no ocurre con los animales normales, de ahí que se haya supuesto la intervención de las adrenales en la patogenia de las crisis convulsivas epilépticas, intervención que han negado otros autores, particularmente Specht. Partiendo de este supuesto, algunos cirujanos han recomendado extirpar una de las cápsulas adrenales, con el objeto de mejorar o curar las manifestaciones convulsivas epilépticas; pero, desgraciadamente, los resultados obtenidos no son satisfactorios, obteniéndose, en los casos más favorables, la cesación transitoria de los ataques (Borszeky).

Los fenómenos de apariencia tóxica que se observan en la enfermedad de Addison, sobre todo en sus formas agudas, se han atribuído a la insuficiencia del sistema inter-renal (corteza capsular); pero es un hecho seguro que los hormones, todavía desconocidos, elaborados por este segmento, juegan papel muy importante en el desarrollo corporal y en el desenvolvimiento de los órganos genitales. Las alteraciones dependientes del hiperfuncionamiento de la zona cortical (se trata casi siempre de tumores adenomatosos hiperfuncionales de la corteza) produce el siguiente cuadro:

1. Cuando este estado sobreviene en la época fetal o embrionaria, se observa el pseudohermafroditismo femenino (Marchand) o masculino (Meixner).

2. En el caso de que el tumor o la hipertrofia cortical tenga lugar durante la primera o la segunda infancia, se observa un desarrollo rápido y exagerado del cuerpo, con aparición prematura de la pubertad, esto es, el cuadro de la pubertad precoz (Cooke, Adams, Linser, Orth).

3. Finalmente (sólo en la mujer), si el disturbio funcional acaece en la edad juvenil o en el individuo adulto, se origina el llamado

hirsutismo, caracterizado por la aparición de pelos en todo el cuerpo (hipertricosis universalis acquisita) o a nivel de la barba y del bigote (mujeres barbudas). Esta forma de masculinismo o virilismo, calificada como síndrome génito-suprarrenal, que se define por la aparición de ciertos caracteres propios del sexo masculino (desarrollo de la musculatura, pelvis estrecha, barba), coincide en algunos casos con la existencia de tumores capsulares (Bortz, Thumin, Linser).

Los cuadros a que acabamos de referirnos entran en el grupo de los **síndromes inter-renales.** Debemos señalar ahora que los cirujanos han operado con éxito algunos casos de hipernefromas en sujetos con pubertad precoz o con fenómenos de virilismo o de pseudohermafroditismo, obteniendo la regresión de los fenómenos morbosos. En un caso de pubertad precoz, Rolleston vió regresar las manifestaciones patológicas poco tiempo después de la intervención, y vió como reaparecían al aparecer una recidiva tumoral.

---

## Síndromes tiroideos

La **enfermedad de Basedow** es la expresión de un estado hiperfuncional de la glándula tiroides, esto es, de una tireotoxicosis. Los síntomas clínicos que ofrecen los enfermos —bocio, temblor, exoftalmo, brillo de la mirada, taquicardia, etc.— pueden reproducirse en totalidad o en parte mediante la administración, a individuos normales, de extracto tiroideo o de otros preparados de glándula tiroides. La inyección de jugo tiroideo al perro produce un cuadro afín del basedow humano, que se traduce por fiebre, taquicardia, tremor, brillo de la mirada, enflaquecimiento y hasta exoftalmía ligera (Ballet y Enríquez); ocurre lo mismo cuando se administra substancia tiroidea, en cuyo caso sobreviene taquicardia, enflaquecimiento, glucosuria, polifagia, polidipsia y poliuria, pero no exoftalmía (Guerguieski). También se ha observado en el hombre la presentación de basedow típico después de la ingestión de cantidades crecidas de tiroidina (Notthaft), y con la administración de yodo y tiroidina a sujetos bociosos (Pulawski). En un caso de Marañón sobrevino hipertiroidismo sin exoftalmo, pero con fuerte linfocitosis. Precisamente en vista de estos resultados de hipertiroidización experimental y terapéutica, se ha fundamentado sobre base sólida el concepto relativo a la génesis tireógena del mal de Basedow.

Se ha argüido que los síntomas tóxicos afines de los del bocio exoftálmico que se observan en conejos y perros inyectados subcutáneamente con extracto de tiroides de carnero, también se provocan

con la inyección de extractos de otras glándulas. Cuando se administra por vía gástrica glándula fresca de carnero no se produce ningún síntoma tóxico en los animales ni en el hombre; pero con preparaciones desecadas de tiroides se obtuvieron síntomas tóxicos en el hombre, mono y conejo, pero no en el perro (Cunningham). Según Carlson, Rooks y Mc-Kie, los síntomas observados en los animales no serían asimilables a los del hipertiroidismo, precisándose «una imaginación considerable para identificar el síndrome complejo resultante de una alimentación rica en tiroides con los síntomas del bocio exoftálmico humano». De todos modos, no parece dudoso que la administración de preparados tiroideos produzca, tanto en el hombre como en ciertos animales, un conjunto sintomático que tiene muchos puntos de contacto con el basedow espontáneo. En este sentido debe concederse gran importancia a las alteraciones nutritivas que se observan bajo la influencia de los preparados tiroideos y de la tiroxina aislada por Kendall.

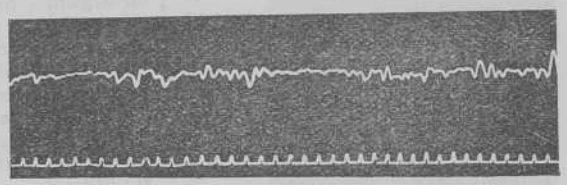


Fig. 71

Tremograma de los dedos en un basedowiano.

Inyectando a ciertas razas de perros (fox-terrier) jugo tiroideo procedente de estrumas basedowianos, se provoca elevación térmica, taquicardia, agitación, temblor, exoftalmía, linfocitosis, glucosuria, albuminuria y enflaquecimiento, síntomas que concuerdan con los del basedow humano; pero, en cambio, no se obtiene este resultado con la inyección de jugo procedente de tiroides normal o de bocios no basedowianos (Klose, Lampé y Liesegang). Mediante la técnica ideada por Abderhalden para la demostración de los fermentos de defensa, Lampé y sus colaboradores han demostrado que el suero de individuos basedowianos descompone el antígeno preparado con tiroides basedowiano, pero no el tejido tiroideo normal. Walter y Hosemann han visto que los animales tireoprivos se benefician de la administración de preparados secos de tiroides o de la implantación de tejido glandular; pero no se obtiene, en cambio, resultado alguno con la implantación de tiroides basedowiano, como debería de ocurrir forzosamente si el bocio exoftálmico fuese debido a una sobreactividad del tiroides, es decir, un estado hipertireósico. Sobre estos datos se funda principalmente la teoría distireógena del bocio exoftálmico.

Klose ha expuesto una nueva teoría acerca de la patogenia del basedow. Para Klose, el basedow sería la expresión de un envenenamiento por el yodo anorgánico, pues el tiroides basedowiano ha perdido, en parte al menos, la capacidad para neutralizar la acción tóxica del yodo. En condiciones normales, el tiroides metaboliza el yodo que ingresa con los alimentos, formándose compuestos albuminoideos yodados. De los órganos del cuerpo, el tejido tiroideo es el que mayor cantidad de yodo contiene —también contiene bromo (Baldi) y arsénico (Gautier)—, pudiendo evaluarse la cantidad total de yodo de la glándula en 6,48 mgr. (Aschbacher) o en 8,5 mgr. (Jolin). La materia coloide de los folículos

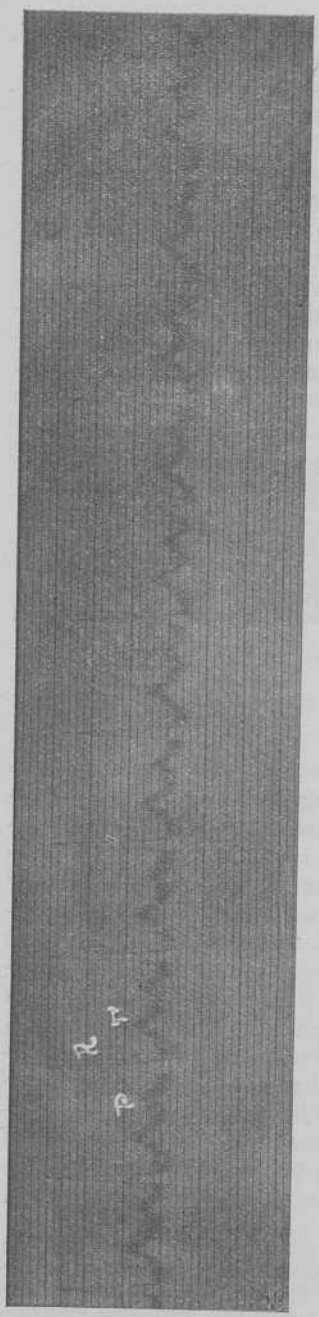


Fig. 72
Electrocardiograma correspondiente a un enfermo con mal de Basedow.

glandulares contiene, además de un compuesto fosforado afín de los núcleoproteidos, una yodotireoglobulina rica en yodo (1,75 %), yodo que se encuentra ligado al complexo cíclico de la albúmina. La yodotirina de Baumann no se encuentra preformada en la glándula, sino que sería un producto de descomposición de la tireoglobulina, probablemente un producto de condensación de una substancia melanoídica originada por la acción del $SO_4H_2$ empleado en su preparación (v. Fürth y Schwartz).

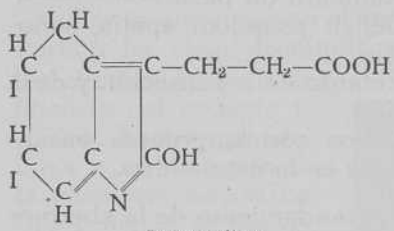
Pues bien; según Klose, en la enfermedad de Basedow el yodo se encuentra en forma de combinación laxa (yodobasedow), y este yodo ejercería igual acción que el yodo anorgánico. Por lo demás, es evidente que en algunos bociosos a quienes se administra yodo se produce taquicardia, temblor, enflaquecimiento, etc., y, en algunos casos, hasta el cuadro basedowiano típico. También en los animales (en el perro) se ha demostrado que a veces se presentan síntomas idénticos a los del basedow con las inyecciones intravenosas de yoduros sódico o potásico.

Marimón ha defendido una teoría análoga a la de Klose. Según Marimón, la enfermedad de Basedow sería la expresión de una insuficiencia tiroidea, gracias a la cual el yodo alimenticio, que no entra en el campo metabólico, desplegaría acción nociva sobre los sistemas del vago y del simpático, y en particular, sobre la inervación cardíaca. Para Marimón, el mixedema, los casos de mixedema y basedow y el basedow puro revelarían una insuficiencia glandular progresivamente creciente. Iscovesco, que ha estudiado los lipoides del tiroides de carnero —de los cuales, unos producen taquicardia, enflaquecimiento y palpitaciones; y otros, exoftalmía—, supone que algunos síntomas basedowianos son debidos a una incapacidad del tiroides para fijar ciertos complejos lipoides.

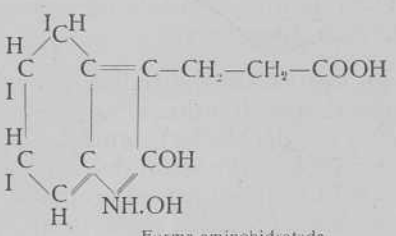
Blum ha defendido el punto de vista de que lo fundamental en la enfermedad de Basedow es un estado hipofuncional del tiroides. Como consecuencia de este estado, no serían destruídas o neutralizadas ciertas substancias tóxicas que se originan normalmente en el cuerpo, de manera muy especial en el intestino, y que en circunstancias fisiológicas se transforman en productos inócuos gracias a un proceso de yodación que experimentarían en el tiroides. En apoyo de esta doctrina pueden aducirse los hechos siguientes: que con la extirpación del tiroides se provocan a veces síntomas agudos que tienen gran analogía con un estado tóxico; que los síntomas basedowianos se exacerban cuando los enfermos siguen un régimen preferentemente cárneo, y mejoran, por el contrario, con un régimen poco tóxico, v. gr., con

dieta láctea; que el jugo y suero tiroideos ejercen influencia protectora marcada contra el poder tóxico del acetonitrilo (Reid Hunt); y en fin, que los animales tiroidectomizados son más sensibles a la acción de ciertos venenos (morfina, nicotina). Sin embargo, todos estos hechos pueden explicarse fácilmente dentro de la doctrina corriente.

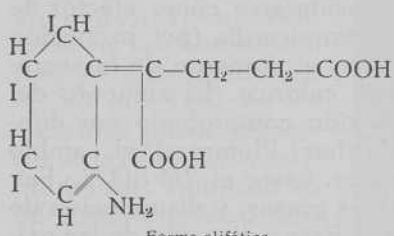
Kendall y Plummer piensan que en el bocio exoftálmico no sólo está aumentada la producción de tiroxina, sino que deben de existir además cambios estructurales de la increción tiroidea. Recuérdese que, aparte la forma cetónica de la tiroxina, cuya fórmula ya se dió a conocer, existen otras tres formas:



Forma enólica



Forma aminohidratada



Forma alifática

Otro de los argumentos que sirven de base a la hipótesis tireógena del basedow, considerado como un estado tireotóxico, es la oposición sintomática que existe entre el bocio exoftálmico y la caquexia tireopriva, la cual es la expresión clínica de la atireosis o hipotireosis (Mœbius):

| Enfermedad de Basedow<br>Hipertiroidismo | Caquexia tireopriva<br>Hipotiroidismo |
|---|---|
| Casi siempre estruma; hipervascularización de la glándula. | Ausencia o hipoplasia del tiroides. |
| Pulso irregular, arrítmico, saltón; eretismo vascular. | Pulso lento, regular. |
| Piel húmeda, lisa, fina. | Piel seca, gruesa, áspera, rugosa. |
| Disminución de la resistencia eléctrica de la piel. | Aumento de la resistencia eléctrica. |
| Sensación de calor. | Sensación de frío. |
| Mirada brillante, errabunda, colérica. | Mirada indiferente, sin expresión. |
| Aumento de la abertura palpebral; exoftalmía. | Estrechez de la hendidura palpebral; ojos hundidos. |
| Aumento de las necesidades alimenticias. | Disminución de las necesidades alimenticias. |

| Enfermedad de Basedow<br>Hipertiroidismo | Caquexia tireopriva<br>Hipotiroidismo |
|---|---|
| Cambio material acelerado. | Retardo de la nutrición. |
| Tendencia a la glucosuria; poca tolerancia para los carbohidratos. | Gran tolerancia para los hidratos de carbono. |
| Hipertermia. | Hipotermia. |
| Pérdida de peso. | Aumento de peso. |
| Vivacidad, excitación y labilidad psíquicas; insomnio. | Déficit psíquico, apatía, soñolencia. |
| Prontitud en las reacciones. | Retardo de la sensación y de la acción. |
| Dedos largos, con falange terminal fina, angulosa. | Dedos cortos, gruesos, ensanchados en la extremidad. |

La protrusión del bulbo ocular y el agrandamiento de la abertura palpebral son debidos al aumento de tono del simpático (m. palpebrales y m. de Müller); también deben considerarse como efectos de un estado de excitación del simpático, la taquicardia (por excitación del nervio acelerador), el eretismo vascular, el aumento de la secreción sudoral y el alza de la producción de calórico. El aumento del cambio material en los basedowianos ha sido comprobado por diferentes investigadores (Magnus-Lévy, Matthes, Plummer); el cambio gaseoso está considerablemente aumentado, hasta el 70-80 %; hay aumento del consumo de albúmina y de las grasas, y disminución de la tolerancia para los hidratos de carbono. Esta activación de las oxidaciones se explicaría admitiendo que el hormón tiroideo activa las combustiones del cuerpo. Esta «función de fuelle» del tiroides (v. Noorden) se ha demostrado en el hipertiroidismo experimental (Magnus-Lévy y otros) y en la tireotoxicosis espontánea (Stüve). Concuerdan estos resultados con lo observado en la atireosis e hipotireosis espontánea y experimental, pues Magnus-Lévy ha visto en estos casos de hipotiroidismo descender el recambio en un 50 % por debajo de la cifra normal, observándose un hecho análogo después de la extirpación de la glándula (Falta, Rüdinger y Eppinger).

En la actualidad se considera el aumento del cambio material y de la producción de calórico, como una de las manifestaciones características de los basedowianos. Estudiando el metabolismo basal en estos enfermos, es decir, la cantidad mínima de calor producido por el organismo en completo reposo muscular y fuera del período digestivo (véase antes), se ha visto que el alza del metabolismo basal es un fenómeno frecuente en los basedowianos, y que puede considerarse como un índice muy exacto del grado de actividad funcional del tiroides (Du Bois, I. Sandiford y otros). En casos graves, la produccion mínima de calor es 50 por 100 más elevada que en circunstancias normales, y en los enfermos muy graves puede alcanzar el 75 por 100 (Du Bois). También aumenta el metabolismo basal, según Kendall, con la administración de tiroxina y con la administración de preparados tiroideos. Por lo demás, la pérdida de peso que a veces experimentan los enfermos, ya de manera progresiva, ya en

forma de crisis de adelgazamiento, se realiza principalmente a expensas de las grasas, y en menor escala, a expensas de las materias proteicas, cuyo desgaste está generalmente aumentado, por más que casi siempre se logra mantener el equilibrio nitrogenado con un aporte suficiente de albúmina. El aumento de la destrucción de albúmina ha tratado de explicarse admitiendo que la secreción tiroidea obra como un activador de los fermentos proteolíticos endoprotoplasmáticos.

Por lo que respecta al cambio de los hidratos de carbono, Marie Parhon ha visto disminuir notablemente el glucógeno del hígado (en el conejo) bajo la influencia del extracto tiroideo, hecho que atribuye a un aumento de la glucolisis hepática. Clínicamente se ha visto sobrevenir glucosuria espontánea transitoria en los basedowianos, y según Hirschl, en el 30 por 100 de los enfermos puede demostrarse glucosuria alimenticia. Tampoco es infrecuente que se desarrolle un estado diabético tireógeno, que se diferencia de la diabetes ordinaria porque la intensidad de la glucosuria no va de la mano con la cantidad de hidratos de carbono contenidos en la dieta, sino que oscila paralelamente a los restantes síntomas basedowianos; pero, por lo demás, los enfermos de bocio exoftálmico queman bien los hidratos de carbono (Du Bois). El hecho de que los basedowianos sean hipersensibles a la adrenalina, y sobre todo, que reaccionen con glucosuria a la inyección de pequeñas dosis de adrenalina (0,00025 a 0,0005 mgr.; Aschner), dosis que resultan inactivas en sujetos sanos, se explica admitiendo que los hormones tiroideos obran como sensibilizadores de la substancia mioneural para la adrenalina.

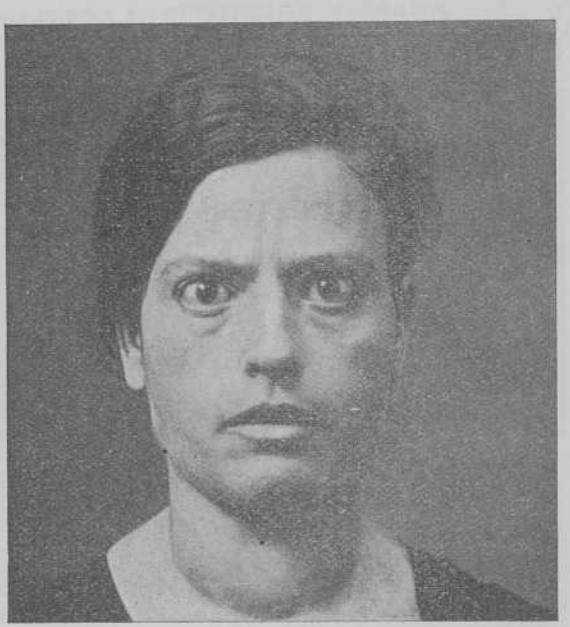


Fig. 73

Enfermedad de Basedow (Clínica Universitaria de Madrid).

Aparte el llamado corazón bocioso de Rose, que depende de la estenosis traqueal determinada por el bocio —con disnea espiratoria, enfisema e hipertrofia del ventrículo derecho, que Ströbel ha podido provocar experimentalmente en gatos con estenosis traqueal, y Buscher en animales vueltos bociosos con agua bociógena—, se admite la existencia de un corazón tireotóxico en el mal de Basedow. En el período inicial no hay lesión cardíaca; pero en la fase avan-

zada del mal, cuando la taquicardia se ha vuelto más intensa y el pulso irregular, entonces el corazón se agranda, explicándose esto por una mayor replección diastólica (Kraus). Andando el tiempo, aparecen lesiones degenerativas del miocardio e insuficiencia cardíaca.

Las crisis de diarrea (diarrea tireógena; Eppinger y v. Noorden, junior) y las crisis de hiperacidez (Marañón) están probablemente en relación con estímulos autónomos, y según Curschmann, con un estado de insuficiencia funcional del páncreas, pues el tiroides actúa inhibiendo la función pancreática. En los asténicos es frecuente la hipoacidez (Wolpe). El cuadro hemático de Kocher que se observa en los basedowianos, consiste en leucopenia y linfocitosis; pero la monocitosis, que también se descubre en otros estados (bocio simple, addisonismo, acromegalia, tumores hipofisarios), y la leucopenia, que es más inconstante, se debería, según Borchardt, al estado linfático consecutivo a las alteraciones de las glándulas increторas. Hay, además, retardo de la coagulabilidad de la sangre (Kottman).

Fig 74

Mal de Basedow (Clínica Universitaria de Madrid).

Se han emitido otras teorías para explicar la patogenia de la enfermedad. Salmon ha expuesto que si bien en algunos casos es primitiva la lesión tiroidea, en otros se trata de una insuficiencia primaria de la hipófisis, que conduce secundariamente al hipertiroidismo (la secreción hipofisaria obra como inhibidora de la del tiroides). Esta doctrina se apoya en que las lesiones hipofisarias producen hipertrofia tiroidea, y en la posibilidad de mejorar los síntomas, o hasta de curar el bocio exoftálmico en algunos casos, con la opoterapia hipofisaria. También se ha pretendido que la insuficiencia ovárica provocaría secundariamente el síndrome de Basedow (antagonismo entre el ovario y el tiroides). La participación de las suprarrenales y del páncreas ha sido defendida por otros autores, fundándose en las relaciones recíprocas entre el tiroides, las suprarrenales y el páncreas; así, v. gr., la glucosuria y la esteatorrea, tan frecuentemente observadas en los basedowianos, dependerían de una insuficiencia pancreática; y la astenia, la pigmentación y la hiperadrenalinemia, de perturbaciones suprarrenales. En lo tocante a la intervención del timo, véase lo que se dirá más adelante.

Está fuera de toda duda que la intervención del tiroides es capital en la génesis del mal de Basedow; pero si esto es evidente, no está ya tan claro si el primum movens de la enfermedad está relacionado con disturbios nerviosos o con alteraciones primarias del tiroides. La primitiva hipótesis, según la cual el morbus Basedowi sería una neurosis (Charcot, Buschan), se apoyaba en la demostración de que las lesiones del cuerpo restiforme producen una sintomatología afín de la del basedow. Tedeski ha observado que

en los animales tireoprivos la lesión del cuerpo restiforme no provoca síntomas basedowianos, y que, en los animales basedowoides por lesión del cuerpo restiforme, desaparecen los síntomas cuando se les priva del tiroides. Estos hechos demuestran que el tiroides desempeña un papel esencial en la génesis del hipertiroidismo; pero todavía queda sin resolver si el factor primario radica en el sistema nervioso. No obstante, sea lo que fuere, es indudable que la alteración tiroidea desempeña un papel esencial en la génesis de la enfermedad. En el desarrollo de los estados tireotóxicos interviene un factor constitucional (Konstitutionelle Momente, de Chvostek), reductible en gran número de casos a la constitución asténica.

A pesar de que la mayoría de los autores consideran la enfermedad de Graves-Basedow como expresión de un estado hiperfuncional o disfuncional del tiroides, es lo cierto que otros continúan estudiando el basedowismo en el grupo de las neurosis. Es posible, no obstante, que puedan conciliarse ambas doctrinas patogénicas, pues, de una parte, las condiciones etiológicas determinantes que se descubren en algunos casos (emociones, excitaciones reflejas) permiten afirmar que los disturbios nerviosos constituyen a veces el fenómeno primario, desarrollándose secundariamente las perturbaciones secretoras del tiroides, al paso que en otras circunstancias parece ser lo primario la alteración glandular, y lo secundario, los disturbios en la esfera del sistema vegetativo neural. Pero, de todas suertes, y sea cualesquiera la filiación genética de los disturbios nerviosos y glandulares, es lo cierto que el complejo sintomático puede conceptuarse, a lo menos para los casos típicos, como una toxoneurosis relacionada con alteraciones secretoras del tiroides, o como un síndrome endocrino-simpático (Castellino y Pende). El hecho de que en la inmensa mayoría de casos se encuentren lesiones hiperplásticas del tiroides (Wilson y otros), así como el hecho, repetidamente comprobado, de que mejoren muchas veces los síntomas basedowianos después de la extirpación parcial del bocio, es decir, después de reducir la masa de parénquima segregante, deponen en favor de la doctrina tireocéntrica de la enfermedad de Basedow.

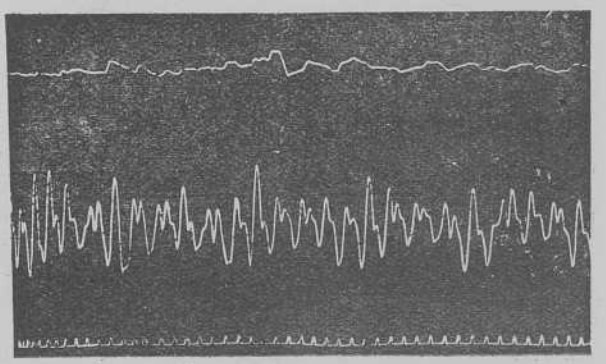


Fig. 75

Taquicardia y arritmia en un enfermo basedowiano con corazón tireotóxico.

A pesar de que en la enfermedad de Basedow parece tratarse, según la opinión admitida generalmente, de un complejo sintomático

relacionado con disturbios secretores tiroideos de tipo hiperfuncional o disfuncional, es lo cierto que también puede sostenerse el criterio de que se trata en realidad de una neurosis vegetativa, uno de cuyos elementos sintomáticos es el trastorno secretor tiroideo. Por lo demás, no parece que pueda establecerse diferencia neta alguna entre la **neurosis basedowoide** y la enfermedad de Basedow típica, ni desde el punto de vista meramente clínico, ni en el sentido de los disturbios del recambio fundamental. Desde luego, es muy significativo el hecho de que en la etiología de la enfermedad de Basedow figuren con inusitada frecuencia las violentas conmociones del ánimo, de tal manera que, según los recientes datos estadísticos de I. Bram, que comprenden 3.343 casos de basedow, en el 85 por 100 se descubre como factor etiológico traumas psíquicos. Además, el comienzo agudo, brusco, de la enfermedad consecutivamente a fuertes sacudidas del ánimo, habla también en favor del fondo neurótico del padecimiento. De otra parte, el aumento del metabolismo de base no es característico de la enfermedad de Basedow. Tierney y otros encontraron disminuído el recambio de fondo en los basedowoides, y según Sturgis y Tompkins, los enfermos basedowianos en los que la taquicardia no pasa de ochenta pulsaciones por minuto, tienen un metabolismo de base normal. Salvo que consideremos el aumento del metabolismo basal como característico del basedow, no vemos sobre qué bases pueda hacerse la diferenciación entre las neurosis basedowoides y el bocio exoftálmico genuino, tanto más cuanto que un número relativamente elevado de casos de basedow cursan sin modificaciones del metabolismo de fondo. El incremento del metabolismo basal es uno de tantos síntomas inconstantes, y no basta por sí sólo para caracterizar el basedow.

Fig. 76
Caquexia tireotóxica.

Hay, además, otros puntos de contacto entre ciertas neurosis vegetativas basedowoides y la enfermedad de Basedow. Desde los trabajos de Reid Hunt, ya citados en otro lugar de este libro, es sabido que los ratones alimentados con substancia tiroidea toleran cantidades seguramente mortales de acetonitrilo, y últimamente, R. Salomon ha visto que ratones alimentados con sangre de basedowianos soportan la inyección de una dosis doble de acetonitrilo que la precisa para matar los animales testigos. Pero, sin duda, lo interesante es que la sangre de individuos afectos de ciertos tipos de distonia vegetativa despliega el mismo efecto protector que la sangre de basedowianos, de tal manera que los animales (ratones) alimentados

con sangre de estos enfermos resisten dosis seguramente mortales de nitrilo acético. De esto se deduce que tanto en la sangre de basedowianos como en la sangre de individuos afectos de neurosis vegetativa vago-simpática existen substancias que despliegan una marcada acción protectora contra el acetonitrilo, al igual que la substancia tiroidea. Cierto que tales substancias protectoras no son identificables con la increción tiroidea, según resulta de los trabajos de Trendelenburg; pero, desde luego, esto no invalida el hecho de que aquellas substancias, sea cualesquiera su verdadera naturaleza, existen en la sangre de los basedowianos y de los enfermos con neurosis vegetativa. Por último, recordemos también en este momento que tanto en la enfermedad de Basedow como en ciertas neurosis vegetativas, está disminuída la tolerancia para la galactosa, según Wagner.

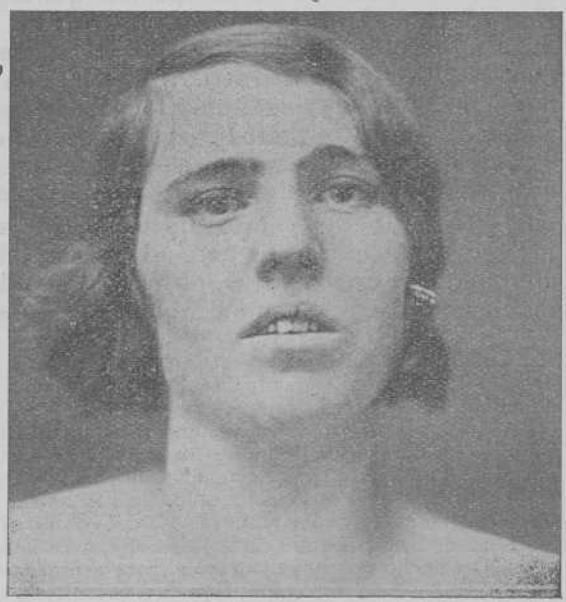


Fig. 77

Mal de Basedow, con bocio apenas perceptible (Policlínica Universitaria de Madrid).

Las investigaciones de Goldner confirman en sus líneas generales los resultados alcanzados por Salomon. Goldner inyecta cada 24 horas medio c. c. de suero de basedowiano, y observa que 24 horas después de la tercera inyección adquieren los ratones inyectados el máximo de resistencia para el acetonitrilo. Vió Goldner que en todos los animales inyectados con suero sanguíneo procedente de enfermos con basedow completo, acrece la resistencia para el acetonitrilo, y que ocurre el mismo fenómeno cuando se inyecta a los animales suero procedente de sujetos con estigmas neurovegetativos, aunque en este caso no sea tan constante la acción protectora del suero. Se ha visto también que el suero de enfermos nefríticos también posee virtudes protectoras contra la intoxicación de los ratones por el acetonitrilo, y Eufinger ha visto que también goza de cualidades protectoras el suero de embarazadas.

La extirpación del tiroides va seguida de la aparición de alteraciones tróficas. Cuando la tiroidectomía se practica en animales jóvenes se observa, entre otros trastornos, detención del crecimiento de los huesos en longitud (Massaglia, Pineles, Moussu, Eiselberg, Lanz) e hipoplasia de las glándulas sexuales. En la atireosis congénita humana o **mixedema congénito**, relacionado con la aplasia del tiroides, también se observa el mismo fenómeno, esto es, suspensión del crecimiento longitudinal de los huesos, que conduce a la nanosomia,

e hipoplasia genital, que se traduce por la falta de pubertad y por la ausencia de caracteres sexuales secundarios. Aparte estos disturbios en la esfera sexual y en el crecimiento, que también se encuentran en el mixedema infantil, cuando el déficit tiroideo aparece en la segunda infancia, se observan alteraciones tróficas sobre todo de las producciones ectodérmicas (infiltración mixedematosa y sequedad de la piel, alteraciones tróficas de las uñas, fenómenos atróficos de las glándulas sudoríparas y de los folículos pilosos, caída del pelo, etc.), trastornos psíquicos (apatía, idiocia) y retardo de las reacciones nerviosas. El mixedema postoperatorio observado después de la extirpación quirúrgica del tiroides (Kocher, Reverdin) y el mixedema espontáneo del adulto, constituyen otras formas de **hipo-o atireosis.** En el cuadro descrito por Hertogue con el nombre de hipotiroidismo crónico benigno, se presentan algunos de los trastornos tróficos del mixedema (caída del pelo, piel seca, etc.) y, en raros casos, infiltración mixedematosa de la piel.

Acerca de otros trastornos que se presentan en el mixedema o caquexia tireopriva, véase anteriormente. Aquí sólo debemos recordar el retardo del cambio material (Magnus-Lévy y otros), el aumento de tolerancia para el azúcar (Hirschl) y las alteraciones ateromatosas de los vasos, observadas también por Eisleberg, Pick y Pineles en ovejas y cabras tiroidectomizadas.

La infiltración del tegumento se ha atribuído a una substancia mucosa, y de ahí el nombre de «mixedema». Según Stevenson y Halliburton, habría aumento de mucina en la piel, y también se encontraría en el tejido intersticial de las vísceras (riñón, cerebro, músculos) una substancia afín de la mucina (Halliburton y Scholz); en la parótida de monos tireoprivos se encuentra una mucina precipitable por el ácido acético, substancia que falta en la parótida de monos normales. Sin embargo, todo esto es cuestionable. La hinchazón edematosa de la piel y la infiltración edematosa de las mucosas, se deberían a alteraciones de la turgencia y de la capacidad adsorbente del tejido conjuntivo subcutáneo y submucoso para el agua. Del hecho que haya estrecha correlación entre la pérdida global de peso y la pérdida total de nitrógeno bajo la acción de la tiroxina en los sujetos mixedematosos, deducen Boothby, Sandiford y Slosse que el «edema mixedematoso» es de naturaleza coloide, albuminoso, siendo la relación N-agua próxima al 2 por 100.

También figuran entre las formas de déficit tiroideo ciertos tipos de **infantilismo,** el cual se define como una alteración del desarrollo que se traduce por la persistencia de los caracteres somáticos y psíquicos de la infancia (talla pequeña, defectuoso desarrollo del aparato genital, psíquis infantil). Aparte otras formas de infantilismo, y aparte también el infantilismo tipo Lorain, que actualmente tiende a referirse a alteraciones hipofisarias, figura aquí el **infantilismo mixedematoso** tipo Brissaud, de origen tireógeno, que se observa en individuos cuyo desarrollo no se ha acabado todavía (en la infancia y en la adolescencia). Figuran también en el mismo grupo de la atireosis, el **cretinismo esporádico** y el **cretinismo endémico,** caracterizados por la detención de desarrollo del cuerpo, inteligencia escasa y hasta idiocia completa, defectuoso desarrollo de los caracteres sexuales y alteraciones tróficas de la piel afines de las del mixedema (sequedad, atrofia folicular y, a veces, infiltración mixedematosa).

## Según Kocher, el cretinismo endémico sería asimilable al cretinismo esporádico.

En tanto Kocher consideraba la degeneración del tiroides como factor principal en la génesis del cretinismo, Bircher y Scholz sostienen que el factor atireósico del cretinismo endémico es una manifestación coordinada de la degeneración cretínica. Los argumentos en que se basan para separar el cretinismo endémico del esporádico, se pueden reasumir en estos términos: en que faltan con mucha frecuencia síntomas mixedematosos, o en que sólo están esbozados; en que hay diferencias por lo que respecta a las alteraciones del crecimiento, pues en el atireósico hay retardo o falta de osificación encondral, al paso que en el cretino la osificación encondral es defectuosa e irregular (Ewald); en que a veces se encuentra aún tejido tiroideo capaz de funcionar; y en que los efectos de la opoterapia no son tan constantes como en el cret. esporádico. El hecho de existir formas clínicas de tránsito entre el cretinismo y el mixedema infantil, habla en favor del punto de vista emitido por Kocher. Recientemente, Goldstein halló en dos casos de mixidiocia el tiroides libre de alteraciones histológicas, pero, en cambio, encontró defectuoso desarrollo de la hipófisis y de los testículos.

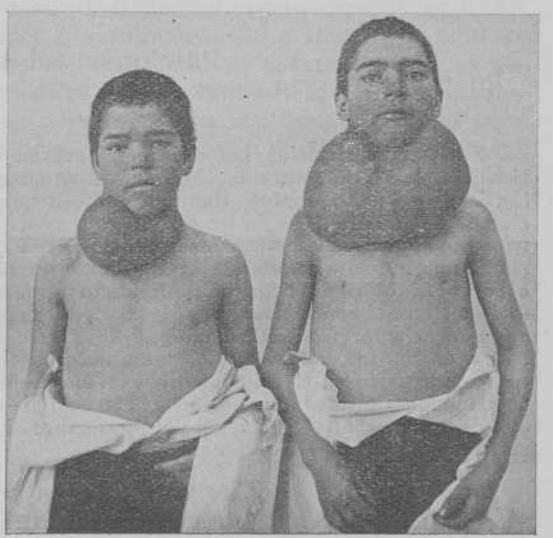


Fig. 78

Dos hermanos con bocio voluminoso y estado degenerativo cretinoide.

En lo tocante a la etiología del cretinismo endémico y del **bocio**, se han opuesto reparos a la «teoría del agua potable». El agua de ciertos manantiales sería bociógena, y algunos autores habrían logrado provocar el desarrollo del bocio en animales a los que daban a beber agua procedente de estas fuentes, y también en el hombre alimentado con agua de ciertos manantiales (Mc. Carrison). Según Wilms y Bircher, el agente activo, la noxa bociógena, sería un coloide orgánico contenido en las aguas (hidrosol bociógeno), que no es inactivado a 60-70°, pero sí a 80°, y que pasa a través de la bujía Berckefeld. Según Bircher, el agua se cargaría de estos coloides a nivel de ciertas formaciones geológicas, pues, según él, se logra hacer estrumígena para las ratas el agua destilada abandonada algún tiempo en contacto con tierra estrumígena. Kustchera se ha levantado contra la etiología hídrica del bocio y del cretinismo, y sostiene que se trata de una infección que se propaga en parte por contacto. Aduce en favor de su punto de vista el hecho de que los sujetos bociosos que emigran a regiones indemnes de bocio, propagan la enfermedad. También Mc. Carrison defiende la teoría infecciosa del bocio, y afirma que las deyecciones de los enfermos bociosos contienen el germen infectante, pues el agua mezclada con materia fecal de estos enfermos es capaz de provocar hiperplasia tiroidea cuando se administra a cabras. En armonía con estos hechos, Gaylor hizo la interesante observación de que las truchas criadas en tanques separados, pero en comunicación, enfermaban de bocio en una proporción tanto más elevada cuanto mayor era la cantidad de deyecciones que, procedentes de los mismos animales, recibían los tanques dispuestos en serie; la proporción de peces enfermos era de 3-8-45 % en los tres primeros tanques, respectivamente, y de 84 % en el cuarto tanque, a donde venían a parar

las deyecciones de todos los depósitos precedentes. No obstante todos los argumentos señalados, no se ha podido encontrar por ahora el pretendido germen específico del bocio, ni tampoco está definitivamente probada la hipótesis de Mc. Carrison, de que las toxinas estrumígenas se formen en el tracto digestivo. Bajo la acción de la noxa específica se desarrollaría la degeneración cretínica en aquellos individuos con disposición degenerativa hereditaria o adquirida. En los ascendientes de los cretinos, es muy frecuente encontrar el bocio o la degeneración cretínica.

---

## Patología del timo

Son contradictorias las opiniones acerca de la función incretora del timo. Al paso que Hoskins, Fulton y otros, consideran el timo como un órgano linfoide o hemopoiético, Hammar profesa que, de las células del timo, son los elementos constitutivos de los corpúsculos de Hassal, y no los timolinfocitos, los que tienen a su cargo la función específica de la glándula, que consistiría en una función antitóxica. En apoyo de que el timo despliega acción excitadora sobre la formación de linfocitos, puede aducirse el hecho de existir linfocitosis coincidiendo con hiperplasia de la glándula, y además, que en tales casos puedan aparecer infiltraciones linfocitarias en diferentes órganos, en el corazón y en los músculos, que algunos autores consideran como infiltraciones de origen autóctono, relacionadas con el influjo de hormones linfoexcitadores de procedencia tímica. La inyección de extracto de timo aumenta el número de linfocitos. En lo tocante a la acción del timo sobre el crecimiento del organismo, véase lo que se dice más adelante.

Las relaciones entre el timo y la enfermedad de Basedow han sido objeto de estudios recientes. Hart distingue, al lado de la forma tireógena pura del mal de Basedow, una forma timógena pura, y además, las formas mixtas tireo-timógenas, en las cuales la alteración del timo sería el fenómeno primario. En apoyo de esta manera de considerar las cosas deponen los hechos siguientes:

1. La persistencia y la hiperplasia del timo en un tanto por ciento muy elevado de basedowianos, en el 75 por 100, según Matti, y casi en el 100 %, según Capelle.

2. La notable mejoría obtenida con la timectomía, practicada ya en un número bastante crecido de casos por los cirujanos (Garré, Capelle, Sauerbruch).

3. Bircher ha logrado provocar en el perro un cuadro afín al del basedow humano (exoftalmo, taquicardia, etc.) mediante la implantación peritoneal de tejido tímico hiperplástico de procedencia humana.

4. Las relaciones entre el timo y el tiroides han sido demostradas por Hart y Nordmann, quienes han visto que con la extirpación del timo se reduce el tiroides, y que con la implantación tiroidea aumenta el volumen del timo.

Precisamente sobre estos argumentos está fundada la opinión defendida recientemente por diferentes investigadores, y sobre todo

por Hart, acerca del origen tímico del bocio exoftálmico. Serían precisamente las formas vagotónicas del basedow las que estarían en relación con alteraciones tímicas (hipertimización o distimización?); y las formas simpaticotónicas, con disturbios tiroideos (Capelle y Bayer, Eppinger y Hess). No obstante, algunos autores, entre ellos Blackford y Freligh, consideran la hipertrofia tímica como un fenómeno secundario, esto es, consecutivo a la enfermedad fundamental.

Aparte el hipertimismo del basedow, debe citarse aquí como expresión de un envenenamiento por la secreción tímica aumentada, la llamada **muerte tímica repentina** de los niños, que tendría afinidad con la muerte que sobreviene en los basedowianos después de intervenciones quirúrgicas, a veces insignificantes. La muerte repentina con fenómenos de sofocación, se ha atribuído a tráqueo-estenosis tímica por la glándula hipertrófica, la que también puede comprimir los grandes vasos y hasta el corazón; pero se considera más bien como debida a un exceso de productos tóxicos vertidos en la sangre por el timo hiperplástico (hipertimización; Svehla). Como el tono normal de los sistemas simpático y autónomo está regulado, entre otras glándulas, por el tejido adrenalógeno (simpáticotropo) y el timo (vagotropo), resulta que el asma tímico de los niños, y lo mismo ciertos casos de muerte repentina del adulto, en los que la autopsia no descubre más que un timo persistente e hiperplástico, deben de considerarse como resultado de un aumento brusco del tono del vago, relacionado con un estado de hipertimización (Wiesel).

Lo que parece cierto, es que la llamada muerte de origen tímico no obedece siempre a la misma causa. Al paso que en algunos casos se trata, a lo que parece, de fenómenos asfícticos mortales relacionados con la compresión de la tráquea por el timo hiperplástico, que es lo que ocurriría, según Soli, en el estado tímico puro; en otros casos, particularmente en los estados tímico-linfático y tímico-basedowiano, la muerte repentina sobreviene como resultado de estados sincopales. Si la muerte repentina está relacionada con una brusca caída del tono vascular, o si depende de una intensa excitación del vago-cardíaco por los increta tímicos producidos en cantidad excesiva (hipertimización), es lo que no está aun resuelto. Hay que contar, de otra parte, con que la compresión de los grandes vasos del pedículo cardíaco por la glándula hiperplástica puede conducir a la hipertrofia y a la dilatación del corazón, determinándose un estado de debilidad cardíaca capaz de terminar por la muerte. Debe advertirse, por último, que algunos casos de muerte están condicionados probablemente por un estado hiperplástico de las cápsulas suprarrenales.

La anomalía constitucional designada por Paltauf con el nombre de «estado tímico-linfático», se traduce por hiperplasia de los órganos linfoides (tonsilas, folículos linfáticos de la lengua, del estómago e intestino), persistencia e hiperplasia del timo, hipoplasia vascular (corazón pequeño y aorta estrecha) y por el cuadro de la vagotonia. Precisamente en esta anomalía constitucional es en la que habría que buscar la causa de la muerte repentina en el adulto aparentemente sano.

Experimentalmente, la insuficiencia tímica provocada por la extirpación de la glándula, es causa de alteraciones del crecimiento de los huesos (Basch).

Klose y Vogt han observado en perros jóvenes, después de la extirpación total del timo, que, pasado un período de latencia, se desenvuelve un estado de adiposidad, seguido de un estado caquéctico y de muerte al cabo de pocos meses. Matti también ha observado esta caquexia timopriva, que conduce al coma y a la muerte; pero Nordmann, en un reciente trabajo, saca la conclusión de que el timo no constituye para el organismo en crecimiento ningún órgano de importancia vital, y que su extirpación a los perros jóvenes es casi inócua.

Alimentando larvas de anfibios con substancia tímica, Gundernatsch ha visto que se retardaba la metamórfosis, pero que, al mismo tiempo, se activaba el crecimiento; y que precisamente ocurría lo contrario cuando se las alimentaba con substancia tiroidea, es decir, que aceleraba la metamórfosis y se inhibía el crecimiento. De estos resultados deduce Gundernatsch que el tiroides activa el crecimiento de diferenciación, y que el timo, en cambio, favorece el crecimiento de la masa corporal. Ciertas formas de atrofia de los recién nacidos que terminan por la muerte, se deberían a una atrofia precoz del timo (hipotimismo). Acerca de la intervención del timo en la génesis del raquitismo y de otras enfermedades, v. gr., de la miastenia grave (Klose), es poco lo que sabemos, por más que yo creo puedan aducirse en favor de la génesis timógena de la miastenia los recientes trabajos de González del Campo acerca de la acción del extracto tímico sobre la fatiga de los músculos. Se han visto niños atróficos con aplasia tímica, y también aplasia tímica coincidiendo con otras malformaciones, sobre todo, con aplasia o hipoplasia cerebral (Katz). En animales timoprivos aumenta el volumen del testículo y del ovario (Klose y Vogt, Noël Paton), y en los animales castrados aumenta el volumen del timo (Henderson). Por lo que respecta a la acción fisiológica de los extractos de timo, mencionaremos el efecto hipotensor que producen cuando se inyectan subcutáneamente (Lucien y Parisot) o en el interior de las venas (Svehla, Vincent y Sheen).

---

## Los ganglios linfáticos y los órganos linfoides

Especialmente Marfori y yo mismo hemos tratado de establecer sobre bases experimentales una nueva función hormónica, hasta ahora poco estudiada: me refiero a la función hormónica de los ganglios linfáticos. En un trabajo aparecido en 1918, Marfori hacía notar que el extracto de glándulas linfáticas se comporta como antagonista de la adrenalina desde el punto de vista de la acción sobre el corazón, los vasos sanguíneos y el músculo del iris, y atribuía estos efectos a un hormón al que designó con el nombre de linfoganglina. También Chistoni demostraba por la misma época que el extracto de ganglios linfáticos ejercía sobre los órganos provistos de fibras musculares lisas una acción antagónica a la que ejerce la adrenalina. Sin embargo, mucho tiempo antes, Asher y Barbéra habían demostrado que la inyección de linfa produce modificaciones ostensibles en la presión vascular y en la frecuencia del pulso, cosa que no ocurre cuando se inyecta sangre procedente de los vasos arteriales o de las venas. Estos hechos pueden interpretarse en el sentido de que los ganglios intercalados en el trayecto de los vasos blancos producen substancias de acción cardiovascular. De otra parte, Biedl ha observado que la inyección de linfa procedente de animales sanos a perros depancreatizados, disminuye la excreción de azúcar; y además, que aminora o inhibe la glucosuria adrenalínica, lo que también ocurre con la administración de linfagogos. También v. Neusser opina que los ganglios linfáticos elaboran substancias antagonistas de la adrenalina. Recientemente, De Nito ha visto que la administración de linfoganglina produce hipocolesteremia en perros y conejos, tanto mayor, cuanto más alta es la dosis inyectada.

Mis trabajos acerca de la acción de los extractos de ganglios linfáticos con-

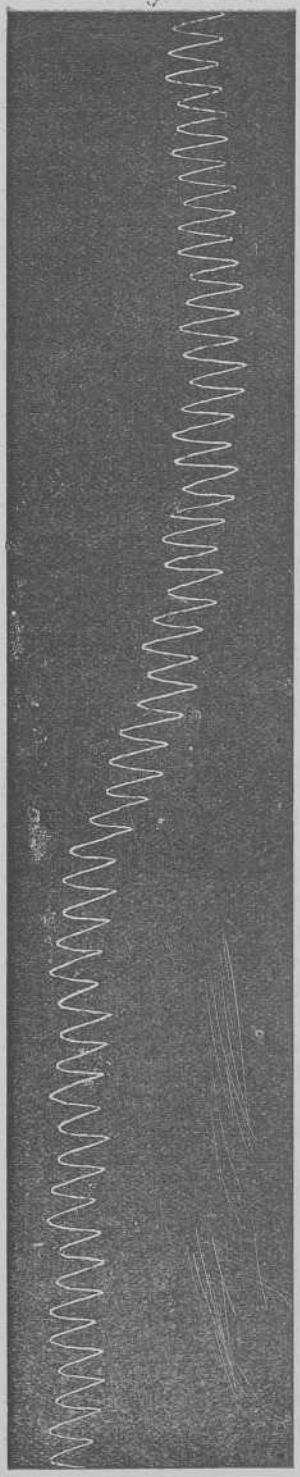


Fig. 79

Ligero descenso de la presión vascular determinado en el perro por la inyección intravenosa de 5 c. c. de extracto de ganglios linfáticos.

cuerdan, en principio, con los resultados publicados y añaden algunos datos nuevos. En el hombre, el extracto de ganglios linfáticos aumenta el número de linfocitos y también parece determinar cierto grado de hipotonia vascular y disminución de la frecuencia pulsátil; en cambio, en perros y conejos inyectados por vía venosa con extracto ganglionar se produce constantemente descenso de la presión sanguínea. Esta acción hipotensora había sido ya demostrada por Parisot. Ultimamente pudo comprobar v. Scarpa la acción hipotensora del extracto de glándulas linfáticas, tanto en inyección hipodérmica como por vía bucal. No obstante, según E. K. Frey, el hormón vasodilatador y depresivo segregado por el páncreas (véase: Patología vascular) se encuentra normalmente neutralizado por substancias procedentes de las formaciones linfáticas. Por lo que respecta a la acción sobre la composición citológica de la sangre, han sido confirmadas mis primitivas observaciones, pues Mas y Magro demostró la acción linfotropa del extracto ganglionar, traducida por linfocitosis e hiperplasia de los folículos linfoides; y Mazzarella y Galera observaron leucocitosis con monocitosis. Además, hemos demostrado que los productos ganglionares ejercen marcada influencia inhibidora sobre la glucosuria provocada por la inyección de adrenalina. De todos estos datos y de otros más que omitimos en este momento, adelantábamos la idea de que el conjunto de los órganos linfáticos podía considerarse como un extenso sistema antagonista del sistema secretor constituído por la médula suprarrenal y los paraganglios.

Los datos que poseemos acerca de la influencia del suero linfolítico, no permiten sacar conclusión alguna, sobre todo, porque tales experimentos no se han realizado con el fin de estudiar la secreción interna de los ganglios linfáticos. Lo único que sabemos, es que la inyección de linfotoxinas específicas produce aumento de volumen y fenómenos congestivos a nivel de los ganglios linfáticos y del bazo, siendo también afectada la médula ósea (Flexner). Pero que el tejido linfoide debe desempeñar importante papel como tejido endocrino, es una idea que no parece errónea si se piensa que su destrucción, al igual que la de otros órganos glandulares cerrados, aumenta la receptividad de los animales para el injerto de tejidos extraños y de tejido canceroso (Murphy y sus colaboradores).

Cierto que estos hechos podrían explicarse como resultado de la alteración de la función linfopoiética; pero esto es lo que no sabemos a punto fijo. De todos modos, a mí me parecen un poco exageradas las conclu-

siones a que llegó Sw. Vincent, al hacer la crítica de los trabajos de Marfori, a saber: que las glándulas linfáticas no pueden considerarse como órganos secretores internos, porque su estructura no tiene aspecto secretor, pues carecen de un epitelio especializado; y porque, según él, la acción de los extractos linfáticos no es específica, sino, por el contrario, común a todos los órganos y tejidos del cuerpo.

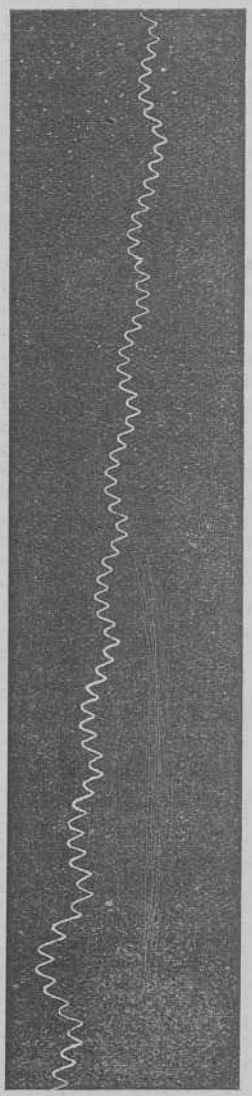


Fig. 80
Acción depresora determinada en el conejo con la inyección intravenosa de 5 c. c. de extracto ganglionar.

En los niños se encuentra más desarrollado el sistema linfático que en los individuos adultos, y yo expuse en otro lugar la idea de que en los niños existe un estado vagotónico fisiológico relacionado con el predominio de los hormones linfáticos. La regresión del estado linfático fisiológico de los niños, estado que se manifiesta sobre todo por el predominio del número de linfocitos en la sangre, va realizándose paulatinamente con los progresos de la edad, hasta el período de la adolescencia, en cuyo momento ha terminado por lo general la regresión del sistema linfático. Parecida involución fisiológica sufren el timo y la epífisis. En aquellas circunstancias en que el sistema linfoide domina en la constitución general del sujeto —ya porque aquél sea asiento de fenómenos hiperplásticos, o ya porque no se realice su involución fisiológica—, se tiene el cuadro de la **constitución linfática** pura, a la que se asocia algunas veces el estado tímico, constituyéndose entonces la constitución tímico-linfática, de la que se habló anteriormente.

Anatómicamente se caracteriza la constitución linfática por el excesivo desarrollo de los órganos linfáticos (ganglios, amígdalas palatina y faríngea, papilas de la base de la lengua, folículos y placas de Peyero del intestino, etc.), coincidiendo casi siempre con hipoplasia del sistema adrenal (Wiessel y Hedinger) y con deficiente desarrollo de los órganos genitales; a veces se comprueba hipoplasia del sistema cardio-vascular, pudiendo asimilarse entonces este estado constitucional a la llamada por Bartels constitución hipoplástica. En la sangre se descubre linfocitosis, según demostró v. Neusser, y comprobaron luego numerosos investigadores.

Pero también se descubren signos reveladores de un estado hiperfuncional del sistema linfático, entre ellos monocitosis, en las

más variadas enfermedades de las glándulas vasculares-sanguíneas, en el bocio simple, en la enfermedad de Graves-Basedow, en la acromegalia, en el mal addisoniano, etc. El cuadro hematológico observado en estas circunstancias se atribuye al estado linfático o tímico-linfático coexistente, el cual debe de interpretarse, a su vez, como un estado secundario a aquellas enfermedades (Borchardt). Observaciones análogas fueron practicadas por Marañón y otros investigadores; pero, por lo demás, tampoco es infrecuente descubrir reacción linfocitaria en muchos neurópatas, reacción que se ha considerado como expresión de perturbaciones funcionales del sistema linfático (Hösslin), o como expresión del estado tímico-linfático coexistente (Sauer); en cambio, lo que no puede considerarse como signo constante del estado linfático o tímico-linfático, es el incremento del número de eosinófilos, pues la eosinofilia sólo se observa de manera eventual en aquellos estados (Borchardt, v. Neusser).

Desde el punto de vista neurológico, los individuos linfáticos se comportan en general como hipervagotónicos, y en este sentido debemos señalar los puntos de contacto que se descubren entre la constitución linfática y el hábito vagotónico descrito por Eppinger y Hess. Modernamente, Nitschke relaciona la espasmofilia del infante con un estado hiperfuncional del tejido linfocitógeno. Según el autor, en el tejido linfocitógeno de los ganglios linfáticos, del timo y del bazo existiría una substancia que, inyectada al conejo, rebaja considerablemente la cantidad de calcio sanguíneo; y existiría, además, otra substancia que actúa disminuyendo el fósforo anorgánico de la sangre. Nitschke pretende que estas substancias, que dice haber retirado de la orina de niños, se encuentran en mayor cantidad en la orina de infantes espasmofílicos que en la de niños normales.

---

## Hiperpinealismo

No obstante los resultados negativos obtenidos por Biedl en perros, y por Exner y Boese en conejos jóvenes, con la destrucción de la glándula pineal (conarium o epífisis), Foa ha podido demostrar en pollos jóvenes que la destrucción de esta glándula conduce a un desarrollo precoz de los caracteres sexuales primarios (testículos) y secundarios (cresta, etc.) En conejos y perros, la extirpación del conarium conduce también a un desarrollo somático precoz y precocidad sexual, y, en el perro, produce adiposidad (Sarteschi). No obstante, Dandy, que ideó una técnica para extirpar la pineal produciendo un trauma cerebral mínimo, logró conservar en perfecto estado de salud aparente, durante meses, a cachorros a los que había extirpado la glándula pineal. En el hombre, hasta los 7 años, época en que es mayor la actividad de la glándula, el apinealismo —a causa, v. gr., de la destrucción de la glándula por tumores— da lugar al síndrome designado por Pellizze con el nombre de **macrogenitosomia precoz**, que se caracteriza fundamentalmente por desarrollo somático exagerado, precocidad sexual y, a veces

también, por madurez psíquica temprana. Casos clínicos de este síndrome han sido descritos por Oestreich, Frankl-Hochwart, Raymond y Claude y otros.

En los neoplasmas de la pineal no siempre es fácil discernir cuál es el verdadero estado funcional de la glándula. A los síntomas de orden neurológico, referibles en parte al aumento de presión intracraneal, hay que añadir los síntomas en la esfera sexual (pubertad precoz) y los síntomas metabólicos, sobre todo, la adiposidad; pero en tanto ésta ha sido atribuída por Marburg a un estado hiperfuncional de la glándula, otros autores la consideran como síntoma de hipopituitarismo. La caquexia de origen epifisario que a veces se observa, dependería, según Marburg, de la inactividad funcional de la epífisis. Cushing considera la adiposidad y las alteraciones sexuales como consecuencia de trastornos de la hipófisis, relacionados con la compresión que experimenta esta glándula al aumentar la presión intracraneal. En niños con desarrollo precoz de los órganos sexuales, pudo demostrarse aumento del tejido intersticial del testículo.

El punto de vista expuesto por Marburg, a saber, que el hiperpinealismo es causa de obesidad, está en contraposición con los resultados experimentales citados y con otras observaciones clínicas. La inyección de extracto de pineal de carnero a los animales provocaría glucosuria (Eystes), y, según Cord, la administración de extracto pineal a animales jóvenes acelera el desarrollo sexual y el crecimiento del cuerpo.

Nageotte atribuyó (1913) a la neuroglia una función secretora, y según Achúcarro, serían las células protoplasmáticas neuróglicas de la pineal humana las que desempeñarían el papel más importante en la secreción hormónica.

---

## Enfermedades en relación causal con disturbios de las paratiroides

La extirpación de las cuatro glandulillas paratiroideas o corpúsculos epiteliales de Kohn, formados por gruesos cordones epiteliales, provoca la **tetania paratireopriva.** Los casos de tetania paratireopriva observados en el hombre por los cirujanos después de la extirpación del bocio (Kocher, Reverdin), así como la tetania observada en los animales después de la extirpación del tiroides (Schiff), son debidos a que al extirpar éste, se substraen, al mismo tiempo, las glandulillas paratiroideas. Los animales (gatos y perros) sucumben a los pocos días de la extirpación total de las paratiroides con síntomas de orden nervioso (abatimiento psíquico, marcha incierta, accidentes convulsivos), digestivos (anorexia, vómitos), cardio-respiratorios (palpitaciones, disnea) y renales (oliguria). También sobreviene la muerte cuando se extirpan todas las glándulas en dos sesiones, con intervalo de pocos días. A las pocas horas de la extirpación de las paratiroides empieza a disminuir el calcio sanguíneo, y los fenómenos de tetania aparecen cuando la cantidad de calcio ionizado de la sangre cae por debajo de 7 miligramos por 100 c. c. (Salvesen).

La **tetania** caracterízase por un estado anormal de hiperexcitabilidad general del sistema nervioso en los territorios sensitivo-sensoriales y motores, y también en el territorio vegetativo, estado que se

revela por sobreexcitabilidad eléctrica y mecánica de los troncos nerviosos y por la aparición de convulsiones intermitentes de la musculatura voluntaria y por calambres de la musculatura vegetativa (calambres gástricos, bronquiales, etc.); al mismo tiempo sobrevienen alteraciones tróficas de las producciones epidérmicas y disturbios del cambio material. Por lo que respecta a la hiperexcitabilidad mecánica de los troncos nerviosos en la tetania, véase lo que se dijo en la pág. 45 acerca de los signos de Chvostek y de Lusk, a los que hay que añadir el fenómeno de Trousseau, consistente en la aparición de calambres en los dedos de la mano al comprimir el paquete vásculo-nervioso (nervio mediano) en el surco bicipital, o al practicar la ligadura del brazo con una venda elástica; y además, el signo del peroneo, consistente en flexión dorsal y abducción del pié al percutir el nervio peroneo sobre la cabeza del peroné. En la insuficiencia paratiroidea relativa subsiguiente a la extirpación parcial de las glandulillas, se observan contracciones fibrilares de los orbiculares de los párpados y de la boca, expresivas de un estado de tetania leve o latente. Después de la paratiroidectomía parcial, p. ej., después de la extirpación de tres paratiroides en el perro, se inician fenómenos de tetania, pero el animal logra reponerse a la postre (Vassale y Generali).

Además de la tetania paratireopriva, se observan las siguientes formas clínicas de tetania:

Tetania infantil, atribuída por Escherich a alteraciones anatómicas de las paratiroides. Los casos de tetania en los que no logra demostrarse lesiones anatómicas de las paratiroides (Lubarsch, Thiele), se explican admitiendo que se trata de simples alteraciones hipofuncionales de las glandulillas. Escherich incluye en el mismo grupo de la diátesis espasmofílica (véase ésta), la tetania, el espasmo glótico y la eclampsia infantil.

La tetania gástrica, observada en diversas alteraciones del aparato digestivo, especialmente en la dilatación de estómago, ha sido atribuída a una insuficiencia paratiroidea causada por venenos originados en el estómago (Falta y Kahn).

La tetania de forma endemo-epidémica ha sido identificada por Fuchs con la forma mitigada del ergotismo crónico.

La tetania de las infecciones (influenza, reumatismo articular agudo, tifus, etc.) y de las intoxicaciones.

La tetania de las preñadas, post-partum y de la lactancia. La tetania del embarazo es a veces expresión de tetania latente, de una insuficiencia paratiroidea mitigada, que se manifiesta con motivo de las alteraciones metabólicas del embarazo o de la actividad de las glándulas genitales. En efecto, Vassale observó el desarrollo de la tetania en una perra preñada que había sido operada de paratiroidectomía parcial y de la que el animal se había repuesto por completo.

El injerto de paratiroides puede suplir la función del órgano extirpado, impidiendo la presentación de los fenómenos tetánicos. Implantando paratiroides en el bazo de un animal paratireoprivo, Biedl contuvo el desarrollo de la tetania; pero la esplenectomía practicada cuatro meses después, hizo explotar la enfermedad, por exclusión de

la paratiroides injertada. Por otra parte, Nicolayen ha referido un caso de tetania consecutiva a la extirpación de un bocio, que mejoró y curó con la implantación de tejido paratiroideo en el fémur. Importantes son en este sentido los recientes estudios de Collip, cuyo autor logró preparar extractos paratiroideos sumamente activos, que él ha designado como «paratirina», y que actúan como curativos inyectados a animales paratireoprivos. Bajo la acción de la paratirina aumenta el contenido cálcico de la sangre, lo mismo si se administra en inyección que por vía digestiva; en cambio, en animales normales resulta poco eficaz, o ineficaz del todo, la administración de paratirina por vía digestiva.

El principio activo (paratirina) se valora en unidades. Una U es la centésima parte de la cantidad de extracto necesaria para aumentar en cinco miligramos la calcemia en un perro de 20 kilogramos de peso, quince horas después de la inyección del extracto. Collip ha visto que la inyección de paratirina a los animales produce un cuadro grave, e incluso la muerte. Entre los fenómenos desencadenados por la inyección de dosis más o menos altas de paratirina, figuran vómitos y diarrea, a veces sanguinolentos, astenia y aumento del contenido de la sangre en calcio. La muerte acaece cuando el contenido cálcico de la sangre alcanza cerca del doble de la cifra normal, que es de 10 a 12 mgr. por 100 en el perro.

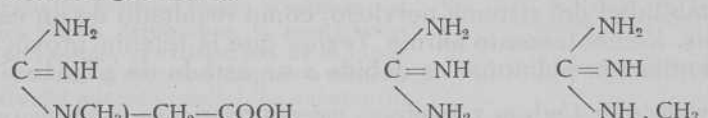
Además de la tetania, también se han considerado como manifestaciones de hipoparatiroidismo: la parálisis agitante, en la cual se habrían obtenido beneficiosos efectos con la opoterapia paratiroidea (Aerkeley); la mioclonia y la miotonia congénita o enfermedad de Thomsen (Lundborg). La parálisis miasténica de Erb, que, sintomáticamente, es opuesta diametralmente a la tetania (Chvostek), y la miatonia periódica, se consideraron como manifestaciones de hiperfuncionamiento paratiroideo (Lundborg). Entre las enfermedades pertenecientes al grupo de la constitución espasmófila, incluyen algunos la jaqueca, el asma nerviosa genuino, la constipación espasmódica y ciertas alteraciones neurógenas del ritmo cardial. Algunos complejos neuróticos traducidos por depresión, insomnio, nerviosidad, temblores fibrilares, taquicardia y palpitaciones y tendencia a la diarrea, han sido atribuídos a insuficiencia paratiroidea (Hurst).

Se ha pretendido que la hiperexcitabilidad neural que constituye la base de las diferentes manifestaciones espasmófilas, está relacionada con el empobrecimiento del organismo en calcio, el cual ejerce una acción depresiva sobre la excitabilidad nerviosa. Al estudiar el metabolismo del calcio (pág. 520) ya se habló de las investigaciones de Mc. Callum y Voegtlin acerca de las pérdidas cálcicas observadas en animales paratireoprivos, y de los resultados obtenidos por Quest y Weigert sobre la provisión de calcio de los centros nerviosos. Cooke no pudo confirmar la deperdición de calcio en animales paratireoprivos, pero observó, en cambio, que aumentaba la eliminación de magnesio. No obstante los argumentos aducidos en favor de la doctrina calciopriva de la tetania, se ha hecho notar que en otras enfermedades en las que se eliminan cantidades anormalmente crecidas de calcio, tal como es el caso en la acidosis diabética, no se desarrolla el cuadro de la tetania; y además, también está probado que las sales de magnesio, de bario y de estroncio, despliegan la misma influencia que las sales cálcicas sobre los síntomas de tetania. En consideración a estos y a otros hechos, sobre todo, al hecho de mejorar y desaparecer transitoriamente los síntomas ner-

viosos después de una deplección sanguínea seguida de inyecciones de suero fisiológico, o sometiendo los animales a un régimen exento de proteinas animales y dándoles abundante cantidad de bebidas (Dragstedt y Luckardt), vuelve a sostenerse por algunos investigadores la teoría tóxica de la tetania.

El agente tetanizante actúa sobre las células ganglionares de la médula, y no, según sostienen Mc. Callum y Biedl, sobre los centros nerviosos superiores (Falta). Modernamente sostiene Freudenberg que la convulsibilidad muscular es de origen periférico, y no central; pero no puede negarse que, además de la sobreexcitabilidad periférica, hay una irritabilidad anormal de los aparatos neurocentrales. La teoría tóxica, que relacionaba la aparición de la tetania con la incapacidad de las glandulillas paratiroideas para neutralizar ciertos venenos endógenos de acción tetanizante, y que había caído en descrédito desde la instauración de la doctrina calciopriva de Mac Callum y Voegtlin, ha sido rediviva en esta última época, gracias, sobre todo, a los interesantes trabajos de Findlay y Noël Paton. Estos autores llegan a la conclusión de que la tetania paratireopriva debe de considerarse como un autoenvenenamiento relacionado con el acúmulo de guanidina en el organismo, sin que se pueda precisar de momento si las glandulillas paratiroideas neutralizan directamente el veneno tetanizante, o bien si influyen de manera indirecta sobre el metabolismo de la guanidina, por intermedio de otros órganos.

El núcleo de la guanidina se encuentra en las moléculas de arginina y de creatina, la cual debe de considerarse, según Noël Paton, como un producto atóxico derivado de la guanidina (véase recambio de creatina, pág. 506). Achelis ha podido demostrar en la orina normal pequeñas cantidades de un derivado metílico de la guanidina, de metilguanidina:




Creatina o ácido metilguanidinacético — Guanidina — Metilguanidina

De los trabajos de Noël Paton y Findlay resulta que en los animales inyectados con clorhidrato de guanidina o con metilguanidina, se desarrolla un complejo sintomático que tiene gran afinidad con el de la tetania paratireopriva, entre cuyos síntomas figuran rigidez espástica y sacudidas de los músculos, hiperexcitabilidad eléctrica de los troncos nerviosos y trastornos generales. En perros afectos de tetania paratireopriva demostraron la existencia de crecidas cantidades de guanidina, tanto en la sangre como en la orina; y de otra parte, también han visto que en los niños afectos de tetania idiopática estaba casi duplicada la eliminación de guanidina. Además, el suero sanguíneo de animales paratireoprivos despliega sobre los músculos de rana un efecto análogo al que se obtiene tratando éstos con soluciones diluídas de metilguanidina. De trabajos de Susman resulta que las inyecciones repetidas de guanidina a los animales, a dosis suficiente para mantener un cierto grado de hipertonia muscular, condu-

cen a un estado de hipertrofia y de hiperplasia de las glandulillas paratiroideas.

Modernamente Dragstedt y Luckardt conceden gran importancia a la formación de toxinas en el tracto digestivo y a la subsiguiente absorción de las mismas. De trabajos realizados por estos autores se desprende que los síntomas de tetania mejoran considerablemente cuando a los animales operados se les da una alimentación exenta de proteinas animales y abundante cantidad de bebidas. De esta manera se disminuye la formación de toxinas y se activa la eliminación de los venenos formados y absorbidos en el tracto digestivo. Lo más notable de los resultados obtenidos por Dragstedt y Luckardt, es que a las pocas semanas de seguir este tratamiento los animales se reponen, y que, una vez repuestos, se conservan en buen estado aunque luego se interrumpan las medidas dietéticas supradichas. Naturalmente, esto indica que en el curso del tratamiento han ocurrido compensaciones funcionales. Por último, es interesante señalar el hecho de aparecer a veces manifestaciones clínicas de tetania (signos de Chvostek, de Trousseau, etc.) en algunos sujetos normales cuando fuerzan y aceleran los movimientos respiratorios (Grant y Goldman y Freudenberg). Se ha tratado de explicar este hecho admitiendo que, al aumentar la ventilación pulmonar, y al disminuir, por consiguiente, la tensión del $CO_2$ en la sangre, aumenta la alcalinidad de los plasmas, determinándose un estado de alcalosis; a consecuencia de esto se rompe el equilibrio cálcico de la sangre, disminuyendo el calcio de los plasmas, especialmente el Ca-ionizado. Los fenómenos de tetania provocados por hiperventilación pulmonar aparecen a los diez-treinta minutos, y, según Foerster, en el 55 por 100 de los epilépticos se logra provocar una crisis comicial durante la hiperventilación voluntaria, a causa del incremento que experimenta la excitabilidad del sistema nervioso, como resultado de un estado de alcalosis. Recientemente afirma Tezner que la tetania provocada por hiperventilación pulmonar es debida a un estado de alcalosis.

La opinión de Carlson y Jacobson, quienes relacionan la tetania con alteraciones hepáticas, atribuyéndola a una intoxicación amoniacal; así como la hipótesis de Frouin, quien atribuye la tetania a una intoxicación por el ácido carbámico, no cuentan en su apoyo con argumentos sólidos. Morel observó un estado de acidosis en perros paratireoprivos; Koch vió aparecer β-imidazoletilamina en la orina de los animales, y Hirsch observó disminución del límite de asimilación para los hidratos de carbono.

---

## Síndromes hipofisarios

Recuérdese que en la hipófisis se distinguen las siguientes partes: 1. Lóbulo anterior o prehipófisis (LA), reniforme, derivado del epitelio de la cavidad faríngea primitiva, constituído por acúmulos celulares integrados por las células principales o cromófobas, cuyo citoplasma no se tiñe por las substancias colorantes; y células cromófilas, de las que unas se tiñen por los colorantes

ácidos (c. eosinófilas), y otras, por las substancias básicas (células basófilas). En la luz de los tubos glanduloides, y también en las cavidades quísticas del lóbulo anterior, se encuentra una substancia coloide, considerada como un producto de secreción glandular; asimismo, se consideran como productos de secreción las granulaciones protoplasmáticas tingibles de las células cromófilas. 2. Lóbulo posterior o neurohipófisis, separado del lób. anterior por una estrecha hendidura, resto de la primitiva cavidad hipofisaria (CR); este lóbulo, derivado del tercer ventrículo cerebral, está formado por neuroglia y tejido conjuntivo. 3. El lóbulo medio o pars intermedia, formado por un pequeño acúmulo de células, situado entre los lóbulos anterior y posterior, y que forma, juntamente con el lóbulo posterior, una unidad fisiológica. 4. Pars tuberalis, que se extiende hacia arriba a lo largo del tallo del infundíbulo y que se relaciona con el lóbulo posterior.

Acerca del producto de secreción de la hipófisis y de las vías de reabsorción del mismo, véase lo que se dijo en la parte general. Aquí nos limitaremos a señalar los resultados logrados por Janossy y Horvath en el hombre, confirmados por otros autores. En tanto el líquido cerebro-espinal obtenido por punción suboccipital, en el confluente bulbocerebeloso, hace contraer la musculatura uterina de la rata, el líquido obtenido por punción lumbar no tiene acción alguna, o ésta es casi nula. De tales resultados se desprende que los productos hipofisarios se reabsorben a nivel de los linfáticos y vénulas de la médula.

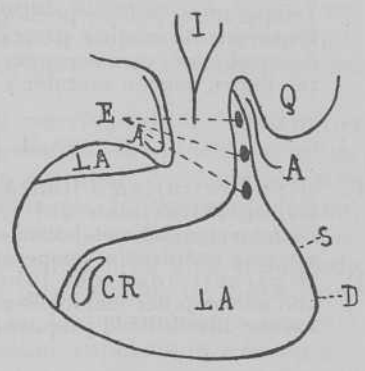



Fig. 81

Esquema de la hipófisis, según Erdheim LA, lóbulo anterior; entre LA-LA se encuentra el lóbulo posterior.—Ch, quiste de Rathke.—I, Infundíbulo.—E, acúmulos de epitelio plano.—Q, Quiasma.—D, dura.—S, diafragma de la silla.—A, aracnoides.

Evans y sus colaboradores demostraron por vez primera la intervención de la hipófisis anterior en la esfera genital, y los recientes trabajos de Zondek y Aschheim han conducido a estos autores a sentar que la increción del lóbulo anterior hipofisario representa el verdadero «motor de las glándulas sexuales», el hormón sexual general no específico del sexo. Efectivamente, las inyecciones de extractos ántero-pituitarios aceleran la madurez sexual en animales jóvenes (ratas y ratones), y en animales viejos determinan la reaparición del estro; en cambio, la extirpación de la hipófisis en el período prepuberal impide o retarda el desarrollo del aparato genital. La substancia activa de lóbulo anterior, que los autores pudieron retirar de la orina de mujeres preñadas, es soluble en agua, insoluble en éter y cloroformo, dializable y termosensible. La valoración de la increción se practica determinando la cantidad de substancia precisa para que se produzcan las características modificaciones del ovario en ratones hembras infantiles de 6 a 8 gr. de peso, 100 horas después del comienzo de la administración del preparado repartido en seis dosis. La cantidad de hormón precisa para obtener el efecto indicado representa la unidad-ratón, U-R. La rata es más sensible que el ratón, de tal manera que la U-ratón equivale a cinco unidades-rata. Las modificaciones ováricas despertadas por la administración del hormón ántero-hipofisario en ratones infantiles, consisten en rápido crecimiento de los folículos, maduración ovular con ruptura de los folículos y formación de cuerpos lúteos.

Zondek y Aschheim consideran la presencia del hormón antepituitario en la orina como signo de embarazo, hasta el punto de que puede recurrirse a esta demostración para el diagnóstico de la preñez. Wermbter y Schulze, de 51 embarazadas, encontraron reacción positiva en 50, y ya se demuestra la presencia de hormón pituitario en la orina entre la quinta y sexta semanas de embarazo. La aparición de ántero-increción pituitaria en la orina se debe, sin duda, al hecho de que en la mujer grávida se produce un aumento de secreción del lóbulo anterior de la hipófisis. Según Stricker y Grueter, la increción hipofisaria anterior tiene una acción estimulante sobre la secreción láctea.

En el cuadro siguiente, tomado de Englebach, están sistematizados los diferentes síndromes lobares hipofisarios:

### I. Lóbulo anterior

A. Hipopituitarismo, en la época preadolescente.—Infantilismo tipo Lorain-Levi. Caracteres sexuales infantiles y ausencia de caracteres sexuales secundarios; deficiencia o retraso mental; temperatura subnormal; presión vascular normal o descendida; pulso lento.
Hipopituitarismo sobrevenido en la postadolescencia.—Genitales normales y presencia de caracteres sexuales secundarios; en la mujer, amenorrea, dismenorrea y metrorragias; mentalidad media; temperatura, pulso y presión sanguínea, como en el caso anterior.

B. Hiperpituitarismo preadolescente.—Gigantismo. Organos genitales bien desarrollados y caracteres sexuales secundarios. Apatía mental. Temperatura, pulso y presión vascular, normales.
Hiperpituitarismo postadolescente.—Acromegalia. Genitales bien desarrollados; caracteres sexuales secundarios, presentes; instabilidad mental. Pulso, tensión vascular y temperatura, normales.

### II. Lóbulo posterior

C. Hipopituitarismo limitado a la zona intermedia (?).—Poliuria.
Hipopituitarismo del lóbulo nervioso.—Obesidad hipofisaria. Disminución del metabolismo basal; aumento de la tolerancia para el azúcar; apatía y soñolencia; temperatura subnormal; pulso lento.

D. Hiperactividad del lóbulo posterior.—Glucosuria hipofisaria, con aumento del metabolismo basal y disminución de la tolerancia para el azúcar. Instabilidad psíquica. Pulso frecuente; temperatura normal.

### III. Trastornos de origen bilobar

E. Hipopituitarismo total.—Distrofia adipo-genital tipo Fröhlich, con o sin poliuria.

F. Hiperpituitarismo bilobar.—Gigantismo o acromegalia con aumento del metabolismo y disminución de la tolerancia para el azúcar. Ausencia de obesidad.

G. Heteroactividad.
a) Hiperpituitarismo anterior e hipopituitarismo posterior.—Gigantismo o acromegalia con poliuria.
b) Hipoactividad del lóbulo anterior e hiperfuncionamiento posterior.—Aplasia genital, nanismo, amenorrea, etc., con glucosuria hipofisaria, aumento del metabolismo y disminución de la tolerancia para el azúcar.

También se han relacionado con disturbios hipofisarios otros trastornos distintos de los enumerados hasta ahora. Entre las formas de hipopituitarismo anterior se han catalogado algunos casos de obesidad dolorosa, y en parte, la arterioesclerosis. Algunas formas de hipertensión arterial con bradicardia se han incluído en el cuadro del hiperpituitarismo posterior; en cambio, estarían en relación con un estado hipofuncional de la zona infundibular ciertos casos de oliguria y algunas formas de hipotensión arterial con taquicardia. Rénon y Delille han descrito un cuadro de insuficiencia hipofisaria traducido por hipotensión, taquicardia, instabilidad del pulso, insomnio, anorexia, exageración de la secreción sudoral, etc.

La acromegalia y el gigantismo o macrosomia se consideran como expresión de un estado hiperfuncional del lóbulo anterior de la hipófisis, del lóbulo epitelial; en cambio, la hipofunción del mismo se traduce por una forma especial de nanismo o microsomia. Las alteraciones secretoras del lóbulo posterior, conocido tam-

bién con los nombres de zona infundibular o lóbulo nervioso, al que está adherido la pars intermedia (formada por elementos celulares dispuestos en folículos), se pueden catalogar provisionalmente en los grupos siguientes. 1. Hipopituitarismo limitado a la zona intermedia, que se traduce por el cuadro de la diabetes insípida. 2. Hipopituitarismo posterior, cuya expresión clínica es la obesidad hipofisaria; y 3. Hiperpituitarismo del lóbulo nervioso, que se revela por especiales disturbios nutritivos, sobre todo, por aumento del metabolismo basal y glucosuria. Según Englebach, el síndrome adiposo-genital corresponde a una forma de hipopituitarismo bilobar; pero, además, hay que tener en cuenta que en la práctica se dan casos de asociación de síndromes reveladores de estados funcionales opuestos de ambos lóbulos hipofisarios, v. gr., casos de acromegalia con adiposidad hipofisaria (hiperpituitarismo anterior + hipopituitarismo posterior) y de gigantismo combinado con distrofia adiposo-genital (Cushing).

Al paso que la extirpación del lóbulo nervioso de la hipófisis es compatible con la vida de los animales operados, la ablación total de la glándula, o sólo la supresión del lóbulo epitelial, produce el cuadro de la caquexia hipofisaria (soñolencia, hipotermia, disnea, fenómenos convulsivos) y conduce a la postre a la muerte del animal. Por lo tanto, debe concluirse, en oposición a la idea defendida por Van Rynberk y otros, que la glándula pituitaria es un órgano indispensable para la conservación de la vida. Los animales a los que no se extirpa la totalidad del lóbulo epitelial superviven a la operación (Paulesco), y también se logra prolongar la vida si se practica la trasplantación de la glándula extirpada en totalidad (Cushing). En animales jóvenes a los que se practica la extirpación parcial del lóbulo anterior, se produce notable retardo en el desarrollo corporal, coincidiendo con hipoplasia del aparato genital y acúmulo de grasa en el tejido celular subcutáneo y visceral (Aschner).

El producto elaborado por el lóbulo posterior de la hipófisis se vertería en el 3.er ventrículo (Schaefer), pero esta opinión no ha podido ser demostrada por Wassing en época más reciente. Además, parece ser que, del lóbulo posterior, sólo la «parte intermedia» o lóbulo paranervioso juega un papel en la correlación química de las funciones del organismo. La secreción del lóbulo anterior se vierte directamente en la sangre, y en parte, en la cavidad del tercer ventrículo, a través del lóbulo posterior y del tallo hipofisario. La zona nerviosa propiamente dicha, constituída fundamentalmente por neuroglia, no parece tener intervención activa en el sentido dicho, por más que no parezca dudoso, según pretende Achúcarro, que la neuroglia posea una función incretora.

La **acromegalia** está en relación con un estado hiperfuncional del lóbulo anterior de la hipófisis (Benda, Tamburini). Caracterízase la acromegalia por aumento de volumen de las porciones distales de los miembros (manos y pies), de la mandíbula inferior, de la nariz, etc., y, en ocasiones, por aumento de volumen de las vísceras. Esta esplacnomegalia, que puede hacerse extensiva a diferentes órganos, tales como la lengua, el bazo, hígado, corazón, pulmones y riñón, pero que siempre respeta los órganos genitales y el cerebro, se explica también suponiendo que los hormones segregados en exceso por el lóbulo epitelial de la hipófisis activan el crecimiento de los te-

jidos viscerales, de la misma manera que activan el desarrollo de los huesos. Desde el punto de vista anatómico, el aumento de volumen, tanto del tegumento cutáneo y mucoso como de las vísceras, está en relación con un estado hipertrófico o hiperplástico de los propios elementos parenquimatosos, y además, particularmente en los períodos avanzados, con hiperplasia del tejido conjuntivo. En los huesos se observa hipertrofia de los segmentos distales de los miembros, y en períodos avanzados de la dolencia, rarefacción del tejido óseo. También en los huesos del cráneo se observa espesamiento difuso e irregular y aumento de las cavidades neumáticas del cráneo y de los senos maxilar y frontal.

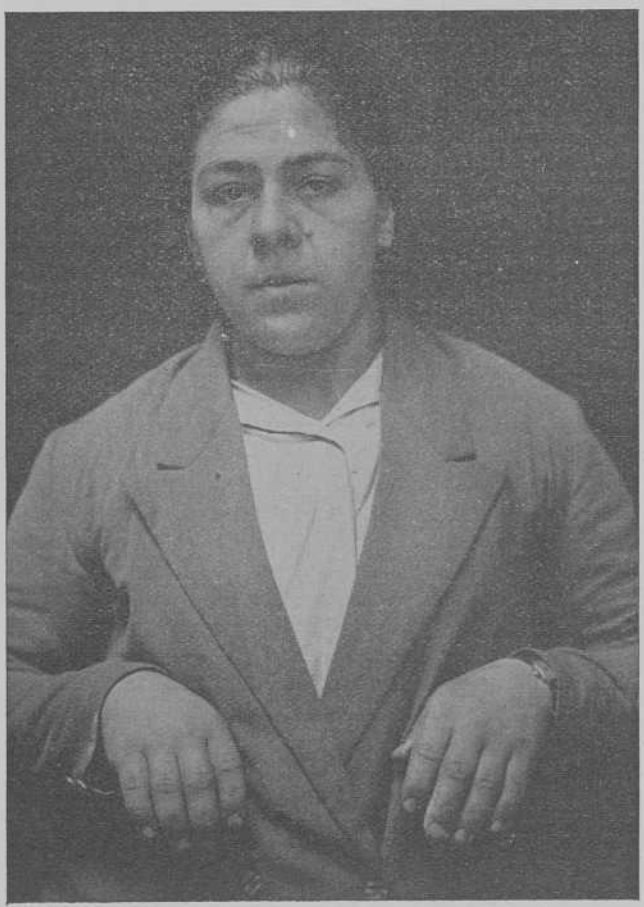


Fig. 82

Acromegalia con síntomas de tumor cerebral.

Es muy interesante señalar el hecho de que en el curso del embarazo se produce hipertrofia de la hipófisis, y que, en algunos casos, hasta se observan manifestaciones acromegálicas transitorias, consistentes en desarrollo exagerado de pies y manos, de las mandíbulas y de la nariz, pudiendo presentarse incluso hemianopsia bitemporal (Meyer). Estas manifestaciones ceden en el puerperio.

En la mayoría de los casos de acromegalia se descubren en la autopsia neoformaciones adenomatosas o adenocarcinomatosas de la glándula, es decir, formaciones tumorales que conservan el carácter secretor propio del tejido epitelial normal. La cuestión de si existen tumores hipofisarios sin acromegalia, ha sido resuelta en sentido afir-

mativo; pero estos casos se explican satisfactoriamente si se considera que no hay razón alguna para que se observe el cuadro acromegálico cuando existen neoformaciones de carácter destructivo, v. gr., endoteliomas y sarcomas, que no poseen actividad secretora. Sin embargo, según Nagoya, solamente producirían acromegalia los adenomas hipofisarios constituidos por células con granos eosinófilos. Nagoya funda su opinión en el examen de un caso de adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis desprovisto de elementos eosinófilos, sin que el sujeto presentase ningún síntoma acromegálico. De otra parte, la mejoría de las manifestaciones acromegálicas observada por cirujanos (Hochenegg y otros) después de realizar intervenciones sobre la hipófisis, habla, desde luego, en favor de la génesis hiperhipofisógena de la enfermedad.

La existencia de casos de acromegalia sin tumores secretores de la hipófisis, de los que se han descrito varias observaciones, se explican admitiendo que se trata de un estado de hiperfuncionamiento simple del lóbulo epitelial, o bien de la proliferación de restos embrionarios distópicos.

Según el concepto expuesto por Nagoya y admitido también por Martius, la acromegalia estaría en relación con la existencia de formaciones adenomatosas de la hipófisis constituídas por células eosinófilas (el lóbulo epitelial normal está formado por elementos acidófilos, basófilos y cromófobos), células que serían las únicas dotadas de poder secretor. Se deduce de lo expuesto que la secreción interna del lóbulo anterior de la hipófisis desempeña un papel importantísimo en la regulación de los fenómenos de crecimiento del esqueleto. A. Exner obtuvo aumento de crecimiento en los animales (ratas) a los que había implantado tejido hipofisario; pero, en cambio, Biedl, Schaefer y otros, no han obtenido resultado alguno en sus experimentos de hiperhipofisación experimental mediante trasplantación de tejido glandular. La inyección de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis hace descender la presión sanguínea (Hamburger y Falta), pero, por ahora, no se han logrado provocar fenómenos ostensibles de hiperhipofisismo.

Al hablar de las diferentes formas de glucosuria ya se indicó la acción glucosúrica del extracto de hipófisis (en el conejo), y se ha señalado también la frecuente coexistencia de acromegalia y glucosuria. Acerca de la génesis de la glucosuria, que se presenta en el 40 por 100 próximamente de acromegálicos, se ha sostenido que es de origen tiroideo (Lorand) o pancreático (Pineles), o que está relacionada con la irritación despertada por el tumor hipofisario sobre un centro nervioso regulador del metabolismo del azúcar (Loeb). Sea lo que fuere, lo que sí parece cuestionable es que la glucosuria hipofisaria esté en relación directa con lesiones de la hipófisis.

En numerosos casos de acromegalia se puede demostrar ensanchamiento de la silla turca, agrandamiento que está seguramente en relación con la existencia de tumores hipofisarios. Esta ampliación de la silla turca ya puede demostrarse en vida mediante el examen radioscópico. Aparte otros síntomas, cuyo estudio corresponde a los Tratados de Patología médica, aquí debemos señalar especialmente la hemianopsia bitemporal, relacionada con la compresión del quiasma por el tumor hipofisario. Acerca de los síntomas de hipertensión craneal que con frecuencia se observan en la acromegalia, consultará el lector el capítulo correspondiente de este libro.

Las relaciones entre la acromegalia y el **gigantismo** o **macrosomia** han sido señaladas por diferentes autores (Massalongo, Bris-

saud). Según Brissaud, la acromegalia sería el gigantismo del individuo ya desarrollado, del adulto, y el gigantismo representaría la acromegalia del adolescente, es decir, del sujeto en el que no se han soldado todavía los cartílagos epifisarios. Los casos de gigantismo acromegálico (Brissaud y Meige), es decir, de asociación de manifestaciones acromegálicas y de macrosomia, deben de interpretarse, según esto, como expresión de un proceso patológico que comienza en el período del crecimiento y que continúa en la fase en que el organismo ha alcanzado su completo desarrollo. Sin embargo, en contra de la opinión según la cual se considera el gigantismo como la acromegalia del individuo joven, depone el hecho de existir una forma de acromegalia temprana que aparece en los jóvenes, sin que haya al mismo tiempo macrosomia. En el **gigantismo infantil** (Launnois y Roy), caracterizado especialmente por alargamiento exagerado de los miembros inferiores, el individuo conserva los caracteres somáticos y psíquicos de la edad infantil. Otras formas de gigantismo están relacionadas probablemente con alteraciones de otras glándulas vasculares-sanguíneas.

No es fácil explicar ciertos casos de acromegalia parcial en vista de alteraciones incretoras. A los pocos casos consignados en la literatura, debo añadir uno de mi observación. Un sujeto de diecisiete años nota, de cuatro años acá, un aumento notorio en la longitud y en el grosor del miembro inferior izquierdo, y el examen clínico demuestra megalomelia crural (muslo, pierna y pié) y ligero aumento de la mitad correspondiente de la cara, sin ningún otro hallazgo. Para explicar estos casos de acromegalia o gigantismo parcial debemos invocar la existencia de trastornos tróficos de origen neural.

Como la extirpación del lóbulo anterior de la hipófisis en los animales produce un efecto inhibidor sobre el desarrollo, coerciendo especialmente el crecimiento del sistema óseo; y como, de otra parte, se observan síntomas de tumores hipofisarios en algunos casos de **nanosomia** humana, de ahí que se hayan referido ciertas formas de nanismo a un déficit funcional del lóbulo epitelial. Casos de nanismo con tumor hipofisario han sido descritos por Bychowski (quiste de la hipófisis), Benda (teratoma hipofisario) y Uhthoff. En el caso de este último autor se trataba de un enano con hemianopsia bitemporal. Por lo demás, no es infrecuente que en esta forma de nanismo hipofisario se encuentren otros síntomas de insuficiencia hipofisaria, tales como hipoplasia genital y obesidad; o fenómenos clínicos de tumores de la hipófisis, p. ej., ensanchamiento de la silla turca o hemianopsia bitemporal, como en el caso de Uhthoff. También entra en este grupo el **infantilismo hipopituitario** tipo Lorain-Levi, caracterizado por ausencia de caracteres sexuales secundarios, presencia de caracteres primarios de tipo infantil y déficit o retardo mental, a cuyos síntomas fundamentales pueden asociarse otros síntomas de orden hipofisario, tales como diabetes insípida, obesidad hipofisaria, etc. La beneficiosa influencia de la opoterapia hipofisaria en algunos de estos casos (empleando extracto de lóbulo anterior), constituye una prueba más del origen hipofisario de estas formas de nanosomia. Los experimentos de B. Robertson con la «tethelina», un extracto de lóbulo anterior de hipófisis, prueban la favorable influen-

cia de este producto para combatir ciertos trastornos del crecimiento.

En rigor, la microsomia no puede considerarse como el cuadro antípoda de la acromegalia. Según Brugsch, hemos de considerar como contraimagen de la acromegalia un cuadro descrito por él como **acromicria** o distrofia ósteo-genital, en una enferma que, aparte la reducción de los segmentos distales, presentaba amenorrea. El autor cree ligado este estado a una insuficiencia del lóbulo hipofisario anterior.

La extirpación parcial de la hipófisis a los animales provoca acúmulo de grasa e hipoplasia de las glándulas generadoras y del tracto genital (Cushing, Biedl, Ascoli y Legnani). En la **distrofia adiposo-genital** tipo Fröhlich se trataría de un estado de insuficiencia bilobar de la hipófisis; el estado de insuficiencia se debe en ocasiones a la existencia de tumores destructivos de la glándula o a producciones tumorales de la base del encéfalo, que obran comprimiendo el tejido glandular; la compresión del pedículo pituitario por tumores, así como el aumento de la presión intracraneal, que actúa determinando éstasis del líquido céfalo-raquídeo, pueden también ser causa del síndrome de Fröhlich, por la razón de que disminuye el aflujo de hormones al tercer ventrículo (?). Parece bien establecido en la actualidad que el cuadro adiposo-genital tipo Fröhlich está relacionado con alteraciones hipofisarias, y probablemente con un déficit funcional de toda la glándula, y no con alteraciones de un centro trófico localizado en la región del infundíbulo, que sería comprimido por el tumor glandular o por tumoraciones de la base del encéfalo desarrolladas en las proximidades de la hipófisis (Erdheim). Como los tumores que asientan en esta región son capaces de comprimir la hipófisis, y como, de otra parte, se han descrito casos de distrofia adiposogenital con lesiones microscópicas de la glándula, sin que pudiera invocarse, por lo tanto, la existencia de fenómenos compresivos sobre el supuesto centro trófico infundibular, de ahí que la generalidad de los autores se inclinen a mirar el síndrome de Fröhlich como expresión de alteraciones glandulares de carácter hipofuncional.

En la obesidad de origen hipofisario el acúmulo de grasa se localiza preferentemente en determinadas regiones (mamas, vientre, región suprapúbica, caderas); pero aparte esta repartición peculiar de las reservas grasientas, se comprueba la existencia de modificaciones por parte de los órganos genitales. Si la enfermedad se desarrolla antes de la época de la pubertad, persisten los caracteres de tipo infantil; y si se desarrolla en la edad madura, sobreviene atrofia del aparato genital y regresión de los caracteres sexuales secundarios; en armonía con esto, sobreviene amenorrea en la mujer, e impotencia en el hombre. En algunos enfermos se descubren además síntomas focales de lesión hipofisaria (hemianopsia bitemporal), y, en la imagen radioscópica, agrandamiento de la silla turca. También en los animales la extirpación parcial de la hipófisis determina acúmulo de grasa e hipoplasia de las glándulas genitales y del tracto genital (Cushing, Biedl, Ascoli y Legnani).

En la actualidad tiende a admitirse la existencia de dos tipos de distrofia

adiposo-genital: uno, relacionado con alteraciones hipofisarias, coincidiendo o no con síntomas de hipertensión cerebral (tumores hipofisarios); y otro, atribuído a lesiones de ciertos territorios nerviosos del cerebro intermedio o a una inhibición del desarrollo de estos territorios neurales. Este segundo tipo de distrofia adiposo-genital, que corresponde a la llamada **enfermedad de Biedl**, se caracteriza por hipoplasia genital, obesidad, oligofrenia y estigmas degenerativos, a veces múltiples, tales como polidactilia, atresia ani, deformaciones craneales, retinitis pigmentaria, etcétera. También Aschner admite que la distrofia adipo-genital está relacionada con alteraciones de un centro nervioso metabólico situado en el suelo del ventrículo tercio.

La inyección de extracto de lóbulo posterior de la hipófisis determina hipertonia vascular, disminuye la tolerancia para el azúcar, provoca glucosuria y posee acción excitadora sobre las células musculares de la vejiga (Blair-Bell), del útero (Dale) y del estómago (Houssay). Otro de los efectos constantes de las inyecciones de extracto hipofisario es la acción diurética, a veces extremadamente intensa, que está relacionada con la vaso-dilatación de los vasos renales (Magnus y Schaefer) y con un estímulo de las mismas células secretoras del riñón. No obstante, en la actualidad se considera por algunos (Marañón) que el extracto hipofisario, lejos de desplegar efectos diuréticos, conforme pretendía Schaefer, determina una acción oligúrica marcada sobre el organismo sano y en los enfermos de diabetes insípida, hecho este último conocido hace ya tiempo y del que se saca partido en Terapéutica para refrenar la diuresis. Todavía continúa admitiéndose por muchos, de acuerdo en esto con Schaefer, que los efectos del extracto hipofisario sobre la diuresis corresponden a los increta de la porción intermedia de la hipófisis.

Fig. 83

Agrandamiento de la silla en un caso de distrofia adipogenital con síntomas de hipertensión cerebral.

Aún no está resuelto el problema relativo a la acción del extracto hipofisario sobre la diuresis. Se venía admitiendo que el extracto de hipófisis desplegaba efectos diuréticos; pero, de otra parte, está bien probado que la inyección de pituitrina a enfermos con diabetes insípida disminuye considerablemente la diuresis. La acción oligúrica del extracto hipofisario se pondría mucho mejor de relieve en el conejo cuando se provoca aumento de la diuresis, introduciendo agua por vía digestiva o suero fisiológico por vía subcutánea (Marañón). Recientemente han estudiado este asunto Houssay, Galán y Negrete, y los resultados obtenidos pueden reasumirse así: La cantidad de orina recogida en 24 horas disminuye en los conejos inyectados intravenosa- o subcutáneamente con extracto de hipófisis; en cambio, en los perros pueden observarse efectos poliúrico u oligúrico. 2. En conejos y perros sometidos a un régimen hídrico constante (100 c. c. de agua los primeros, y 500 los segundos, introducidos con la sonda gástrica), la cantidad de orina segregada en 24 horas permanece sensiblemente constante. 3. La acción de los extractos hipofisarios sobre la diuresis normal, recogiendo la orina a intervalos regulares de una a dos horas, es marcadamente

depresora en el conejo, y esta acción oligúrica se observa también en animales con diuresis provocada por ingestión de agua o por inyección venosa de suero salino; en el perro se produce también acción oligúrica intensa cuando se administra agua por vía gástrica, pero, en cambio, se provoca aumento de la diuresis en los animales normales y en los inyectados endovenosamente con solución salina.

Se ha pretendido que en la **diabetes insípida esencial** —caracterizada fundamentalmente por poliuria primaria sin glucosuria— se trataba de un estado hiperfuncional del lóbulo posterior de la hipófisis, y precisamente de la pars intermedia; pero los datos publicados recientemente tienden a modificar el concepto primitivo, en el sentido de que la diabetes insípida estaría en relación con un estado de insuficiencia hipofisaria. Esta concepción se basa en la existencia de diabetes insípida en sujetos en los cuales estaba destruída la zona paranerviosa de la hipófisis (Simmonds), y además, en el hecho de que la administración de extracto hipofisario a individuos afectos de diabetes insípida disminuye de manera ostensible la cantidad de orina. Aunque no hay duda alguna acerca de la intervención de los trastornos hipofisarios en la génesis de muchos casos de diabetes insípida, no sabemos todavía de manera positiva a qué carta quedarnos en lo tocante a si se trata de trastornos ligados exclusivamente a la insuficiencia funcional de la zona intermedia, o de un estado hipofuncional de los lóbulos medio y posterior de la hipófisis. Las conclusiones a que llegó Hann acerca de este punto, pueden reasumirse diciendo que la destrucción del lóbulo posterior conduce a la diabetes sólo si queda intacto el lóbulo anterior, y que no se desarrolla la diabetes si se destruyen simultáneamente ambos lóbulos. En tanto la secreción del lóbulo anterior tiene acción diurética, la secreción del lóbulo posterior ejerce acción inhibidora sobre la función renal, de tal manera que, según Hann, la diabetes insípida aparece cuando, anulada la acción inhibidora de la secreción del lóbulo posterior, persiste la acción excitadora, diurética, del lóbulo anterior.

Debemos mencionar, por último, la **caquexia hipofisaria** (Simmonds), relacionada con una cirrosis atrófica o con otros procesos destructivos del lóbulo anterior de la hipófisis, y que parece corresponder a la caquexia experimental que sobreviene después de la extirpación del lóbulo anterior a los animales. El cuadro clínico se caracteriza por trastornos tróficos de la piel y de los pelos (cabellos secos, quebradizos y canosos; caída del pelo de las axilas y pubis; piel seca y arrugada), caída de los dientes, astenia y aspecto senil de los enfermos, que sucumben a los progresos de la caquexia. Este cuadro de la caquexia hipofisaria tiene, según veremos, gran analogía con el cuadro de la insuficiencia pluriglandular del adulto descrita por Claude y Sourdel.

En la diabetes insípida el riñón habría perdido la propiedad de concentrar la orina (Meyer). Recuérdese que, según las ideas modernas acerca del funcionamiento renal, se admiten en el riñón tres segmentos funcionalmente diferentes: el aparato glomerular, a cuyo nivel pasan agua y algunos cristaloides; el aparato secretor específico, representado por los tubos contorneados; y el aparato reabsorbente, formado por los tubos de Henle, a cuyo

nivel la orina se concentra, por pasar agua de la luz de los conductos a la sangre. La secreción interna de la parte intermedia de la hipófisis actúa sobre el riñón regulando la función del aparato reabsorbente, de tal manera que la falta o el déficit de aquel estímulo químico produciría una forma especial de poliuria, caracterizada por la emisión de grandes cantidades de orina muy diluída, a causa de la pérdida de la capacidad concentradora del riñón.

No se compagina bien el hecho de la acción diurética del extracto hipofisario sobre el organismo sano, con el hecho inverso de la disminución de la diuresis en el sujeto afecto de diabetes insípida. Acerca de este punto, recuérdese lo dicho anteriormente. Según Camus y Roussy, la diabetes hipofisaria estaría relacionada con la irritación de un centro diurético localizado en la región opto-peduncular, centro que sería irritado por los tumores de la glándula. De otra parte, Aschner sostiene que la distrofia adiposo-genital no está en relación con alteraciones de la hipófisis, sino con lesiones de un centro nervioso metabólico situado en el suelo del tercer ventrículo, puesto que puede provocarse el cuadro distrófico-genital en patos a los que se lesiona la región del tuber cinereum y de los tálamos ópticos (Aschner y Probst).

---

## Estados patológicos en relación con alteraciones de las glándulas sexuales

Desde el doble punto de vista morfológico y funcional se distingue en el testículo la glándula seminal formadora de espermios, que está representada por los tubos seminíferos; y la glándula intersticial, constituida por acúmulos de células epiteliales dispuestos entre los tubos seminales (células intersticiales de Leydig). La atrofia de los tubos seminíferos consecutiva a la ligadura del canal deferente, es causa de infecundidad en los animales operados; pero como en estos casos no padecen los elementos intersticiales del testículo, de ahí que se conserven los caracteres sexuales secundarios, la líbido y hasta la capacidad para realizar la cópula (Ancel y Bouin). Se obtiene un resultado análogo cuando se procede a la irradiación del testículo con los rayos X, que destruye solamente los elementos seminales, respetando las células de Leydig (Tandler y Grosz). Recuérdese que el desarrollo de las glándulas generadoras y del aparato sexual accesorio, así como el desarrollo de los caracteres somáticos y psíquicos secundarios, está en estrecha relación con el funcionamiento de la glándula intersticial. Las células intersticiales del ovario, que se encuentran diseminadas en el estroma del órgano, corresponden a la glándula intersticial masculina. En cuanto a la función secretora del cuerpo amarillo, considerado como glándula endocrina, véase el capítulo relativo a la Patología del aparato genital femenino.

Steinach designa las gonadas como «glándulas de la pubertad». La implantación de gonadas femeninas a machos castrados, va seguida de la aparición de caracteres somáticos y psíquicos femeni-

nos; y viceversa, la implantación de tejido testicular a hembras castradas conduce a la aparición de caracteres sexuales masculinos. Según Steinach, los hormones segregados por las gonadas actúan como activadores de los caracteres sexuales homólogos, y como inhibidores de los caracteres héterosexuales.

Los caracteres sexuales pueden incluirse en los dos grupos siguientes (Schulze y Poll):

1. Caracteres esenciales, s. germinales. Están representados por las glándulas genitales o gonadas.

2. Caracteres accidentales:

a) Caracteres genitales subsidiarios.
   Internos: representados por las vías de conducción y por las glándulas sexuales accesorias.
   Externos: representados por las disposiciones anatómicas y fisiológicas relacionadas con la cópula y la cría de la descendencia.

b) Caracteres extragenitales.
   Internos: conformación de la laringe y caracteres de la voz; cualidades psíquicas, etc.
   Externos: órganos de ataque, coloración, conformación general del cuerpo, caracteres ornamentales.

Entre las manifestaciones del hipergenitalismo se incluyen los casos de **pubertad precoz.** En la pubertad precoz viril se trata de un desarrollo temprano de los caracteres sexuales masculinos. Los sujetos presentan ya a los pocos años del nacimiento caracteres sexuales secundarios bien manifiestos (barba, pubis poblado, mutación de la voz), desarrollo precoz de los órganos genitales (pene, testículos) y, en relación a la edad, crecimiento exagerado del cuerpo; la erección y la eyaculación son ya posibles en estas edades tempranas. Parece tratarse en algunos de estos casos de un estado de hipergenitalismo secundario, en relación con disturbios de otras glándulas vasculares-sanguíneas, particularmente de la epífisis o de las cápsulas suprarrenales; pero en otras ocasiones se trata, sin duda, de hiperfuncionamiento primario de las glándulas sexuales.

Casos de pubertad precoz viril han sido publicados por Ploss, Neurath, Knöpfelmacher y otros. En parte de los casos de pubertad precoz se descubren tumores de las glándulas genitales, como en el caso de Sacchi, de un niño con un carcinoma alveolar del testículo izquierdo, cuya extirpación, realizada a la edad de nueve años y medio, fué seguida de la retrocesión gradual de los signos puberales. También publicó Askanazy otra observación análoga. En un caso de Adams se trataba de hipergenitalismo secundario relacionado con la existencia de un tumor suprarrenal.

En la pubertad precoz femenina la floración sexual tiene lugar en época temprana, a los dos años de la vida, o antes (!). La talla de los sujetos es superior a la que corresponde a su edad, y los caracteres sexuales se desarrollan precozmente (desarrollo de los genitales externos y de las mamas, aparición de pelo en el monte de Venus y en las axilas, aparición del flujo menstrual, coquetería), hasta el extremo de que la concepción puede realizarse en edad muy tem-

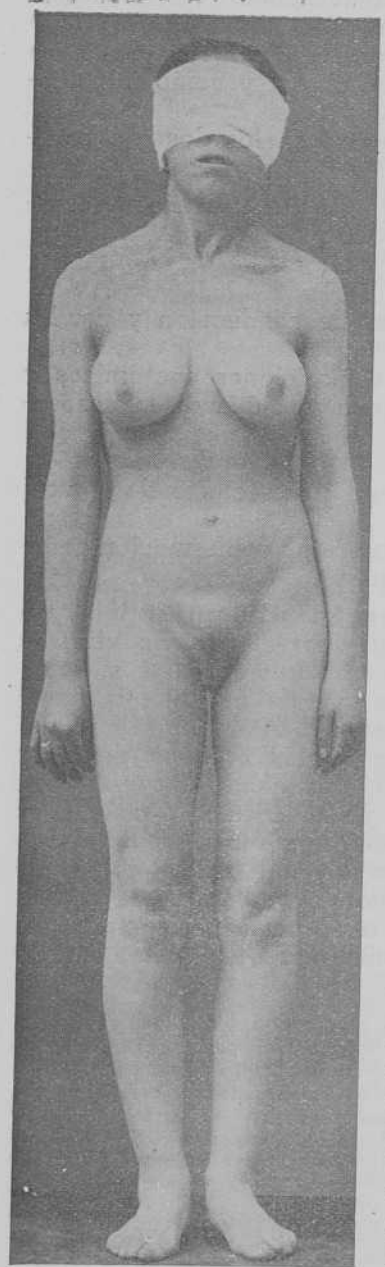


Fig. 84

Infantilismo genital parcial.

prana, v. gr., a los ocho años, como en el caso referido por Carus, relativo a una niña que comenzó a menstruar a los dos años del nacimiento. Verebély ha observado un caso de hipergenitalismo primario femenino, en el que se obtuvo la regresión de los caracteres puberales después de la extirpación del ovario izquierdo sarcomatoso.

Los efectos de la castración difieren según se practique en animales jóvenes o en animales llegados a completa madurez. En machos castrados tempranamente se detiene el desarrollo de los atributos de la masculinidad, se observa propensión al engordamiento y se produce crecimiento exagerado del cuerpo (Pirche, Brian); pero, según lo dicho en páginas anteriores, se comprende que la administración de substancia testicular o la implantación de tejido testicular, influirá en estos casos sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En el hombre, la castración realizada en época temprana (v. gr., por motivos de orden religioso, como en la secta de los «skopzen») da lugar al **eunuquismo**, que se traduce por tendencia a la obesidad, aumento de la talla —dependiente, sobre todo, del desarrollo excesivo de los miembros inferiores, en relación con el retardo que experimenta la osificación de los cartílagos epifisarios— y ausencia o defectuoso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, y por tanto, voz infantil, desarrollo exíguo del pene, de la próstata y de las vesículas seminales, axilas y pubis poco poblados, etc. También se observa persistencia del timo. No obstante, según se comprende, la castración realizada en época temprana, tanto en el hombre como en los animales, no conduce al tipo sexual opuesto, sino a la persistencia del tipo infantil del sexo correspondiente. En el sexo femenino, la castración practicada en edad temprana conduce al crecimiento exagerado y a la falta de desarrollo de los caracteres sexuales (falta de desarrollo de

las mamas, ausencia de menstruación, estrechez de la pelvis, aspecto masculino del cuerpo). Por tanto, en la mujer la castración precoz puede dar lugar a la aparición de caracteres secundarios hétero-sexuales.

En tanto se define como eunuquismo primitivo los trastornos ligados a lesiones primarias del aparato incretosexual (aplasia testicular congénita, sífilis de los testes, etc.), en cambio, el cuadro eunucoide relacionado con alteraciones de otros órganos se califica como eunuquismo secundario. Figuran en este grupo la distrofia adiposo-genital eunucoide, relacionada con lesiones de la hipófisis anterior; y el llamado infantilismo tipo Gandy, atribuído a lesiones tiroideas (?) sobrevenidas en la época puberal o más tardíamente. Descríbese también un tipo de eunuquismo de origen nervioso, en relación con lesiones de la región tuberal, a cuyo nivel existiría, según Richter, un centro regulador de la actividad de las gonadas.

En el **eunucoidismo temprano** o distrofia adiposo-genital —relacionado con una insuficiencia testicular espontánea, debida las más de las veces a lesiones inflamatorias destructivas de los testículos (sífilis, tuberculosis, tifoidea, orejones), sobrevenida antes de la época de la pubertad— se observa el cuadro clínico del eunuquismo. Se trata generalmente de individuos de estatura elevada, provistos de abundantes reservas grasientas acumuladas preferentemente en la región abdominal inferior, en las nalgas y en el pecho, y con caracteres sexuales secundarios borrosos, ausencia del líbido e impotencia. Sin embargo, en algunos casos los enfermos tienen erecciones, pero la esterilidad es la regla. Mucho más raro es el eunucoidismo femenino.

Cuando la castración se practica en individuos completamente desarrollados, entonces la talla ya no puede modificarse, y tampoco la laringe; pero, a semejanza de lo que ocurre en los eunucos, también aquí se produce acúmulo de grasa, que adopta la distribución peculiar señalada anteriormente. Al mismo tiempo se producen alteraciones regresivas del aparato genital (atrofia del pene) y de las glándulas accesorias (próstata); regresión de los caracteres sexuales ornamentales y modificaciones del estado psíquico (apatía, carácter egoísta). En la mujer, la castración tardía produce también tendencia a la obesidad en el 57,5 % de casos (Glaeveck) y retrocesión de los caracteres sexuales, traducida por atrofia de las mamas y del útero y por despoblación del monte de Venus. Por lo demás, recuérdese que en la menopausia hay tendencia al engordamiento, modificaciones del carácter y fenómenos nerviosos variados (palpitaciones, llamaradas de calor, etc.), relacionados probablemente con un estado de insuficiencia ovárica. Téngase presente asimismo que hay un climaterio masculino, que se manifiesta por ciertos caracteres somáticos y psíquicos, y del que se tratará en la sección dedicada a estudiar la Patología del aparato genital masculino.

La atrofia prostática que sobreviene después de la castración, ha conducido a los cirujanos a apelar a este recurso para combatir la hipertrofia de la próstata. La extirpación de los ovarios a los animales conduce a la atrofia del útero, pero ésta puede evitarse mediante la implantación de tejido ovárico (Ribbert, Rubinstein). También en una mujer castrada, la implantación de un ovario en la pared

abdominal provocó la aparición de hemorragias vaginales de carácter menstrual, acompañadas de hinchazón dolorosa del ovario implantado.

Afín del cuadro que se desarrolla después de la castración tardía, es el **eunucoidismo tardío,** que sobreviene en individuos ya maduros a consecuencia de enfermedades de las glándulas genitales. En estos eunucoides faltan, como es natural, las alteraciones del esqueleto, pero no dejan de presentarse nunca fenómenos atróficos por parte del aparato de la generación, retrocesión de los caracteres sexuales secundarios, tendencia al engrasamiento y modificaciones del carácter. No se han encontrado alteraciones características del cambio material.

También se incluye entre los síndromes hipogenitales, el cuadro descrito por Rummo y Ferranini con el nombre de **gerodermia génito-distrófica.** Desde el punto de vista morfológico, estos enfermos tienen el aspecto de viejos prematuros: rostro de aspecto senil; calvicie y canicie prematuras; piel lacia, sin elasticidad; desviación cifótica de la columna cérvico-dorsal. A esto hay que añadir que los miembros tienen un excesivo desarrollo longitudinal, y, por lo que respecta a los órganos genitales, se demuestra escaso desarrollo del pene, de los testículos y de la próstata, coincidiendo con impotencia completa, o por lo menos, con gran limitación de la potencia sexual. Casi siempre se trata de un síndrome congénito, y, de manera excepcional, de un síndrome adquirido antes de la época de la pubertad.

De acuerdo con lo dicho más arriba, se comprende que en los casos en que no se haya desarrollado la glándula generadora, pero sí la glándula intersticial, los individuos presentarán hábito viril y hasta potencia coeundi, pero serán estériles. Se observa esto en casos de criptorquidia inguinalis.

El **virilismo** o masculinismo se caracteriza por la aparición de caracteres masculinos en la mujer. Casos de esta índole, coexistiendo con tumores ováricos, han sido publicados por diferentes autores (Alberti, Duradona y otros).

A propósito del **hermafroditismo,** nos circunscribiremos a señalar los siguientes puntos:

1. Casos de hermafroditismo lateral —como los descritos por los zoólogos en algunas especies animales (lepidópteros), con ovario en un lado y testículo en el lado opuesto, y además, con caracteres secundarios bisexuales laterales— no se conocen en la especie humana. Algunos casos de desarrollo unilateral de la mama en la mujer, se han interpretado como formas rudimentarias de hermafroditismo lateral.

2. Casos de hermafroditismo verdadero puro, con glándulas germinativas activas pertenecientes a los dos sexos, no se conocen en el hombre. Se han publicado casos de hermafroditismo con «ovotestes», p. ej., el caso de Salén, de un individuo de 43 años con hábito femenino y en el cual la porción ovárica del ovoteste contenía vesículas de Graaf y óvulos, y la porción testicular, células intersticiales de Leydig y tubos seminíferos, pero sin espermatogonias ni espermatocitos. Obolonski ha referido el caso de un sujeto de 12 años con hábito femenino que tenía un ovario a la izquierda y teste a la derecha.

3. La mayoría de las observaciones recogidas en el hombre se refieren a casos de pseudohermafroditismo masculino o femenino. En el llamado pseudohermafroditismo secundario, el individuo posee glándulas y vías genitales de un sexo y caracteres sexuales secundarios del sexo opuesto. Se habla de pseudohermafroditismo interno cuando las vías sexuales internas presentan el carácter del sexo contrario a las glándulas genitales que posee el sujeto; y de pseudohermafroditismo externo cuando son las vías sexuales externas

las que contrastan con el carácter sexual primario. El pseudohermafroditismo se caracteriza por la coexistencia, en el mismo individuo, de las glándulas genitales correspondientes a un sexo y de caracteres sexuales del sexo opuesto. En muchos casos de hermafroditismo se encuentran tumores benignos o malignos de las glándulas genitales.

Tiene mucha menos importancia práctica el conocimiento de las alteraciones de otras glándulas (próstata, glándula de Luscka, etc.) Acerca de las secreciones internas de otros aparatos glandulares (riñón, páncreas), se tratará en las secciones respectivas de este Manual.

En lo tocante al problema del rejuvenecimiento, consúltese el capítulo dedicado al estudio de la Senescencia.

---

## Síndromes pluriglandulares

La correlación existente entre las diferentes glándulas que componen el sistema endocrino, es causa de que la alteración de una de ellas repercuta sobre otros aparatos incretores y hasta sobre la totalidad del sistema. La prueba de que existe semejante correlación funcional se tiene, entre otros, en el hecho de que la extirpación del tiroides a los animales produce aumento de volumen de la hipófisis (Hofmeister y Stieda); en armonía con esto, también se ha demostrado hipertrofia hipofisaria en el mixedema humano (Vassale, Pisenti y Viola, Ponfick).

Es precisamente a causa de esta correlación de las diferentes glándulas que integran el sistema endocrino, por lo que deben de considerarse en principio las enfermedades de las glándulas vasculares-sanguíneas como **síndromes pluriglandulares**, es decir, como estados patológicos dependientes de alteraciones de varias glándulas incretoras. Puede estatuirse como norma que no existen síndromes puros, pues aún en los que se consideran como típicos, existen siempre alteraciones funcionales más o menos profundas de otros órganos endocrinos. Sin embargo, cabe admitir que, al lado de estos síndromes pluriglandulares secundarios, en los cuales la lesión primaria de una glándula determina a la corta o a la larga alteraciones secundarias de otras glándulas, existen síndromes pluriglandulares primarios, entre los que figurarían los estados patológicos dependientes de la alteración simultánea de varios aparatos glandulares. Actualmente tiende a considerarse la insuficiencia pluriglandular como una enfermedad sistematizada de todo el sistema incretor, relacionada con la acción de venenos de uno u otro origen que atacan simultáneamente todas las glándulas incretoras; pero parece evidente que, al lado de esta forma de insuficiencia pluriglandular primaria, considerada por muchos como una enfermedad sistematizada, existen casos en los que, a consecuencia de lesiones

limitadas originariamente a una sola glándula, se producen secundariamente alteraciones de todas las glándulas endocrinas.

El síndrome pluriglandular se traduce en ocasiones por la asociación de tipos clínicos bien definidos, p. ej., síntomas basedowianos y addisonianos; pero en otros casos se trata de síndromes con manifestación predominante y con síntomas ligeros de otras alteraciones funcionales; o en fin, de cuadros patológicos que no realizan un tipo clínico perfectamente definido (Rol). Según la manera de asociarse los diversos factores que integran los síndromes pluriglandulares, pueden distinguirse los siguientes grupos:

Síndromes pluriglandulares disarmónicos, p. ej., asociación de mixedema y enfermedad de Basedow.

Síndromes de hiperfuncionamiento pluriglandular, por ejemplo, síntomas acromegálicos y basedowianos.

Síndromes pluriglandulares de «balencément», p. ej., mal de Basedow y manifestaciones de hipovarismo.

Síndromes de insuficiencia pluriglandular sin predominancia, o, por el contrario, con predominancia (Claude y Gougerot).

Se comprende, en vista de lo dicho, la gran variedad de síndromes pluriglandulares. Falta considera el gigantismo y otros cuadros clínicos como síndromes de este orden. El síndrome tiro-hipófiso-genital, con insuficiencia tiroidea y testicular e hiper- o hipofuncionamiento hipofisario; el síndrome suprarreno-génito-hipofisario, con insuficiencia capsular y genital e hipofunción de la hipófisis; y los síndromes tiro-ovárico y tiro-testicular, figuran entre los trastornos pluriglandulares mejor estudiados. En algunos casos se desarrolla el cuadro de la esclerosis glandular múltiple con participación del tiroides, de las glándulas genitales, de la hipófisis y de las cápsulas suprarrenales.

Claude y Sourdel han descrito recientemente un tipo de insuficiencia glandular en el adulto que tiene estrechas analogías con el cuadro de la caquexia hipofisaria descrito por Simmonds, y en parte, con el cuadro de la esclerosis glandular múltiple de Falta. En la aparición del cuadro clínico juegan papel importante la herencia sifilítica o tuberculosa, las enfermedades infecciosas y diferentes intoxicaciones. Los enfermos presentan aspecto senil: piel lacia, seca, arrugada, a veces muy pigmentada y de color térreo; cabellos secos, quebradizos y canosos, que caen tempranamente, quedando despoblados el bigote, las cejas y la zona genital; los dientes caen en época temprana; los órganos genitales disminuyen de tamaño, y, andando el tiempo, sobreviene impotencia completa. Coincidiendo con esto, los enfermos presentan debilidad general pronunciada, molestias neurastenoides, hipotensión arterial, tendencia al enfriamiento, trastornos dispépticos (consistentes en anorexia, vómitos y diarrea) y, algunas veces, poliuria. Como se ve, en este cuadro, que suele terminar por la muerte después de un largo período de evolución, interrumpido quizá por remisiones y mejorías transitorias, dominan los síntomas de insuficiencia hipofisaria, suprarrenal y tiroidea. Claude y Sourdel admiten cuatro tipos, según los síntomas predominantes, a saber: tipo de los seniles precoces; tipo con predominio de síntomas cutáneos y pigmentarios; tipo adiposo-genital; y tipo con deformaciones acromegálicas.

Cuando la insuficiencia pluriglandular estalla en la época preadolescente, sobreviene un tipo de **infantilismo pluriglandular,** que se diferencia del infantilismo hipotiroideo y del infantilismo hipopituitario, pero que es verosímilmente idéntico al llamado infantilismo **distrófico** (Borchardt). Este tipo de infantilismo puede desarrollarse a consecuencia de una alimentación carente o defectuosa; o a consecuencia de grandes trastornos en la reabsorción de los materiales alimenticios, tal como es el caso en los tipos enterógeno y pancreatógeno de infantilismo; o en relación con cardiopatías congénitas o sobrevenidas en edad temprana; o como resultado de intoxicaciones e infecciones crónicas; o en fin, como es el caso en el llamado «infantilismo renal» por los autores ingleses, en relación con lesiones renales de tipo atrófico-escleroso. En el infantilismo renal la inteligencia permanece indemne, faltan los caracteres sexuales secundarios y se presentan deformaciones óseas de aspecto raquítico. Hemos de convenir por el momento que en todos estos casos se resienten las glándulas incretoras, y que se trata, por tanto, de un estado de infantilismo pluriglandular secundario a trastornos metabólicos, tóxicos o circulatorios.

La acondroplasia ha sido considerada por algunos autores como un síndrome pluriglandular relacionado con un estado de hiperactividad genital asociado a alteraciones hipofuncionales del tiroides, de la hipófisis y del timo. A causa de los trastornos en la osificación encondral, los miembros son de escasa longitud, contrastando con el desarrollo normal de la cabeza y del tronco; por igual motivo, los dedos son sensiblemente de igual longitud (isodactilia) y adoptan una dirección divergente. Coincidiendo con un buen desarrollo del aparato genital y con apetito sexual normal o exagerado, pueden descubrirse eventualmente signos reveladores de variadas alteraciones endocrinas; pero es segura la existencia de casos de acondroplasia en los que el análisis post-morten no descubre lesión alguna de las glándulas incretoras (Krabbe). En vista de esto, se sostiene por diferentes investigadores que en la acondroplasia se trata de una afección primaria, de naturaleza hipoplástica, de las franjas epifisarias de crecimiento óseo, y que los trastornos endocrinos que puedan existir deben de considerarse como alteraciones superpuestas o asociadas.

# Patología de la sangre

Para comprender la terminología empleada en el estudio que sigue, conviene recordar los principios generales de la coloración de los tejidos, y en particular, de la sangre.

Se distinguen las materias colorantes ácidas (eosina, orange, indulina) y los productos colorantes básicos (azul de metileno, tionina, azul cresil brillante, violeta de genciana, verde metilo). Las partes celulares que se tiñen por las substancias primeramente mencionadas se conocen con el nombre genérico de **oxífilas** —eosinófilas, indulinófilas—, y las que se colorean por los tintes básicos se distinguen con el calificativo de **basófilas**. En términos generales cabe decir que en tanto los núcleos celulares tienen afinidad para los colorantes básicos, la substancia protoplasmática es oxífila; pero, detallando más, es evidente que en el núcleo existen materiales acidófilos (oxicromatina), y que el protoplasma de muchos elementos se tiñe por los colorantes básicos. Los colorantes neutros, que resultan de la combinación de un tinte ácido con una materia colorante básica, tiñen a su vez ciertas partículas incluídas en el protoplasma de los leucocitos, y que, por esta razón, se conocen con el nombre de partículas o granulaciones **neutrófilas**. En la mezcla de eosina (ácido) y azul de metileno (básico) existe, además del eosinato de azul de metileno (neutro), otro colorante neutro, el eosinato de azur de metileno, que tiñe ciertas granulaciones que no son teñidas por el primer colorante y que reciben el nombre de «granos azurófilos». El azur de metileno es un producto de descomposición del azul. Los colorantes indiferentes, entre los que figuran el rojo escarlata y el Sudán III, son colorantes específicos de las materias grasas.

Acerca de la teoría de la tinción de las células en general, y de las células sanguíneas en particular, se admite que en las materias colorantes existe, además del grupo cromógeno, una agrupación haptófora primaria o auxocromo, que en los colorantes básicos contiene el grupo $NH_2$, y el OH en las substancias colorantes ácidas; en cambio, en los reactivos colorantes anfóteros coexisten ambas agrupaciones. El grupo haptóforo de los colorantes se une a los cromoceptores de las células; pero a este respecto debe hacerse observar, en contra de lo que se profesa generalmente, que la mayoría de las substancias cromófilas llamadas basófilas y oxífilas son, en rigor, anfófilas, es decir, que se tiñen tanto por los colorantes ácidos como por los reactivos básicos. La substancia anfófila debe este carácter a la coexistencia en su molécula de un grupo básico y otro ácido, es decir, a que tienen una estructura anfótera; y desde el punto de vista químico, puede considerarse como un complejo ácido-aminado. Entre las substancias desprovistas de cromoceptores (cromófobas) figuran la fibrina y la materia de las fibras elásticas, que sólo se tiñen mediante la intervención de un mordiente.

Desde el punto de vista de la coloración de los diferentes substratos cromófilos de las células, distingue Pappenheim los grupos siguientes:

Substrato basófilo.

a) Anfobasófilo, es decir, que además de teñirse indistintamente por los colorantes ácidos y básicos, toma el colorante básico en las mezclas neutras. Existe en la cromatina y en las granulaciones inmaturas $\alpha$, $\beta$ y $\gamma$ de los leucocitos.

b) Monobasófilo.—Granulaciones maduras de las células cebadas (γ).

Substrato oxífilo.

a) Anfoxífila.—Hb. Oxicromatina. Granulaciones β maduras de los leucocitos anfoxífilos del cobayo y conejo.

b) Monoxífilo.—Granulaciones eosinófilas (α) maduras.

Substrato neutrófilo.

a) Anfoneutrófilo.

1. Baso-neutrófilo.—Granulaciones ε (neutrófilas) inmaturas.
2. Oxineutrófilo.—Granulaciones peculiares de algunas especies.
3. Baso-oxi-neutrófilo.

b) Mononeutrófilo específico.—Granulaciones neutrófilas (ε) maduras.

Substrato azurófilo.

a) Anfoazurófilo.—Cromatina.

b) Azurófilo específico.—Granulaciones de los linfocitos y monocitos azurófilos. Según Pappenheim, la azurofilia es una forma de metacromasia (metaneutrofilia).

La llamada «coloración vital» consiste en que ciertas granulaciones protoplasmáticas, probablemente de naturaleza lipoide, se tiñen por algunos reactivos colorantes, sin que por este hecho perezca el elemento celular. Finalmente, se habla de coloración metacromática en aquellos casos en que las substancias teñidas adquieren un tono de color diferente al del reactivo utilizado para la tinción.

Los eritrocitos, que en el individuo adulto existen en número de cinco millones por mmtr. cúbico de sangre (cuatro millones y medio en la mujer), son elementos desprovistos de núcleo, de forma redondeada vistos de frente, y de aspecto lenticular, como lentes bicóncavas, vistos de canto; muy elásticos y de un diámetro que oscila entre 6 y 9 μ por 2 μ de espesor (en la sangre normal predominan los glóbulos de 7 μ). En el interior de la membrana o cutícula del glóbulo, que está formada en gran parte por substancias lipoides, y, según Lepeschinskaya, por una substancia del tipo del fibrinógeno, existe una masa homogénea, semilíquida, sin traza de estructura, que representa fundamentalmente una solución sobresaturada de hemoglobina.

En el 2-3 % de glóbulos rojos puede demostrarse, mediante coloración vital con el cresil-azul-brillante, la existencia de una substancia basófila que, por su aspecto, se ha designado con el nombre de substancia gránulo-filamentosa (Cesaris-Demel) y que está formada por materias lipoides. Como en la sangre fetal y en la del recién nacido abundan más que en la del adulto los eritrocitos con substancia gránulo-filamentosa, de ahí que se considere la presencia de esta substancia como expresión de un estado de juventud de los elementos (Demel, Pappenheim, Ferrata). El llamado «polvo de cromatina» (Weindenreich) que se descubre en los hematíes del adulto bajo forma de uno o más granos finísimos que se tiñen por los colorantes nucleares, debe de considerarse, al parecer, como resto del núcleo primitivo. Según Weindenreich y otros, las formaciones designadas como «nucleoides» y que se han considerado como fragmentos residuales del núcleo, o como productos de transformación del mismo, serían meras producciones artificiales.

Entre las alteraciones morfológicas de los eritrocitos debe mencionarse la **anisocitosis**, consistente en que, al lado de glóbulos de tamaño normal, existen otros mucho menores (de 3 a 5 μ: microcitos), y otros de talla doble o algo mayor que la de los hematíes normales (de 10 hasta 16 μ de diámetro: macrocitos, gigantocitos). También debe citarse aquí otra alteración morfológica conocida con el nombre de **poiquilocitosis**, que consiste en que los

glóbulos presentan gran variedad de formas anormales, en huso, en pera, en bizcocho, etc., que son debidas a la fragmentación de los hematíes y, en parte quizá, a alteraciones de la forma independiente de toda ruptura, pues también se observan a veces macrocitos poiquilocitósicos. No poseen importancia patológica alguna, o la tienen muy escasa, aquellas otras modificaciones de la forma globular, tales como el «estado espinoso», que pueden provocarse artificialmente mediante la acción de numerosos agentes físicos y químicos.

Tiene bastante mayor importancia el conocimiento de las modificaciones que experimenta la afinidad de los glóbulos rojos para las materias colorantes. Normalmente los eritrocitos se tiñen en rosa por la eosina; pero en algunos estados patológicos, v. gr., en ciertas anemias perniciosas, se demuestra la existencia de hematíes que se tiñen muy intensamente por los colorantes ácidos, es decir, que se colorean en un tono más subido que los glóbulos normales. El aumento de la colorabilidad de los hematíes para los reactivos ácidos, esto es, la **hipercromemia**, y el fenómeno inverso o hipocromemia, consistente en que los elementos sanguíneos se tiñen de un color más pálido que los eritrocitos normales, se han atribuído a la mayor o menor riqueza de las células en hemoglobina. No obstante, Pappenheim niega que la hipercromemia sea debida a la mayor provisión de pigmento hemoglóbico, conforme se venía creyendo generalmente.

Consiste la **policromasia** en que a veces algunos glóbulos rojos en vez de teñirse con el reactivo ácido, como los hematíes adultos ortocromáticos, toman un tinte intermedio al de los colorantes ácido y básico empleados para la tinción, tiñéndose de color rojo violáceo cuando se utiliza la mezcla de eosina y azul de metileno. Como estos elementos policromáticos o policromatófilos se encuentran en gran abundancia en la sangre embrionaria y fetal y en la médula ósea del adulto (hay una policromatofilia normal en algunos animales, en el gato y en el cobayo), de ahí que se considere el aspecto policromático de los glóbulos como un signo de juventud, o en otros términos, como elementos que no han alcanzado completa madurez. Los hematíes **granulosos**, que se encuentran en abundancia en el recién nacido, son eritrocitos que con la coloración vital por el azul-cresil-brillante presentan incluídas en su protoplasma unas formaciones granulosas unidas, al parecer, por una red delicadísima, identificables con la substancia gránulo-filamentosa de que se habló anteriormente. Por lo demás, tiende a admitirse que existe cierto parentesco entre los glóbulos policromatófilos, cuyas cualidades cromáticas se consideran como resultado de la primitiva basofilia de los eritroblastos (Ferrata), y los hematíes punteados, cuya presencia en el torrente circulatorio se considera como un indicio de regeneración sanguínea. Pappenheim y Pfunhl consideran estas granulaciones como el «equivalente tingible vital» de la policromasia.

Coincidiendo por lo común con la policromasia globular, aumenta el número de eritrocitos reticulados o reticulocitos, de los que se habló anteriormente. C. Demel, Krumbhaar y otros autores, consideran estas formas globulares como elementos jóvenes, y no como glóbulos caducos o degenerados. En la sangre normal, Krum-

bhaar ha encontrado, término medio, 0,3 por 100 de reticulocitos, pero otros investigadores dan cifras más elevadas, hasta 2-3 por 100 de la totalidad de eritrocitos. En condiciones patológicas aumenta el número de glóbulos reticulados, en la anemia perniciosa plástica, en las anemias secundarias, en ciertas formas de púrpura, y sobre todo, en la ictericia hemolítica, en la cual se encuentra hasta el 10 y 20 por 100 de reticulocitos. Una disminución de glóbulos reticulados se demostró en casos de anemia perniciosa aplástica.

Finalmente, debemos mencionar una categoría especial de hematíes dotados de granulaciones basófilas, y que, por esta razón, se designan con el nombre de glóbulos rojos con **puntuaciones basófilas.** Se trata de eritrocitos que, al someterlos a las manipulaciones de la doble coloración, se tiñen por la eosina, pero que ofrecen, además, un número mayor o menor de gránulos que se colorean por el reactivo básico. Los glóbulos rojos del sujeto adulto normal estarían constantemente libres de estas granulaciones, por más que Rosin y Biber afirman haberlos encontrado en individuos sanos. Todavía no está resuelta la cuestión planteada apropósito de la naturaleza de los granos basófilos, pues en tanto Pappenheim y Schilling-Torgau los consideran de naturaleza plasmática, otros autores admiten que se trata de formaciones de origen nuclear, cromatínico (Engel, Naegeli) o paracromatínico (Ferrata).

No parece existir ninguna relación genética ni morfológica entre la substancia gránulo-filamentosa y la substancia basófila. Debe señalarse, además, que los glóbulos policromatófilos presentan constantemente substancia gránulo-filamentosa, pero que no todos los eritrocitos gránulo-filamentosos presentan policromatofilia. Los glóbulos con granos basófilos existen en gran número de embriones de mamíferos.

La aparición en el torrente circulatorio de las formas globulares estudiadas anteriormente, se considera como un fenómeno patológico; pero, al mismo tiempo, no debe nunca olvidarse que la demostración de estos elementos en la sangre periférica tiene una significación importante, pues demuestra que la médula ósea es todavía capaz de trabajar más o menos activamente, es decir, de producir nuevos hematíes para reemplazar a los destruídos. Los poiquilocitos, que han sido considerados como formas degenerativas de los glóbulos rojos (Maragliano), se consideran en la actualidad como un signo de regeneración sanguínea. Idéntica significación tiene el hallazgo de glóbulos policromáticos, que hoy se consideran, en oposición a la primitiva creencia de Ehrlich, no como formas degenerativas de los hematíes (degeneración anémica de Ehrlich), sino como formas jóvenes, inmaturas, indicativas de un proceso regenerativo (Morawitz, Naegeli, Sabrazés, Askanazy). Por lo que respecta a la significación de los glóbulos con granulaciones basófilas, se trataría, según Ferrata, de un indicio de maduración de tipo embrionario, y no de un fenómeno degenerativo, conforme a la opinión de Grawitz; según esto, las granulaciones basófilas de los eritrocitos no pueden considerarse como una forma de degeneración granulosa, es decir, como un signo degenerativo, sino como un indicio de regeneración

de la sangre (Engel, Pappenheim). La presencia de hematíes gránulo-filamentosos tiene la misma significación.

Según es sabido, los glóbulos rojos nucleados constituyen en algunos animales (aves, anfibios) la totalidad de los glóbulos circulantes; pero en el hombre sólo aparecen glóbulos rojos **nucleados** en el torrente circulatorio en condiciones patológicas, como signo de regeneración sanguínea en algunos estados anémicos. Los **normoblastos** son elementos inmaturos que ya existen normalmente en la médula ósea y de los que derivan los hematíes anucleados normales, pero que sólo en casos especiales pasan al torrente circulatorio. Se trata de células de un tamaño próximamente igual al de los glóbulos rojos normales, provistas de un núcleo redondo con tendencia a la picnosis o que posee una estructura radiada, y de un borde protoplasmático acidófilo, ortocromático, que se tiñe por los colorantes ácidos, como los hematíes normales. A veces se encuentran eritroblastos de protoplasma **policromatófilo**, que representan elementos todavía más jóvenes que los normoblastos descritos anteriormente, y también eritroblastos de protoplasma **basófilo** y núcleo radiado.

Los **megaloblastos** son glóbulos nucleados de mayor tamaño que los normoblastos (los megaloblastos anormalmente grandes se llaman gigantoblastos), provistos de un núcleo de estructura reticular que se colorea menos intensamente que el de los normoblastos, y de un reborde protoplasmático relativamente ancho. Como en los normoblastos, el protoplasma de los megaloblastos puede ser de carácter ortocromático o bien de carácter policromático o basófilo. En ocasiones se encuentran megaloblastos y normoblastos en división mitósica en la sangre circulante.

En algunos estados anémicos se demuestra la existencia de glóbulos rojos nucleados —normo y megaloblastos— que contienen, en lugar del núcleo típico de estos elementos, formaciones especiales de procedencia nuclear. Figuran aquí los llamados «cuerpos de Jolly», que ya se encuentran en condiciones normales en la médula ósea y que están formados por corpúsculos redondeados, en número de uno a tres generalmente, que se tiñen por los colorantes nucleares y que no representan otra cosa que restos del primitivo núcleo. Los cuerpos de Jolly se observan tanto en elementos ortocromáticos como en los policromáticos. Los «cuerpos anulares» de Cabot-Schleip consisten en formaciones de aspecto anular, de diámetro variable, que se han considerado como residuos de la pared nuclear primitiva (Ferrata, Pappenheim). Juspa ha logrado obtener cuerpos de Cabot en cobayos inyectados con pequeñas dosis de acetato de plomo y toluilenodiamina y a los que producía, al mismo tiempo, abscesos subcutáneos. Los cuerpos de Cabot se observan en glóbulos orto- y policromáticos.

Durante la vida postfetal los glóbulos rojos se originan en la médula ósea a partir de células nucleadas exentas en absoluto de hemoglobina, llamadas hemocitoblastos (Ferrata), hematogonias (Sabrazés) o linfoidocitos (Pappenheim), que son elementos indiferentes de los que derivan también los leucocitos. Las fases porque atraviesa la célula hematogónica, están representadas en el esquema siguiente:

Linfoidocito de Pappenheim
Hemocitoblasto de Ferrata
↓
Hemoblasto linfoide
Proeritroblasto o eritroblasto basófilo
↓
Eritroblasto policromatófilo
↓
Eritroblasto ortocromático
↓
Eritrocito con resto nuclear (cuerpo de Jolly)
↓
Eritrocito normal

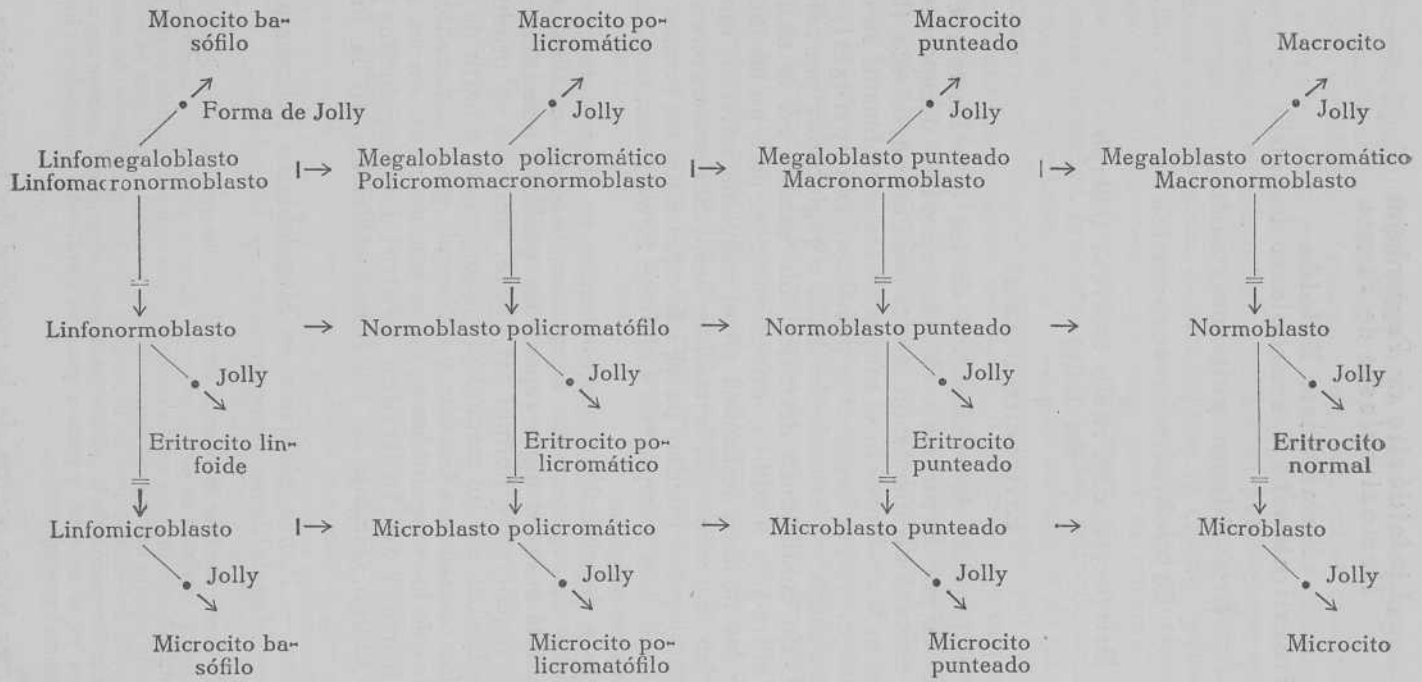
Durante el proceso de maduración de los eritroblastos, éstos pierden su núcleo por expulsión (Maximow), o bien desaparece en virtud de un proceso de disolución intracelular, de cariolisis (Pappenheim). Según Weindenreich, el núcleo de los eritroblastos se divide previamente en varios fragmentos picnóticos (cariorrexis), que luego son expulsados y más tarde disueltos o englobados por células macrofágicas. En condiciones normales sólo existen en la sangre circulante eritrocitos maduros, ortocromáticos, pero no las formas inmaturas de los mismos indicadas en el esquema anterior, formas que se observan solamente en la médula ósea. Sin embargo, en circunstancias patológicas pueden pasar a la circulación las formas embrionarias dichas. Los cuerpos de Cabot se forman exclusivamente en condiciones patológicas.

La presencia de glóbulos rojos nucleados en el torrente circulatorio es un signo de regeneración sanguínea; pero en aquellos casos en que la médula ósea no logra reparar las pérdidas hemáticas mediante el tipo regenerativo normal del adulto, entonces se producen células hemoglóbicas por un mecanismo embrionario, a partir de megaloblastos. En oposición a Grawitz y a Naegeli, gran número de autores admiten que los megaloblastos no se encuentran en la médula ósea normal del individuo adulto. Los megalocitos procederían en último término de los hemocitoblastos, en la forma siguiente:

Hemocitoblasto → Promegaloblasto → Megaloblasto policromatófilo → Megaloblasto ortocromático → Megalocito

Durante el período fetal, la formación de células sanguíneas tiene lugar en el hígado, y en parte, también en el bazo; aún durante el quinto y sexto mes de la vida fetal contiene este órgano tejido mieloide, que desaparece más tarde; pero el hígado continúa siendo un órgano hematopoiético durante casi toda la vida intrauterina. Después del nacimiento, es la médula ósea la única fuente de eritrocitos. A partir de la formación de la médula ósea en el tercer mes, comienzan a producirse glóbulos rojos en ésta, y poco a poco va perdiendo el hígado su importancia como órgano hematopoiético.

Para formar juicio acerca de la cantidad de hemoglobina que




Esquema de Pappenheim que sirve para hacerse cargo del proceso de maduración de los eritrocitos y para darse cuenta de las alteraciones de este proceso. Las flechas |→ indican que se trata de un proceso de diferenciación específica; y las flechas —|→, que se trata de una derivación por simple proliferación.

contiene cada glóbulo es preciso determinar el valor del **índice cromático**, o sea, la relación

$$\frac{\text{Hemoglobina}}{\text{Glóbulos rojos}}$$

Con este objeto se dosifica la hemoglobina, valiéndose, p. ej., del aparatito hemoglobinométrico de Sahli, que da en tantos por ciento la cantidad de hemoglobina, y se hace simultáneamente un recuento globular en la cámara numeradora. En condiciones normales el índice eritrocítico $\frac{Hb}{Gl.\ r.}$ es igual a la **unidad**; pero en circunstancias patológicas puede alcanzar valores más altos o más bajos. Según se comprende, un índice cromático superior a la unidad indica que cada glóbulo tiene mayor cantidad de hemoglobina que en condiciones normales, como es el caso en la anemia perniciosa y en la ictericia hemolítica; y a la inversa, índices inferiores a 1 demuestran que los glóbulos contienen menos pigmento hemoglóbico que normalmente. Esto es lo que ocurre en la clorosis y en ciertas formas de anemia (anemia posthemorrágica, anemia de los nefríticos). Puede decirse que el valor de la relación $\frac{Hb}{Gl.\ r.}$ nos da la medida de las perturbaciones de la neoformación globular y de la formación de hemoglobina.

En valores relativos, la cantidad de hemoglobina se expresa por la cifra 100, y por la misma cifra el número de glóbulos por mmtr. cúbico; según esto, en un sujeto cuya composición hemática sea normal bajo este aspecto, el índice globular será

$$\frac{100\ \%\ Hb}{100\ \%\ Gl.\ r.}=1$$

Si la cantidad de hemoglobina es la mitad de la cifra normal; si, p. ej., obtenemos con el aparato de Sahli 50 % de hemoglobina, y si el número de eritrocitos permanece normal, en este caso tendremos un índice inferior a la unidad, un índice clorótico:

$$\frac{100}{50}=0,5$$

Por el contrario, si está más disminuída la cifra globular que la cantidad de hemoglobina, p. ej., 70 % de ésta y 50 % de glóbulos, entonces tendremos un índice superior a 1:

$$\frac{70}{50}=1,4$$

Fahraeaus investigó la **velocidad de sedimentación de los hematíes** en diferentes líquidos orgánicos, estudio que fué proseguido por otros autores, particularmente por Linzenmeier, Plaut, Westergren, Kürten y otros. En la rapidez de sedimentación de los hematíes, que puede evaluarse en 20 mm. por hora en circunstancias normales (Schindera), intervienen, según demostró Linzenmeier, los mismos factores que intervienen en el proceso de floculación de los coloides, a saber, la carga eléctrica, la tensión superficial, el número de hematíes suspendidos en el líquido y la acción protectora o floculante de las substancias contenidas o añadidas a la suspensión globular.

Utilizando hematíes de caballo, que son muy sensibles a los diferentes factores que influyen sobre la velocidad de sedimentación, se ha visto que la adición de lecitina al suero sanguíneo retarda la sedimentación de los glóbulos, al paso que acrece la velocidad de sedimentación con la adición de colesterina (Kürten). Según Abderhalden, influye mucho en la rapidez de sedimentación de los glóbulos la proporción en que se encuentran en el plasma las diferentes substancias globulínicas y los productos de desintegración de las proteinas. La carga eléctrica negativa de los hematíes está generalmente disminuída en los casos en que los glóbulos se precipitan rápidamente. La rapidez de sedimentación guarda relación con el contenido del plasma en globulinas, de tal suerte que se puede decir que en un líquido rico en fibrinógeno y globulinas los hematíes se depositan con mayor rapidez, en parte, porque, según demostró Höber, los glóbulos pierden fácilmente su carga eléctrica negativa en los líquidos ricos en fibrinógeno y globulina, con lo cual los eritrocitos tienden a aglutinarse formando grumos irregulares que caen al fondo del tubo. No obstante, según Wiechmann, no siempre hay paralelismo entre la reacción de precipitación y el contenido del plasma en globulinas y la carga eléctrica de los hematíes.

En condiciones fisiológicas la velocidad de sedimentación es mayor en el suero sanguíneo de mujeres que en el de hombres, y es mayor todavía durante el embarazo y en la época menstrual. Está aumentada la rapidez de sedimentación en gran número de enfermedades, en las infecciones agudas y crónicas, en la tuberculosis pulmonar, en la sífilis terciaria y cuaternaria, en los tumores malignos, en diferentes hemopatías, etc. Por lo que respecta especialmente a la tuberculosis pulmonar, Westergren ha llegado a la conclusión de que la sedimentación globular es tanto más rápida cuanto más progresivo y maligno es el proceso pulmonar. La disminución de la celeridad de sedimentación sólo se descubrió en casos de ictericia y en diversas afecciones del hígado. El hecho depende probablemente de la hipocolesteremia (pues, según ya se dijo, la adición de colesterina al suero sanguíneo aumenta la velocidad de sedimentación), y quizá también de la disminución de la globulina-fibrinógena del plasma.

Es a nivel del **bazo** en donde se destruyen constantemente los glóbulos rojos envejecidos, de tal manera que puede decirse que la masa sanguínea total del hombre adulto se renueva en el espacio de tres a cuatro semanas (Quincke). Está bien averiguado que el bazo posee función eritrolítica y que desempeña, además, importantísimo papel en la economía del hierro. Nolf y Weil han demostrado que los extractos de bazo tienen propiedades hemolíticas, y, de otra parte, también se ha visto que la sangre de la vena esplénica contiene cierta cantidad de hemoglobina libre, lo que prueba la actividad hemolítica del bazo (Banti). Que los glóbulos rojos son destruidos a este nivel, en parte por un proceso de eritrorrexis extracelular, según Hirschfeld, lo demuestra también el hecho de existir en el tejido esplénico fragmentos eritrocíticos y fagocitos cargados de hematíes en vías de destrucción y de partículas pigmentarias procedentes de la disgregación de éstos. Por tal motivo, el bazo es uno de los órganos

más ricos en hierro (Lapicque, Krüger), parte del cual es utilizado de nuevo para la neoformación de hemoglobina (función hematopoiética indirecta); y es también por lo mismo, por lo que aumenta la cantidad de hierro en el bazo cuando se destruyen grandes cantidades de glóbulos rojos, en cuyo caso hasta pueden observarse depósitos sideróticos en otros órganos, particularmente en el hígado. También en esta glándula y en la médula ósea se destruyen hematíes. En el bazo son destruídas plaquetas sanguíneas.

Los trabajos de Asher y sus discípulos han puesto en claro la intervención del bazo en el recambio del hierro. En igualdad de condiciones de alimentación (dieta pobre en hierro), los animales esplecnotomizados pierden más glóbulos rojos y más hemoglobina que los testigos, y además, eliminan mayor cantidad de hierro. En perros esplecnotomizados, Eppinger ha visto sobrevenir lipemia; y en el hombre privado de bazo (operación que se practica como recurso terapéutico contra la ictericia hemolítica y la enfermedad de Banti), ha visto disminuir la eliminación de urobilina, producto que se forma a partir del pigmento hemoglóbico. Los glóbulos rojos de los animales esplecnotomizados se vuelven más resistentes (Banti, Pel) y, al mismo tiempo, aumenta la resistencia de los animales a la acción de los sueros hemolíticos (Pearce, Austin y Musser) y de la toluilenodiamina (Joanoviez, Maidorn). Según Davidsohn, los animales esplecnotomizados no son capaces de producir substancia amiloide, hecho que explica suponiendo que el bazo produce un fermento necesario para la formación de esta substancia.

Según Bayer, el bazo segrega un hormón regulador del sistema nervioso autónomo y también influye probablemente sobre la formación de hemoglobina y de glóbulos rojos, gracias a la secreción de hormones (Fofanow y Michailow). Credé y Ceci han visto que existe cierta correlación entre el bazo y el tiroides, pues en los animales privados de bazo se puede demostrar aumento de volumen del tiroides; y Matti ha descrito fenómenos de correlación entre el bazo y el timo, revelados porque sobreviene hiperplasia tímica en perros esplecnotomizados, y aumento e hipertrofia de los folículos del bazo en animales timoprivos. Después de la esplecnotomía se desarrollan focos linfoides en el hígado, pulmón y zona cortical del riñón (Bittner). Según Noguchi, la extirpación del bazo provoca disminución de leucocitos polinucleares neutrófilos, y según Mayr y Moncorps, eosinofilia, que desaparece transitoriamente con la inyección de extracto esplénico. Barcroft ha probado que el bazo se achica de volumen, a causa de la contracción de las fibras musculares de la cápsula, en variadas circunstancias (ejercicio muscular, hemorragias, asfixia), y que esta contracción hace que sean exprimidos al torrente circulatorio los glóbulos rojos acumulados en el órgano.

Aparte la **contracción esplénica** que se produce en las condiciones señaladas anteriormente, también se logra provocar la contracción de la cápsula esplénica mediante la inyección de adrenalina y de otras substancias (pilocarpina, efedrina). La contracción del bazo exprime en la circulación general parte de los eritrocitos y de los leucocitos contenidos en el órgano, y de ahí que se produzca una pasajera poliglobulia y linfocitosis, apreciable a los veinte-treinta minutos de inyectar la solución de adrenalina. Greppi afirma que el bazo de la ictericia hemolítica crónica no disminuye de volumen en estas condiciones, al paso que reacciona el bazo tromboflebítico congestivo. En términos generales, se admite que los bazos duros, cirróticos, y tumorales, no reaccionan con disminución de volumen a la inyección de adrenalina. Dominici y Giordano han visto, mediante examen röntgenológico, que el achicamiento de volumen del bazo también se produce faradizando la región esplénica y con aplicaciones hidriáticas frías.

La composición citológica de la sangre está regulada en parte por influencias hormónicas. Entre los hematólogos españoles, Pittaluga ha llamado la atención sobre la importancia del estado funcional de las glándulas vasculares-sanguíneas en la regulación hemática, y ha establecido, además, la intervención de factores endocrinos en la génesis de las enfermedades incluídas por él en el nuevo

grupo nosológico de las hemodistrofias. Pero, a pesar de todo, nos vemos en la necesidad de declarar que todavía no ha llegado el momento de establecer sobre bases experimentales y clínicas incontrovertibles una doctrina general acerca de las relaciones entre las glándulas endocrinas y los órganos hematopoiéticos y hematolíticos, órganos que deben de considerarse también como aparatos productores de hormones reguladores de la composición citológica de la sangre. Desde luego, parece cosa segura que el bazo segrega un hormón inhibidor de la función hemocitopoiética de la médula ósea (Hirschfeld), pues tanto en los animales privados de bazo como en el hombre esplecnotomizado o con procesos destructivos de esta víscera, aumenta la cantidad de glóbulos rojos y de pigmento hemático. Esta leucoesplenina sería elaborada, según Frank, por el endotelio de los senos venosos y del retículo del bazo, y la acción inhibidora de esta leucoesplenina explicaría la leucopenia observada en la fiebre tifoidea (que es, según Frank, una leucomielotoxicosis esplenógena), en las enfermedades de Banti y de Gaucher y en otros procesos. De otra parte, nos creemos autorizados a sostener que también los ganglios linfáticos poseen una función secretora interna reguladora del sistema vegetativo autónomo, y asimismo, que deben poseer una función análoga los elementos del bazo (Bayer). Desgraciadamente, no sabemos nada o casi nada acerca de la función endocrina de la médula ósea, e ignoramos si la hematopoietina de Carnot y Deflandre, que aparece en el suero de animales a los que se practican pequeñas y repetidas sangrías y que actúa como excitante de la médula ósea, es producida a este nivel o si pasa a la sangre a partir de otros órganos.

Aparte las correlaciones entre el bazo y el timo y el bazo y el tiroides, correlaciones de las que se habló en líneas anteriores, debemos señalar en este momento la influencia de la adrenalina sobre el cuadro hemático y las modificaciones que en este cuadro inducen las alteraciones funcionales de las glándulas vasculares-sanguíneas. Una somera exposición de estos asuntos puede verse en diferentes capítulos de esta obra, sobre todo en el capítulo consagrado al estudio de las secreciones internas y en la sección dedicada a estudiar los agentes químicos. La conclusión de que la adrenalina provoca aumento del número de eritrocitos (Falta), no ha podido ser confirmada por otros investigadores, entre ellos, por Kägi; y tampoco podemos considerar como cosa probada que la poliglobulia que se observa con relativa frecuencia en la úlcera duodenal dependa, según piensa Friedman, de un estado hiperfuncional de la zona medular de las cápsulas suprarrenales. En cambio, disponemos de argumentos más numerosos y de mayor solidez para apoyar la doctrina de las relaciones entre la clorosis y los trastornos de la secreción interna del ovario, por más que aún no se haya llegado a precisar exactamente estas relaciones. Fuera de esto, es sabido que en la inmensa mayoría de las afecciones de los órganos endocrinos se descubre un cuadro hemático bastante uniforme desde el punto de vista leucocitario (véase antes), y que en ciertas enfermedades primarias de la sangre, por ejemplo, en la poliglobulia familiar (Engel-

king), puede ponerse de manifiesto la existencia de alteraciones glandulares incretoras.

Para que la composición citológica de la sangre se mantenga constante, es necesario que los elementos caducos sean repuestos en la medida en que son destruídos. Esta reposición corre a cargo de los órganos hematopoiéticos, los cuales están influídos no sólo por factores endógenos, representados principalmente por el sistema nervioso y por las secreciones internas, sino también por factores externos, alimenticios y de otra índole. De esta manera nos explicamos que pueda mantenerse normal la composición de la sangre cuando, a pesar de estar aumentada la destrucción globular, aumenta al mismo tiempo el trabajo regenerativo de los órganos hemocitopoiéticos. Esto es lo que ocurre en algunos casos en que los eritrocitos se destruyen en mayor cantidad que en circunstancias normales, a causa de ciertas alteraciones plasmáticas que los tornan más frágiles, casos en los cuales no se descubre, sin embargo, disminución del número de glóbulos. No obstante, si la composición globular de la sangre depende sobre todo de la relación entre los procesos destructivo y regenerativo de las células hemáticas, hay que contar con que también influyen en este sentido otros factores, ciertamente menos importantes que los señalados hasta ahora, pero que debemos de tener presentes para explicar algunos hechos a los que nos hemos de referir en páginas sucesivas. Entre los factores a que aludimos ahora figuran las alteraciones cuantitativas de la masa plasmática de la sangre, que pueden conducir a un aumento o disminución relativos de los elementos citológicos, y además, ciertas influencias quemotácticas o de otra índole, capaces de modificar la composición hemocitológica por mecanismos diferentes de los estudiados hasta el momento presente.

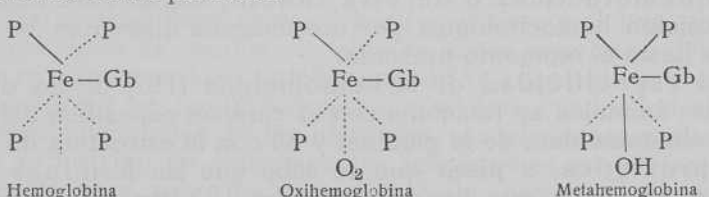
La especificidad de la **hemoglobina** (Hb) de las diferentes especies animales se relaciona con el carácter específico del componente albuminoideo, de la globina, y no con la estructura de la fracción prostética, a pesar que se sabe que las heminas de diferente procedencia, que tienen igual fórmula bruta, difieren por la ordenación de las cadenas laterales no saturadas y de los grupos ácidos insertos en el núcleo central de la molécula (Küster). La hemoglobina retirada de los glóbulos humanos es la más sensible de todas a la acción del NaOH, de tal suerte que ya a la vuelta de 40-50 segundos de poner en contacto 5 c. c. de una solución de Hb con 1 c. c. de NaOH $^{n}/_{4}$ desaparecen las dos bandas espectrales de absorción características de la hemoglobina oxigenada. Una tal sensibilidad de la Hb a las soluciones de hidrato sódico se debe al carácter lábil de la globina de procedencia humana. En cambio, las hemoglobinas de procedencia animal son mucho más resistentes a la acción descomponente de las soluciones de hidrato sódico (32, 106 y 183 veces más resistentes las hemoglobinas del conejo, caballo y conejito indiano, respectivamente). La hemoglobina fetal y del recién nacido es unas cien veces más resistente que la del hombre adulto; pero, con la edad, va adquiriendo la Hb los caracteres del pigmento del organismo adulto, a causa, sin duda, de modificacio-

nes que acaecen en el componente albuminoideo de la hemoglobina.

En el reciën nacido se encuentran dos tipos de Hb: una, poco resistente, como la del adulto, a la acción de las soluciones de hidrato sódico; y otra, más resistente, que existe en mayor cantidad, constituyendo el 80 por 100 de la totalidad del pigmento. Como en el sujeto adulto sólo existe un tipo de Hb, se plantea el problema de saber si la Hb-resistente del feto y del recién nacido se transforman en la Hb-sensible del organismo adulto, o bien, si la primera desaparece del organismo para ser reemplazada por el tipo de Hb del adulto. Nada sabemos concretamente acerca de este extremo.

Es sumamente interesante el hecho de que en los estados anémicos primarios, y en parte también en las anemias secundarias, se encuentra una Hb muy resistente, comparable a la que se encuentra en los eritrocitos del feto y del recién nacido. Esto quiere decir que en la hemoglobina de nueva formación entra un componente albuminoideo, una globina, que difiere de la de los glóbulos del sujeto adulto normal y que se caracteriza por su mayor resistencia a la acción descomponente de las soluciones de hidrato sódico. Parece ser que este hecho debe de interpretarse en el sentido de que la regeneración del pigmento hemoglóbico se realiza en tales condiciones por un mecanismo bioquímico igual al que utiliza el organismo fetal para la formación de su hemoglobina.

Recuérdese que una de las funciones de la Hb es su papel de vector del oxígeno. De las tres fórmulas esquemáticas, la de la izquierda representa la Hb; la del centro, la hemoglobina oxigenada; y la de la derecha, la fórmula de la metahemoglobina. Gb indica el componente globínico; Fe, el átomo de hierro del grupo prostético, del cual sólo figura aquí el componente metálico; y P simboliza los anillos pirrólicos.




El grupo prostético de la metahemoglobina es la α-oxihemina, que se encuentra en condiciones patológicas en el organismo (en la anemia perniciosa, en los quemados, en la malaria, en la ictericia hemolítica familiar, en la porfirinuria congénita y en los focos sanguíneos extravasados). Del grupo prostético de la Hb se generan las porfirinas, exentas de hierro. Por lo que respecta a la formación de bilirrubina y de urobilina a partir del grupo prostético de la Hb, véase lo que se dice en otros capítulos de este Manual.

Otra de las importantes funciones de la Hb es su intervención en la regulación del equilibrio ácido-base de la sangre. Véase a este propósito lo dicho en otro lugar de este mismo volumen.

## Poliglobulias

La hiperglobulia o **poliglobulia,** esto es, el aumento del número de eritrocitos, se observa en diferentes estados patológicos. Como el aumento del número de glóbulos rojos puede depender de que esté aumentada la concentración de la sangre, a causa de intensas pérdidas acuosas, o bien de un incremento absoluto de la cifra globular, relacionado con una activa neoformación de glóbulos a nivel del tejido eritropoiético, de ahí que se distinga una poliglobulia falsa y una poliglobulia vera. En el grupo de las hiperglobulias verdaderas se distinguen, de una parte, las poliglobulias reaccionales o compensadoras, llamadas también eritrocitosis; y de otra parte, la poliglobulia esencial criptogenética, que se designa con el nombre de **eritremia.** Por analogía con lo que ocurre en las mielomatosis leucémicas, Menetrier y Aubertin designan las policitemias de este grupo con el nombre de mielomatosis eritrémica.

Las pseudopoliglobulias se observan en aquellos casos en que el organismo pierde grandes cantidades de agua, como ocurre después de sudores profusos y de diarreas copiosas, o a seguida de la eliminación renal de abundante cantidad de agua. Después de la punción practicada con el fin de evacuar grandes derrames peritoneales, puede observarse poliglobulia falsa, si el derrame se reproduce con rapidez. Según se comprende, no aumenta en estos casos la cifra absoluta de hematíes, sino que se trata de un aumento de concentración de los mismos, por el hecho de disminuir la masa líquida de la sangre. La poliglobulia de los recién nacidos, relacionada con la rápida evaporación de agua por los pulmones y la piel, entra en la categoría de las pseudo-hiperglobulias; pero esto no quiere decir que en algunos casos no se trate en realidad de poliglobulia verdadera, como parece ocurrir cuando tarda en ligarse el cordón, gracias a lo cual pasa cierto plus de sangre de la placenta al niño.

En las poliglobulias compensadoras el número de glóbulos rojos es generalmente menor que en la poliglobulia esencial (en aquéllas alcanza 6 a 7 millones), aun cuando puede demostrarse en ocasiones cifras muy elevadas, de diez millones y más, en la cianosis congénita. Al mismo tiempo hay hiperplasia de los órganos eritropoiéticos.

Figuran en el grupo de las eritrocitosis:

1. La hiperglobulia de la altitud y la que se produce cuando disminuye la presión parcial del oxígeno atmosférico. Consúltese a este propósito lo dicho en la Etiología general.

2. En los vicios congénitos del corazón y en el período de éstasis de las afecciones cardíacas adquiridas se demuestra hiperglobulia de intensidad variable, que a veces puede alcanzar valores muy elevados, hasta de diez millones y más, en la cianosis congénita. En estos casos, la defectuosa provisión de oxígeno de que dis-

ponen los órganos hematopoiéticos actúa como estímulo de éstos, incitándoles a una activa neoformación globular.

3. La poliglobulia observada en individuos que tienen insuficiencia respiratoria —como ocurre en el enfisema pulmonar con cianosis, en la tísis fibrosa y en la esclerosis de los vasos pulmonares— está asimismo en relación con la insuficiente provisión de oxígeno.

4. La poliglobulia consecutiva a la medicación arsenical se debe verosímilmente a que el arsénico disminuye los procesos de oxidación de las células. Por la misma razón puede observarse poliglobulia en la intoxicación oxicarbónica y en el envenenamiento fosfórico.

5. Citaremos, finalmente, la poliglobulia fisiológica premenstrual, que aparece días antes de instalarse la regla.

Las reacciones compensadoras que los organismos ponen en juego cuando los tejidos no disponen de la necesaria provisión de oxígeno, consisten en aumento del volumen respiratorio, incremento del volumen de contracción del corazón y, finalmente, multiplicación del número de vectores de oxígeno, esto es, de glóbulos rojos.

Aparte las formas de poliglobulia señaladas anteriormente, debemos mencionar ahora la poliglobulia sintomática de la úlcera duodenal, que Friedman considera como expresión de un estado de hiperfuncionamiento de las cápsulas suprarrenales; y además, las poliglobulias relacionadas con un estado de asplenia o de defectuoso funcionamiento del bazo, tal como se ha observado en enfermos con lesiones destructivas de esta víscera y en animales esplecnotomizados. Por lo que atañe al mecanismo de estas poliglobulias, que no pueden considerarse en rigor como policitemias compensadoras, véase lo que se dijo hace un momento, al hablar de la influencia de los hormones en la composición citológica de la sangre. Según Jiménez Asúa, en los individuos con hipertonia del segmento neural simpático se descubre moderado aumento del número de eritrocitos.

En la **eritremia**, poliglobulia esencial o policitemia rubra megalosplénica, se trata de una gran actividad neoformadora de la médula ósea, de causa ignorada (las infecciones e intoxicaciones desempeñarían cierto papel), que se traduce por aumento, a veces enorme, del número de glóbulos rojos, y ocasionalmente, por aumento de la masa sanguínea total. Coincidiendo con la hiperglobulia —que puede alcanzar cifras de 10 a 14 millones de eritrocitos por milímetro cúbico, y hasta de 20 millones!, como en el caso de Jedwabniks— se demuestra aumento de la cifra hemoglobínica (hasta 200 % y más) y aumento de la viscosidad y del peso específico de la sangre. El índice globular es inferior a la unidad o permanece normal, y al examen microscópico no se demuestran alteraciones globulares, o bien se descubren en algunos casos normoblastos y hematíes policromatófilos. Según v. Bergmann y Plesch, la plétora verdadera no es fenómeno constante en la eritremia. Aparte las modificaciones ya estudiadas de los glóbulos rojos, se observa frecuentemente leucocitosis y, en ocasiones, mielocitosis neutrófila.

Al paso que en el individuo normal la cantidad de sangre es, término medio, de 5,12 % del peso corporal total, en los policitémicos se encuentra a veces aumento de la masa sanguínea, esto es, plétora vera: 10 litros en un caso de Hutchinson; 10 litros 200 c. c. en una observación de H. White; 9,7 % del peso total en un sujeto estudiado por Parkes Weber y Haldane. En la cianosis congénita y en las cardiopatías adquiridas existe a veces plétora verdadera (Mc. Kisack y Schmith).

Al lado de esta policitemia rubra esplenomegálica, caracterizada por hiperglobulia e infarto esplénico, se distinguen otras formas clínicas de eritremia. Incluyendo la forma ya estudiada, se distinguen:

1. Policitemia rubra megalosplénica tipo Vaquez, descrita anteriormente, que se caracteriza por poliglobulia y aumento de volumen del bazo.
2. Policitemia con esplenomegalia e ictericia urobilínica, descubriéndose en la necropsia cirrosis del hígado (Mosse).
3. Policitemia hipertónica tipo Geisböck, con policitemia e hipertonia vascular, pero sin esplenomegalia. Según Curschmann, es más frecuente el tipo familiar de poliglobulia megaloesplénica que el de poliglobulia hipertónica.
4. Policitemia con esplenomegalia e hipertonia (Descatello.).
5. Policitemia sin esplenomegalia y sin hipertensión vascular (Arnstein).

Aparte el aumento del número de glóbulos rojos, que puede alcanzar la cifra de 12 millones (entre los casos publicados por mí, figura uno con 13.280.000, y otro con 12 millones), pueden encontrarse glóbulos rojos gigantes, normoblastos y, casi siempre, aumento del número de leucocitos. Como tránsito entre la policitemia esencial y la leucemia, debemos mencionar el síndrome descrito por Blumenthal. En la enfermedad de Blumenthal no existe infarto esplénico, ni infartos ganglionares, ni hipertensión vascular, pero sí se descubre intumescencia hepática; además de la poliglobulia, es característica la existencia de un cuadro subleucémico, de tal suerte que con cifras globulares poco altas se encuentran numerosos mielocitos (45 por 100), con predominio de mielocitos neutrófilos. También aquí se descubre transformación roja de la médula ósea diafisaria, y en los huesos planos se encuentra médula roja hiperplástica.

Algunos autores consideran la poliglobulia esencial como una forma de hiperglobulia compensadora. Mohr y Lommel han expuesto la opinión de que en la policitemia está rebajado el poder de fijación de la hemoglobina para el oxígeno, por cuyo motivo aumentaría el número de eritrocitos para compensar el déficit en cuestión; pero Masing y otros, no han podido demostrar diferencia alguna por lo que respecta a la capacidad de fijación del oxígeno por la hemoglobina, que se comportaría en este sentido como el pigmento del individuo sano. Para Senator, la causa de la poliglobulia compensadora habría que buscarla en un aumento patológico de la actividad respiratoria de los tejidos; y en lo tocante a la policitemia con tumor esplénico e ictericia urobilínica, se sostiene por algunos que el aumento de eritrocitos constituye un fenómeno reaccional, secundario a la hemolisis.

## Anemias

La palabra **anemia** se emplea para designar la disminución de la hemoglobina (oligocromemia) y del número de eritrocitos (oligocitemia). La distinción entre la anemia verdadera y la **pseudoanemia** no es posible sino a condición de proceder al recuento de los glóbulos rojos y a la dosificación de la hemoglobina, pues la palidez de la piel, sobre la que se basa generalmente el diagnóstico de anemia, no tiene aisladamente ninguna importancia desde que sabemos que buen número de individuos de aspecto pálido, anémico, tienen una sangre de composición normal. El espesor y transparencia de la piel, el grado de desarrollo de la red capilar tegumentaria y las influencias vasomotoras, son factores que intervienen en la determinación del color de la piel, en la «encarnación» de las personas. A la inversa, en otros casos el examen de la sangre descubre un estado de pobreza que no se sospechaba en vista del aspecto florido del sujeto.

En condiciones normales los glóbulos rojos destruídos son reemplazados en igual medida por hematíes de nueva formación procedentes de la médula ósea, gracias a lo cual se mantiene invariable la composición globular de la sangre. Por lo tanto, se comprende que los estados de pobreza sanguínea se desarrollarán en las condiciones siguientes:

1. Cuando permaneciendo normal la capacidad regenerativa de la médula ósea, esté aumentada la destrucción de eritrocitos o haya pérdidas sanguíneas.

2. Cuando a pesar de mantenerse en límites normales la destrucción globular, esté disminuída la capacidad regenerativa del aparato eritropoiético.

3. Cuando se den reunidas las dos circunstancias anteriores, es decir, cuando además de estar aumentada la destrucción de glóbulos, esté restringida al mismo tiempo la formación de eritrocitos, a causa de un estado de insuficiencia funcional de la médula ósea.

Pero como en la práctica no contamos con medios seguros para medir la participación de cada uno de los factores enumerados en la génesis de los estados anémicos, de ahí que la clasificación de éstos tenga que ser forzosamente provisional, máxime si se considera que todavía desconocemos en la actualidad la etiología y el proceso patogénico de algunas formas de anemia. En el cuadro adjunto, tomado en parte de A. Herz, están agrupados los estados anémicos con arreglo a su patogenia:

I Anemias por pérdida de sangre. Anemias posthemorrágicas aguda y crónica.

Anemias debidas a una destrucción anormalmente intensa de glóbulos rojos (anemias hemolíticas).

*a)* Anemias debidas a venenos hemáticos (nitrobenzol, saponina).
*b)* Anemias debidas a parásitos intestinales (botriocéfalo, etc.)
*c)* Algunas formas de anemia infecciosa (sífilis, malaria).
*d)* La anemia perniciosa.
*e)* La anemia de la enfermedad de Banti.
*f)* La ictericia hemolítica.

II Anemias dependientes de una enfermedad primaria de la médula ósea (insuficiencia eritropoiética).
*a)* Estados anémicos relacionados con procesos destructivos de la médula ósea por tumores (carcinoma), por infiltraciones leucémicas o por esclerosis de la médula del hueso (ósteomieloesclerosis).
*b)* Anemias dependientes de un estado de insuficiencia de la médula ósea, relacionado probablemente con intoxicaciones endógenas. Tal ocurre en la nefritis y en las enfermedades de la nutrición.
*c)* Anemia de las enfermedades consuntivas y de la inanición.

III En algunos casos entran en juego los dos factores enumerados, es decir, hay sobredestrucción globular y, al mismo tiempo, insuficiencia de la médula ósea. Tal ocurre verosímilmente en la anemia post-infecciosa. En la anemia perniciosa aplástica se trata con toda probabilidad de este doble mecanismo.

IV La clorosis constituye una entidad aparte, imposible de catalogar en ninguno de los grupos precedentes y que está relacionada verosímilmente con alteraciones de las glándulas vasculares-sanguíneas. Pittaluga incluye esta enfermedad en el grupo de las hemodistrofias.

Gracias al examen de la sangre resulta hacedero formar juicio acerca del comportamiento de la médula ósea. Siempre que es posible, la médula ósea tiende a reparar el déficit globular, lo que se revela por la aparición en el torrente circulatorio de alguna o de la totalidad de aquellas formas globulares que han sido estudiadas en páginas precedentes. El hallazgo, en la sangre circulante, de formas de regeneración globular constituye una prueba segura de que la médula es todavía capaz de formar nuevos glóbulos para compensar en totalidad o en parte el déficit sanguíneo; por lo tanto, la demostración de formas eritrocíticas jóvenes es un signo evidente que permite sacar la conclusión de que el tejido eritropoiético es capaz de funcionar, o en otros términos, de que se trata de una anemia plástica. Conforme a lo dicho en las primeras páginas, la reacción plástica de la médula se traduce por la aparición en el torrente circulatorio de poiquilo-y anisocitos, de glóbulos policromatófilos, de hematíes con granulaciones basófilas, y sobre todo, por la aparición de glóbulos rojos nucleados. Bajo este último aspecto, se acostumbra a distinguir, sobre todo en Alemania, la reacción normoblástica u ortoplástica, cuando se descubren en las preparaciones glóbulos rojos del tipo de los normoblastos; y la reacción megaloblástica, que se defi-

ne por la existencia de megaloblastos, y que sería característica de la anemia perniciosa. En casos graves, hasta pueden pasar a la sangre los hematoblastos linfoides, esto es, las células matrices de los eritrocitos nucleados.

Además de las anemias plásticas o regenerativas, se distinguen formas aplásticas de anemia (Ehrlich), que también se designan con los nombres de anemia asténica, paralítica o arregenerativa. Se reconocen estas formas anémicas porque el examen más escrupuloso de las preparaciones no permite demostrar la existencia del menor indicio de regeneración globular, lo que se interpreta, naturalmente, como un signo ominoso que traduce un estado de completa insuficiencia de la médula ósea. Las formas intermedias entre las anemias plásticas y asténicas, corresponden al grupo de los estados anémicos hipoplásticos, en los que no falta por completo la reacción medular eritropoiética.

La hiperactividad funcional de la médula ósea se traduce por modificaciones anatómicas consistentes en aumento de su vascularización, en acentuación de la capacidad proliferativa de los elementos medulares y, en casos graves, tal como en la anemia perniciosa plástica, por transformación de la médula amarilla inactiva en médula roja activa. Aunque estos fenómenos reaccionales se extienden comúnmente a todas las células del tejido medular (a los elementos formadores de glóbulos blancos y de glóbulos rojos y a los megacariocitos), a veces preponderan, sin embargo, algunas de estas formas, p. ej., las de la serie eritroblástica. En tales condiciones, para cubrir el déficit globular, pasan a la circulación de los elementos neoformados todavía inmaturos, los normoblastos, e irrumpen a veces en gran número de un solo golpe, a manera de crísis (crísis normoblástica). Pero a consecuencia de la exagerada actividad de la médula ósea, puede sobrevenir más pronto o más tarde un estado de agotamiento de la misma, a partir de cuyo momento faltará todo indicio de reacción medular, y en consecuencia, la primitiva forma plástica de anemia evolucionará hacia la forma asténica o paralítica. En otros casos la aplasia medular es primitiva y no va precedida, por tanto, de una fase de hiperactividad; pero ya se trate de una aplasia primitiva o de aplasia por agotamiento, el tejido medular adquiere aspecto grasoso u ofrece un aspecto gelatinoso característico (médula gelatinosa). Cuando es muy activa la neoformación de glóbulos rojos, entonces se realiza la **transformación mieloide** de los ganglios linfáticos y del bazo, y hasta pueden aparecer focos mieloides en el hígado y en otros territorios.

La aparición de focos eritroblásticos extramedulares (en el hígado, en el bazo y en los ganglios linfáticos) se explica, o bien por una especie de reviviscencia de residuos eritroblásticos autónomos existentes en los órganos enumerados, o bien por la colonización de elementos medulares que han sido arrastrados y que se comportan, por tanto, como verdaderas metástasis. Focos de esta naturaleza se encontrarían en las anemias tóxicas experimentales (Sternberg) y en las anemias posthemorrágicas (v. Domarus y otros). Danberg ha visto desarrollarse en conejos vueltos anémicos con inyecciones de pirogalol, tejido hemopoiético en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y suprarrenales, y piensa que se trata de formaciones autóctonas originadas a partir del endotelio de los vasos sanguíneos

y de los senos. Erdmann ha encontrado focos eritroblásticos en el páncreas, riñón y suprarrenales, en casos de sífilis congénita; y v. Domarus y Askanazy, en el hígado, bazo y ganglios linfáticos de sujetos muertos de anemia perniciosa criptogenética. En animales envenenados con sapotoxina, observaron Isaak y Moeckel transformación mieloide del bazo. La cuestión, tan debatida, de si estos focos extramedulares contribuyen a la regeneración de la sangre, ha sido resuelta de manera contradictoria. Para algunos autores, tales focos no tendrían significación eritropoiética alguna.

El grado de la **anemia posthemorrágica aguda** consecutiva a pérdidas más o menos copiosas de sangre, pero siempre de cierta intensidad, guarda relación con la cantidad de sangre perdida. Los límites de la cantidad de sangre que un individuo puede perder en breves instantes sin que sobrevenga la muerte, oscila entre $^1/_2$ y $^3/_4$ de la masa hemática total; pero se comprende que en la determinación del éxito letal han de influir diversos factores, tales como la rapidez de la pérdida sanguínea, la edad del sujeto (los niños soportan mejor las hemorragias que los adultos), el estado de nutrición, etc. La muerte que sobreviene a consecuencia de hemorragias copiosas, es debida a la insuficiente replección del sistema vascular.

Inmediatamente después de la hemorragia (traumática, hemoptisis o hematemesis profusas, etc.) aumenta el contenido acuoso de la sangre, por pasar agua de los tejidos al sistema vascular, lo que contribuye a que se diluyan todavía más los glóbulos que quedan encerrados en los vasos. La actividad regeneradora de la médula ósea se traduce por la aparición, a partir del segundo o tercer día, de glóbulos rojos policromatófilos y de normoblastos; pero como la regeneración globular marcha más de prisa que la formación de hemoglobina (Ott y Laache), de ahí que el índice cromático sea al principio inferior a la unidad. Andando el tiempo, y cuando los glóbulos rojos han alcanzado la cifra normal o quizá la hayan sobrepasado algo, la hemoglobina continúa aumentando progresivamente, hasta que, finalmente, el valor del índice llega a alcanzar la cifra normal. Claro está que la duración del período de regeneración depende de variados factores, tales como la edad, el género de alimentación, las condiciones higiénicas, el tratamiento medicamentoso, etc., y además, de la cuantía de la hemorragia. En las hemorragias graves, la restitución tarda en realizarse cuatro o seis semanas, término medio, mientras que en los estados anémicos consecutivos a hemorragias poco pronunciadas, la regeneración de la sangre se realiza al cabo de pocos días, en el plazo de dos a siete días. Durante la fase regenerativa, la médula grasosa se transforma en médula roja.

En caso de hemorragias pequeñas, pero reiteradas, como ocurre en casos de úlcera de estómago, de hemoptisis, de flujos hemorroidales, se desarrolla el cuadro de la **anemia posthemorrágica crónica.** El examen de la sangre demuestra disminución más o menos acentuada del número de eritrocitos y signos de regeneración sanguínea, traducidos por la aparición de las formas globulares descritas al principio, y sobre todo, por la aparición de normoblastos, y a veces también de megaloblastos. Esto último sólo ocurre en los casos graves de tipo pernicioso. Como en la anemia aguda, en las formas crónicas la hemoglobina se regenera con más lentitud que los

glóbulos, y por tanto, el índice globular es inferior a la unidad. Si las hemorragias son muy repetidas, la neoformación sanguínea puede resultar insuficiente y la médula ósea puede llegar a agotarse funcionalmente.

En época reciente se ha recomendado la sangría como recurso terapéutico para combatir la anemia. Se funda este método terapéutico en que, después de sangrías de cierta entidad, aparece en el suero de los individuos una substancia que obra, al parecer, como estímulo de la médula ósea. A esta substancia le han dado Carnot y Deflandre el nombre de hemopoietina.

Los **venenos hemáticos** en sentido estricto, es decir, las noxas que actúan destruyendo los glóbulos rojos circulantes, determinan, como es consiguiente, un estado anémico; pero también producen idéntico resultado los venenos que coercen la actividad regeneradora de la médula del hueso. Figuran entre estos venenos, la toluilenodiamina, el nitrobenzol, la fenilhidracina, el clorato potásico, el mercurio y, sobre todo, el plomo. En la intoxicación saturnina crónica puede demostrarse disminución de la hemoglobina y de los eritrocitos, anisocitosis, poiquilocitosis, glóbulos policromatófilos, normoblastos y hasta megaloblastos en casos determinados (Grawitz); pero lo que interesa conocer en este estado, es el hecho de encontrarse glóbulos rojos con granulaciones basófilas (Ehrlich, Lazarus, Sabrazés) en una fase muy temprana del envenenamiento crónico por el plomo, de tal manera que el médico dispone por esto mismo de un recurso que le permite diagnosticar la intoxicación en una época en que falta todo signo clínico. Al paso que algunos autores admiten que la causa de la anemia saturnina hay que buscarla en la destrucción de los glóbulos rojos, otros investigadores tienden a admitir que el plomo obra de manera perniciosa sobre la médula ósea.

También pueden incluirse en este grupo las anemias que sobrevienen en algunas infecciones (sepsis, escarlatina, malaria, fiebre tifoidea, tuberculosis, sífilis), aunque, a la verdad, tampoco pueda excluirse la intervención de alteraciones medulares dependientes de la acción de los venenos bacterianos. En la verminosis intestinal (teniasis, tricocefalosis), y más especialmente en la botriocefalosis, se desarrollan estados anémicos que adoptan a veces el tipo de la anemia perniciosa. Estas anemias de origen verminoso se atribuyen a la acción hemolítica de los venenos procedentes del cuerpo parasitario.

Es lo común que en la producción del cuadro anémico desarrollado bajo la influencia de una cualesquiera de las causas enumeradas, intervenga más de un factor etiológico (destrucción globular, hemorragias, escasa actividad de la médula ósea, etc.) En la anemia cancerosa intervienen a veces múltiples factores anemizantes: hemorragias, metástasis cancerosas que destruyen la médula ósea, alimentación defectuosa, acción tóxica de las substancias derivadas de la masa tumoral, posibles infecciones, etcétera.

Algunas de las causas anteriormente citadas (vermes intestinales, sepsis, sífilis, malaria, cáncer, intoxicaciones crónicas) producen el cuadro de la **anemia perniciosa**, cuadro que se designa con el nombre de anemia perniciosa secundaria o sintomática, para

diferenciarlo de la anemia perniciosa **esencial criptogenética** (anemia de Biermer), cuya causa se nos escapa por ahora. No resulta posible en ocasiones distinguir la anemia perniciosa sintomática de la forma criptogenética, por la razón de que no hay ningún signo hemático característico que permita diferenciarlas.

En las formas avanzadas de anemia perniciosa la cifra globular puede ser extraordinariamente baja; el número de eritrocitos está en general por debajo de dos millones por mmtr. cúbico, pero en casos aislados puede descender a 143.000 (Quincke), a 138.000 (Naegeli), y más todavía. La hemoglobina se encuentra también disminuída, pudiendo descender a cifras enormemente bajas, hasta el 8 por 100; pero como los glóbulos rojos son relativamente ricos en hemoglobina, y como existen, además, eritrocitos gigantes más cargados de pigmento que los de talla normal, de ahí que el índice cromático sea superior a la unidad. Además, en la forma regenerativa o plástica de la anemia perniciosa se encuentran los conocidos signos de regeneración hemática, traducidos por la presencia de aniso-y poiquilocitos, de glóbulos policromatófilos y con puntuaciones basófilas, de normoblastos y, sobre todo, de megaloblastos, cuya presencia sería característica del tipo pernicioso. En la anemia aplástica faltará, según se comprende, todo indicio de regeneración sanguínea. Por lo que respecta a la cifra leucocitaria, no es infrecuente observar leucopenia más o menos marcada (4.000, 2.000 y menos, por mmtr. cúbico) con linfocitosis relativa (Lazarus), y disminución del número de plaquetas. No es raro demostrar aumento moderado de volumen del bazo.

Se han expuesto multitud de teorías para explicar la génesis de la anemia perniciosa. Por lo pronto, está fuera de duda que en estos casos está aumentada la destrucción de glóbulos rojos, como lo prueba la presencia de depósitos sideróticos en los órganos internos (en el bazo, riñones, médula ósea y, sobre todo, en el hígado), y como lo prueba también el aumento de eliminación de hierro por la orina y la presencia de urobilina. Según algunos autores, la anemia perniciosa criptogenética estaría relacionada con intoxicaciones de tipo hemolítico de origen intestinal (Hunter, Lüdcke y Fejes), y hasta se achacó la formación de estos venenos intestinales anormales a la ausencia de secreción clorhídrica del estómago. Sahli sostiene que la aquilia gástrica constituye el factor etiológico esencial de la anemia perniciosa, de tal manera, dice él, que «el cuadro hemático de la anemia perniciosa sería la expresión de una reacción de la médula ósea ante la escasez de hierro ingerido». La aquilia sería causa de alteraciones en la absorción del hierro alimenticio, con lo cual ingresaría en el cuerpo una insuficiente cantidad de materiales ferruginosos, desarrollándose, en consecuencia, el estado anémico. Según A. Hurst, la anaclorhidria es un síntoma constante en la anemia perniciosa, y hace observar que la anaclorhidria puede preceder al desarrollo de la anemia ocho y doce años, y que persiste la anaclorhidria a pesar de aumentar la hemoglobina bajo la influencia del tratamiento, por ejemplo, cuando sube de 30 a 85 por 100. Por último, hace notar que en las anemias consecutivas a hemorragias gástricas o duodena-

les nunca se encuentra ausencia completa de ClH, aunque la cifra de hemoglobina haya descendido a 30 ó 40 por 100.

Que la aquilia no basta por sí sola para producir anemia, lo demuestra el hecho de que existan numerosos enfermos con aquilia gástrica en quienes no se descubre ni el más ligero estado anémico, y esto a pesar de que el trastorno secretor del estómago date de largo plazo. Cierto que Knud-Faber pretende que en un tanto por ciento bastante elevado de los aquílicos vistos por él, podía demostrarse anemia más o menos acentuada; pero debemos hacer notar a renglón seguido que otros autores no han podido comprobar semejante relación entre la insuficiencia secretora del estómago y el estado de la sangre. Entre nuestros gastropatólogos, Urrutia tiene la impresión de que la inmensa mayoría de los aquílicos no están anémicos, y, por mi parte, no dudo en subscribir la misma conclusión formulada por nuestro especialista. Es evidente que en algunos de los muchos aquílicos que vemos en la consulta se demuestra anemia de grado variable, pero, de todos modos, son siempre muchos más los casos en que se encuentra composición hemática normal. Bastaría esto sólo para rechazar la doctrina exclusivamente gastrógena de la anemia perniciosa, y hasta podría preguntarse si en algunos de aquellos casos en que coexisten la aquilia y el estado anémico, no se trata en rigor de efectos coordinados de una misma causa; y si, para otro cierto número de casos, no representa la aquilia un trastorno secundario al estado anémico, y no el punto de partida para el desarrollo de la anemia. Sin embargo, es indudable que existe una anemia de origen intestinal, o si se quiere, gastro-enterógena. Knud-Faber trata de explicar la anemia de origen aquílico admitiendo que la falta de ácido clorhídrico favorece el desarrollo de una flora bacteriana dotada de propiedades hemolíticas, y que estos venenos hemotóxicos reabsorbidos a nivel de la mucosa intestinal conducen a la anemia. Este criterio acerca del origen intestinal de la anemia perniciosa criptogenética ha sido defendido por algunos investigadores, entre ellos, por Hunter.

Los beneficiosos efectos obtenidos en algunos casos de anemia perniciosa después de establecer una fístula intestinal a nivel de la extremidad inferior del intestino delgado, los atribuye Seyderhelm a que se modifica la flora patógena del intestino delgado, en el cual existe una flora idéntica a la flora propia del intestino grueso normal. En efecto, en aquellos casos en que mejora el cuadro anémico después de la formación del ano contranatural, se observa que, a la vuelta de uno o dos días, el líquido que fluye por la fístula, que es de color oscuro, de aspecto fecaloide y con una flora idéntica a la del intestino grueso, se torna de color amarillento, pierde el olor fecal y se hace más pobre en bacterias. Por el contrario, en los casos no mejorados clínicamente no se produce cambio alguno en el aspecto de las heces.

Lo cierto es que pueden desarrollarse anemias de tipo pernicioso (calificadas en este caso como sintomáticas) a consecuencia de parásitos intestinales, sobre todo de la uncinaria duodenal y del botriocéfalo, de cuyos vermes se han logrado extraer substancias dota-

das de acción hemotóxica. Son muy interesantes en este sentido los recientes trabajos de Seyderhelm acerca de la anemia perniciosa del caballo originada por la presencia de larvas de *Oestrus equi* en el estómago de estos animales. El extracto acuoso de las larvas de gastrófilo es sumamente tóxico para el caballo y produce en él una anemia de tipo pernicioso cuando se administra en inyección o por vía digestiva. Seyderhelm hizo también la interesante observación de que se puede producir la enfermedad en otros animales inyectados con sangre procedente de caballos enfermos; y, de otra parte, como el extracto de larvas de gastrófilo no es directamente hemolítico, ni actúa primariamente sobre el tejido hematoblástico, cree el autor que los materiales contenidos en el cuerpo del parásito dejan en libertad, o producen en el interior del organismo, un veneno de acción anemizante.

Pappenheim ha expuesto un concepto nuevo acerca de la patogenia de la enfermedad de Biermer. Según Pappenheim, la misma causa autotóxica que produce la anemia produce también las alteraciones halladas en otros órganos (en el estómago, en el sistema nervioso, etc.), de tal suerte que tanto la anemia como las restantes alteraciones orgánicas representarían efectos coordinados de una misma causa. El agente tóxico interno, derivado probablemente de un metabolismo viciado, sería de constitución semejante a los productos resultantes de la destrucción de algunos derivados aminados del fenol, p. ej., del p-amidofenol y de la fenilhidracina, o de la hidroxilamina ($NH_2OH$). No se puede precisar de momento en qué órgano se origina la substancia anemizante, ni tampoco cuál es el primum movens de las alteraciones de este órgano; pero lo que sí puede asegurarse, es que, además de las causas exógenas capaces de conducir al desarrollo de la anemia de tipo pernicioso (lúes, botriocefalosis, embarazo), se requiere una especial disposición interna, hereditaria o adquirida, por parte del sujeto víctima de aquellas influencias externas. Que existe, desde luego, esta disposición interna, lo demuestra claramente el hecho de que no todos los portadores de botriocéfalo enfermen de anemia, como tampoco enferman de anemia perniciosa todos los caballos portadores de larvas de gastrófilo (Seyderhelm).

Según Eppinger, la anemia perniciosa dependería de un estado hiperfuncional del bazo (hiperesplenia). Eppinger sostiene que en la anemia perniciosa se realiza en el bazo una destrucción anormal de hematíes, hemolisis que se completaría en el hígado a nivel de las células de Kuppfer, que se encuentran cargadas de glóbulos o de fragmentos globulares. Fundándose en los trabajos de anatomía patológica relativos a las lesiones esplénicas demostradas en el bazo extirpado a enfermos de anemia perniciosa, Eppinger cree que puede explicarse la hemolisis patológica en vista de las lesiones vasculares encontradas en el bazo. La sangre que circula en la arteria esplénica y que no puede seguir su camino normal —arteria central, capilares de la pulpa y senos—, a causa del espesamiento de sus paredes, se encauzaría hacia los capilares intra-foliculares que se abren directamente en la pulpa del órgano; los glóbulos caídos en la pulpa sufren la hemolisis, la cual se completaría en el hígado. Nada sabemos acerca de la causa de las lesiones vasculares del bazo.

Ya se habló en lugar oportuno de los venenos hemolíticos derivados de los parásitos intestinales. En los animales se ha logrado provocar el cuadro de la

anemia administrándoles per os o por vía subcutánea ácido oleico y oleato sódico, y también mediante la administración de substancias oleosas (Adler) y con las inyecciones intravenosas de lecitina (Port). La anemia provocada en estas circunstancias es debida probablemente a la acción hemolítica de los ácidos grasos no saturados. De la mucosa gastro-intestinal de sujetos muertos de anemia perniciosa, han extraído Berger y Tsuchiya mediante el éter una substancia lipoide dotada de acción hemolítica más intensa que la extraída de la mucosa intestinal normal. Según Kairinkschtis, en tanto los conejos inyectados con extractos de médula ósea de individuos sanos no experimentan alteración alguna apreciable, en cambio, los animales inyectados con extractos de médula de sujetos muertos de anemia perniciosa enferman gravemente y terminan por sucumbir.

Ultimamente ha señalado Aron la posible existencia de factores alimenticios en la génesis de la anemia perniciosa. De antiguo se sabe que tanto el hombre como los animales sometidos a una dieta inconveniente, pobre en hierro, se tornan anémicos, y que basta mejorar las condiciones alimenticias para que aumente en poco tiempo la cifra de eritrocitos y de hemoglobina. Aron hace notar que en el año 1923, coincidiendo con el mal estado económico de la población alemana, se observaron numerosos casos de anemia infantil y de escorbuto, coincidiendo con un notable incremento de casos de anemia perniciosa. Al mejorar las condiciones económicas, y por ende, las condiciones de alimentación, se comprobó una disminución paralela de los casos de escorbuto, de anemia infantil y de anemia perniciosa del adulto. De estas observaciones deduce Aron la posible influencia de factores alimenticios, probablemente de la carencia de vitaminas, en el determinismo de la anemia perniciosa. Fundándose en observaciones clínicas y en los resultados experimentales logrados en ratas, sostienen Koessler, Maurer y Longhlin que la carencia de vitaminas de tipo A tiene gran importancia en la producción de las alteraciones hemáticas y gastro-intestinales de los estados anémicos.

Casos de **anemia hemolítica aguda** fueron descritos primeramente por Lederer. Trátase, a lo que parece, de una enfermedad sui generis, sin parentesco con la anemia perniciosa, ni con la ictericia hemolítica, que vamos a estudiar a continuación. El cuadro hemático consiste en anemia, aumento del índice cromático, leucocitosis y presencia de normo- y megaloblastos; no hay disminución de la resistencia globular. Hay ictericia y urobilinuria, y se aprecia moderado infarto esplénico (Christiansen).

Conocida la eficacia de la cura de hígado en el tratamiento de la anemia perniciosa, se han expuesto diferentes criterios acerca del mecanismo de acción de la cura de Whipple. Cierto que algunos casos de anemia perniciosa se muestran refractarios al tratamiento por la ingestión de hígado crudo en substancia, conforme observaron E. Weil y otros autores; pero es evidente que la mayoría de los enfermos de anemia perniciosa se benefician grandemente con este tratamiento. Según Neihardt y Bannasch, en individuos jóvenes y sanos la ingestión de 500 gr. de hígado por día, sostenida durante doce días a un mes, produce aumento de la cantidad de hemoglobina, incremento del número de hematíes y urobilinuria durante todo el tiempo que se mantiene la dieta, sin que se descubran modificaciones del cuadro hemoleucocitario; pero los autores hacen notar que, salvo la urobilinuria, que fué constante en todos los sujetos examinados, el aumento de eritrocitos y de Hb sólo se observó en algu-

nos casos (en la mitad, el aumento de hemoglobina; y en los tres cuartos de los casos, el incremento de eritrocitos).

Los beneficiosos efectos de la cura de hígado en casos de anemia perniciosa, se han explicado de muy diferentes maneras. Por lo pronto, se admite por algunos que ciertas substancias contenidas en el hígado actúan como estimulantes de los órganos hemopoiéticos. Otros autores sostienen que la favorable acción de la cura de Whipple está relacionada con el poder antihemolítico de ciertos materiales existentes en el hígado, de tal manera que en estas condiciones se coerce la destrucción globular. En cambio, para aquellos investigadores que admiten la relación entre la enfermedad de Biermer y la carencia de ciertos factores alimenticios accesorios, el beneficioso efecto de la ingestión de hígado crudo o de extractos de hígado se debería a la acción de especiales vitaminas. Los resultados alcanzados en estos últimos años permiten afirmar que la cura de hígado tiene una doble acción: una acción anespecífica, referible a una estimulación de la hemopoiesis e inhibición de la hemolisis (doble efecto que también posee el régimen cárneo, conforme se ha tenido ocasión de ver en la anemia experimental del perro y del conejo); y una acción específica, relacionada con la existencia de un fermento específico contenido en el hígado, necesario para la formación del estroma globular y para la maduración de los eritroblastos.

La **ictericia hemolítica** se caracteriza fundamentalmente por esplenomegalia, aumento de volumen del hígado, anemia e ictericia. En la ictericia hemolítica familiar tipo Minkowski-Chauffard —o por otros nombres, esplenomegalia familiar congénita con ictericia crónica acolúrica (Parkes Weber) o ictericia crónica acolúrica esplenomegálica (Cantoni y Milani)— el cuadro hemático consiste en anemia más o menos acentuada de tipo regenerativo, con poiquilo-y anisocitos, hematíes granulosos y glóbulos nucleados. La fragilidad globular observada en estos casos (Chauffard, Widal y otros) estaría relacionada con la fijación de hemolisinas orgánicas (Troisier) o de hemolisinas extrañas, bacterianas o tóxicas (Troisier y Richet). El carácter diferencial más importante entre la ictericia familiar congénita y la ictericia hemolítica adquirida tipo Hayem-Widal, consiste en el fenómeno de la autoaglutinación que se observa en la última forma, es decir, en la propiedad que posee el suero del enfermo de aglutinar sus propios glóbulos (Widal). Aunque la ictericia hemolítica tipo Hayem-Widal se observa a título secundario en relación con las infecciones sifilítica, malárica, etc., en otras circunstancias se trata de ictericia hemolítica criptogenética.

La ictericia que forma parte del cuadro clínico está en relación con la hemolisis exagerada dependiente de la fragilidad globular; pero, en oposición a lo que ocurre en las ictericias por retención, en las que pasan a la sangre pigmentos y sales de ácidos biliares (es decir, los componentes de la bilis), en la ictericia hemolítica solamente se demuestra la existencia de pigmentos biliares derivados de la destrucción de la hemoglobina, pero no de sales de ácidos biliares. En la orina se encuentra urobilina, y algunas veces, también bilirrubi-

na (Pel); y en las heces, coloreadas o hipercoloreadas por los pigmentos biliares, se descubre gran cantidad de urobilina.

En oposición a la idea sostenida por Widal, de que los glóbulos rojos son destruídos en pleno torrente circulatorio, la mayoría de los autores son partidarios de la teoría establecida por Minkowski, según la cual la ictericia hemolítica es resultado de perturbaciones del funcionamiento del bazo. A consecuencia de la excesiva destrucción de glóbulos rojos a nivel del bazo, se liberan grandes cantidades de hemoglobina, que sería luego transformada en bilirrubina por el hígado. El estado anémico y la ictericia serían, por tanto, consecuencia de la sobreactividad funcional del bazo, de la hiperesplenia, y, en este sentido, Eppinger sostiene la unidad de la anemia perniciosa y de la ictericia hemolítica.

Desconocemos por el momento la causa o causas de la hiperfunción del bazo, aunque no es infundada la sospecha de que deben desempeñar cierto papel en este sentido las influencias tóxicas e infecciosas. Por lo demás, el hecho de que la esplenectomía cure rápida y completamente la enfermedad (Banti, Micheli, Eppinger y Ranzi), prueba la intervención esencial del bazo en la génesis del proceso.

En el grupo de las anemias del tipo de la ictericia hemolítica, incluye recientemente Ward una serie de procesos morbosos poco frecuentes y que se distinguen por los siguientes caracteres comunes: por el carácter de ser familiares, hereditarios o congénitos; por el curso intermitente o paroxístico; y por una anormal fragilidad de los glóbulos, dependiente de alteraciones plasmáticas primarias. Desde el punto de vista clínico, estos estados pueden cursar de manera latente, sin que exista anemia y sin que se descubra ningún otro síntoma, salvo, naturalmente, las alteraciones de la resistencia globular y las modificaciones morfológicas de los eritrocitos; o bien cursan con síntomas clínicos muy parecidos a los de la ictericia hemolítica descrita anteriormente (anemia, ictericia, infarto esplénico). En la sangre se encuentran, según los casos, glóbulos rojos elípticos o falciformes, disminución del número de eritrocitos, signos de regeneración globular, etcétera.

Se considera como una forma especial de anemia hemolítica, la llamada **anemia de hematíes falciformes**, observada hasta ahora sólo en individuos de raza negra, y que tiene carácter familiar y hereditario (Herrick, Huck, Sydenstricker). Aparte de la disminución de eritrocitos y de la presencia de hematíes granulosos y nucleados, sin modificaciones del cuadro leucocitario, lo verdaderamente característico de la enfermedad es el hecho de que en las preparaciones frescas de sangre se observan algunos hematíes falciformes, que van aumentando en número, hasta alcanzar la cuarta parte aproximadamente de la totalidad de los glóbulos. Esta característica deformación de los glóbulos fuera del sistema vascular también ocurre cuando los hematíes del enfermo se ponen en contacto con suero procedente de un sujeto sano; en cambio, los eritrocitos normales no se deforman, según Huck, cuando se mezclan con suero sanguíneo de sujetos que padecen esta peculiar forma de anemia. En contra la opinión de Huck, Graham sostiene que los glóbulos rojos sólo experimentan la deformación falciforme en presencia de suero de enfermos de este tipo de anemia.

En cuanto a la anemia de la enfermedad de Banti, la explica este autor por la formación, a nivel del bazo, de productos tóxicos de acción anemizante y cirrótica; la producción de estos venenos de origen esplénico estaría supeditada a la acción de noxas de naturaleza desconocida que ingresan en el organismo. No obstante la opinión defendida por algunos autores acerca de la naturaleza hemolítica de la anemia de la enfermedad de Banti, niega este autor que en el proceso que lleva su nombre haya hemolisis exagerada, por la razón de que no se descubren depósitos sideróticos en el hígado ni en el bazo.

Debemos mencionar también la **ictericia hemolisínica** (Chauffard y Troisier), relacionada, no precisamente con una fragilidad anormal de los glóbulos, sino

con la presencia en la sangre de una hemolisina que tiene las propiedades de un verdadero amboceptor hemolítico. Véase, a este respecto, el capítulo consagrado al estudio de las ictericias, en el segundo tomo de este Manual.

La **hemoglobinuria paroxística esencial**, en cuya etiologia figura la sífilis con gran frecuencia (Matsuo), se caracteriza por la aparición paroxística de hemoglobina en la orina, a causa de la brusca destrucción de grandes cantidades de eritrocitos en el torrente circulatorio. La causa ocasional de los paroxismos es referible, la inmensa mayoría de las veces, a la acción local o general del frío, y de ahí el nombre de «hemoglobinuria paroxística a frigore». En los individuos predispuestos basta ya la simple inmersión de un segmento reducido del cuerpo (manos o pies) en agua fría, para provocar una crisis de hemoglobinuria. La cantidad de glóbulos rojos que precisa destruirse para que aparezca hemoglobinuria, es de 1 por 60 (Ponfick) o de 1 por 57 (J. Camus). Para comprender el mecanismo de la hemoglobinuria a frigore, es interesante señalar los hechos siguientes:

1. Cuando se mezcla suero o plasma oxalatado (extraído fuera de la crisis) de un hemoglobinúrico con glóbulos rojos humanos, y luego se abandona la mezcla a la temperatura de 37°, no se produce hemolisis; pero si previamente se enfría la mezcla a la temperatura de 0° (o a 5°, o a 10°) por espacio de media hora, y se lleva luego al termostato a 37°, en donde se mantiene por espacio de un par de horas, entonces se comprueba que los glóbulos son hemolizados (Donath y Landsteiner). También se logra provocar in vivo la hemolisis sumergiendo un dedo en agua helada (Ehrlich); en este caso el suero que resulta de la coagulación de la sangre obtenida por punción del dedo, aparece teñido por la hemoglobina. Modernamente admite Lüdke que el resultado negativo de la prueba de Donath y Landsteiner en algunos casos de hemoglobinuria paroxística, no depende de la ausencia de hemolisinas, ni de la falta de complemento en el suero, sino de la presencia de substancias anticomplementarias. Es sumamente interesante el hecho, descubierto por Donath y Landsteiner, de que en un número relativamente crecido de sujetos con sífilis terciaria o cuaternaria se puede demostrar la existencia de crío-hemolisinas, aun cuando los enfermos no hubieran padecido nunca crisis hemoglobinúricas. Tales individuos pueden considerarse como hemoglobinúricos latentes.

2. La adición de antisuero humano calentado a 55° (suero que se obtiene inyectando al conejo suero de hombre) al plasma de hemoglobinúrico anula el poder hemolítico de éste, de tal manera que ya no se obtiene hemolisis al practicar la prueba de Donath y Landsteiner (Widal y Rostaine). Además, la inyección de antisuero a los hemoglobinúricos es capaz de coercer, durante algún tiempo, un mes próximamente, la aparición de los paroxismos a frigore.

3. En algunos casos basta el simple enfriamiento que experimenta la sangre al extraerla, para que se produzca hemolisis al llevar la mezcla al termostato (Moro y Noda).

Estos datos han servido de fundamento para explicar el mecanismo de la disolución globular en la hemoglobinuria paroxística. Donath

y Landsteiner admiten que el amboceptor hemolítico (crío-hemolisina) existente en el plasma se fija a los eritrocitos, y que esto ocurre sólo a nivel de los territorios sometidos a la acción del frío, de tal manera que los hematíes sensibilizados fijan luego el complemento en el interior de los territorios vasculares cuya temperatura es normal, produciéndose la hemolisis. De otra manera explican Widal, Abrami y Brissaud el mecanismo de la hemolisis. Consideran los autores que en el plasma sanguíneo existe normalmente el complejo

Hemolisina — Antihemolisina — Complemento,

estable a todas las temperaturas; pero que en el sujeto enfermo se rompe, bajo la acción del frío, el equilibrio coloidal de este complejo, desplazándose o inactivándose la antihemolisina, con lo cual la hemolisina, ahora activa, en unión del complemento, determina la disolución globular. Como, según Widal y sus colaboradores, durante la crisis de hemoglobinuria hay leucopenia, hipotonia vascular y aumento de la coagulabilidad de la sangre, es decir, el complejo hemático-vascular de la crisis coloidoclásica, de ahí que los autores consideren los ataques de hemoglobinuria paroxística a frigore como crisis autocoloidoclásicas provocadas por la acción del frío.

Al paso que gran número de autores sostienen el criterio de que la hemolisis se realiza en pleno torrente circulatorio, como lo prueba, por lo demás, la experiencia ya citada de Ehrlich, Choroschilow es de opinión que los glóbulos rojos alterados por la acción del frío ceden su hemoglobina a nivel del riñón. También cree Rosin que el comienzo de la hemolisis se realiza ya en el interior de los vasos, pero que la completa destrucción de los hematíes tiene lugar en los riñones. Según Bettmann, la destrucción de los glóbulos tendría lugar, por lo menos en algunos casos, a nivel del bazo.

Se admite que en algunas formas de hemoglobinuria, la hemoglobina no procede de los corpúsculos rojos de la sangre, sino de las masas musculares del cuerpo. Esto es lo que ocurriría en la albuminuria paroxística del caballo, entre cuyas causas ocasionales figuran también, como en la hemoglobinuria paroxística del hombre, los enfriamientos y la fatiga; en ciertas formas de hemoglobinuria espontánea del perro; y en fin, en algunos casos calificados como hemoglobinuria a frigore y como hemoglobinuria de fatiga en el hombre. Parece ser que el riñón es más permeable a la hemoglobina muscular que al pigmento hemoglóbico de los corpúsculos rojos de la sangre, de tal suerte que basta inyectar pequeñas cantidades de Hb muscular para que pueda demostrarse su presencia en la orina (J. Camus). De otra parte, en la hemoglobinuria paroxística del caballo se encuentran alteraciones musculares muy acentuadas, y en la autopsia se descubren signos evidentes de inflamación de los músculos, de miositis, que comprometen extensos territorios. Se ha pretendido que también existe en el hombre una forma de hemoglobinuria miógena, fundamentalmente idéntica a la hemoglobinuria paroxística del caballo (Camus y Pagniez, Meyer-Betz).

Según ya se ha dicho anteriormente, la **insuficiencia funcional primaria** de la médula ósea provoca el cuadro de la anemia. Los

procesos destructivos del tejido eritroblástico de la médula (por formaciones tumorales autóctonas o metastáticas, por ósteoesclerosis, por infiltraciones leucémicas, etc.) determinarán un estado de insuficiencia medular, seguido, como es natural, de la aparición de un estado anémico; pero también se admite que puede sobrevenir impotencia funcional de la médula ósea en otras enfermedades, tales como la nefritis y la diabetes sacarina. La causa de esta insuficiencia eritropoiética habría que buscarla probablemente, o en los autovenenos que se producen en estas circunstancias, o en una defectuosa nutrición del tejido medular.

La alimentación defectuosa, unida las más de las veces a una higiene deficiente, tal como se da por desgracia en una gran masa del proletariado, conduce también a la anemia, que dependería en tales casos de la defectuosa nutrición de la médula ósea (Naegeli). La alimentación láctea exclusiva prolongada durante mucho tiempo, va seguida del desarrollo de un estado anémico, a causa de la pobreza de aquel alimento en materiales ferruginosos.

## Clorosis

La **clorosis** es una entidad especial que se observa casi exclusivamente en el sexo femenino y que se desarrolla casi siempre en la época de la pubertad. Desde el punto de vista hematológico se caracteriza por disminución de hemoglobina; pero como el número de glóbulos rojos no decrece paralelamente a la hemoglobina, de ahí que el índice cromático sea inferior a la unidad. En las preparaciones de sangre pueden observarse aniso-y poiquilocitos, glóbulos policromatófilos y, en casos graves, hematíes nucleados y, más raramente, megaloblastos. En las cloroanemias sintomáticas, de naturaleza infecciosa (tuberculosis, sífilis) o tóxica (envenenamiento saturnino crónico, autointoxicación renal), el cuadro hemático es idéntico al que se observa en la clorosis pura esencial de que se habló anteriormente.

Algunos autores admiten la existencia de una forma especial de clorosis (clorosis larvada) en la que falta el cuadro hemático clorótico, pero en la que pueden demostrarse los signos clínicos de la enfermedad (Dubmkoff, Seiler). Yo he visto en dos enfermas, una de las cuales estuvo internada durante algún tiempo en mi Clínica universitaria, un tipo de clorosis con poliglobulia: una de ellas con una cifra globular de 6 millones, tenía tan sólo 30 por 100 de hemoglobina; y la otra, con una cifra globular normal, 45 por 100 de Hb. Más recientemente tuve ocasión de observar otro caso con 5.800.000 eritrocitos y 50 por 100 de hemoglobina. Algunos autores admiten la existencia de una clorosis masculina.

La esencia de la clorosis podría referirse a un disturbio en la síntesis de la hemoglobina (Abderhalden) o a una alteración de los procesos autolíticos de la albúmina, que conduciría a una insuficiente formación del complejo albuminoideo de la hemoglobina (Kottmann). La intervención de disturbios ováricos en la

génesis de la clorosis, es admitida por gran número de autores (v. Noorden, Spillmann). Pittaluga también hace figurar las alteraciones endocrinas, al lado de factores neuropáticos, en la patogenia de la clorosis, enfermedad que el autor incluye en el grupo de las hemodistrofias. Este nuevo grupo nosológico, en el que también incluye las diátesis hemorrágicas, las anemias del tipo de la ictericia hemolítica, las policitemias y la diátesis eosinofílica, se caracterizaría por los siguientes rasgos: prevalencia de las alteraciones bioquímicas sobre las lesiones histológicas; intervención de factores hereditarios, congénitos o familiares, directos o indirectos; y en fin, coexistencia de alteraciones neuropáticas primitivas o secundarias a trastornos de las glándulas incretoras (Pittaluga).

Por más que la clorosis viene estudiándose de antiguo en el capítulo de las Hemopatías, y más recientemente, en el subcapítulo de las «hemodistrofias» (Pittaluga), hemos de convenir en que no se ha precisado todavía la exacta posición nosológica del complejo clorótico. El cuadro hemático de la clorosis se define fundamentalmente por disminución de la hemoglobina, del valor globular y de la actividad de reducción del pigmento sanguíneo (?) A esto se añade un conjunto variable de síntomas clínicos, que en unión de las alteraciones, ya señaladas, de la sangre, integran el cuadro clorótico. Prescindiendo de las cloroanemias sintomáticas, de origen infeccioso o tóxico, la llamada «clorosis esencial» se define como un complejo sintomático propio de la época del desarrollo sexual de la mujer (y en parte, de la época involutiva), caracterizado por especiales alteraciones de la sangre, a las que vienen a sumarse variados síntomas funcionales por parte del sistema nervioso y de las glándulas incretoras, y en un plano más secundario, disturbios en la esfera de otros aparatos y sistemas orgánicos. Modernamente considera M. Bürger la clorosis como una anemia mielopática, relacionada con alteraciones de la correlación entre la médula ósea y las glándulas de secreción interna. Como la causa de un tal estado nos es desconocida, de ahí que se designe como «clorosis esencial criptogenética».

Pero se nos plantea inmediatamente este problema: .¿Constituye el cuadro hemático anteriormente señalado un síntoma constante dentro del complejo clorótico? Desde luego, en la llamada «pseudoclorosis» (Rolly y Kühnel, Laache) se trata de un complejo clorótico que cursa sin alteraciones de la sangre. Con cifras normales o casi normales de eritrocitos y de hemoglobina, las enfermas presentan alteraciones menstruales, palidez, cansancio general, insomnio, soplos cardiovasculares, etc.; es decir, los conocidos síntomas cloróticos. Tales formas clínicas corresponden a las llamadas «clorosis larvadas» por Dubmkow y Seiler, y a lo que Türck había designado como «clorosis rudimentarias». Si estos casos debemos segregarlos de la clorosis verdadera, en los que se descubren las conocidas alteraciones cloróticas de la sangre, es una cuestión a discutir; pero, por lo pronto, no hay fundamento serio alguno que nos permita excluir aquellos casos del marco de la clorosis esencial criptogenética. Las alteraciones de la sangre hemos de considerarlas como un síntoma que existe en la mayoría de los casos, pero que, al igual de lo que ocurre en gran número de enfermedades, puede faltar ocasionalmente.

Creemos, pues, que hay lugar a distinguir, además de la clorosis con oligocromemia y descenso del valor globular, otros estados genuinamente cloróticos, que se diferencian de los anteriores en que tanto la cifra globular como la cantidad de hemoglobina se mantienen dentro de límites normales. Desígnense estos estados como clorosis larvadas o rudimentarias, o compréndanse bajo la rúbrica de «pseudoclorosis», o llámense «estados cloroides», el término importa poco para el caso. Trátase, sin duda, de clorosis genuina. La prueba de este aserto tiénese, además, en el hecho de que semejantes estados cloróticos se benefician, al igual que los casos de clorosis oligocromémica, de la medicación marcial, conforme han observado buen número de clínicos.

Hemos de convenir en que el cuadro hemático no constituye un elemento esencial dentro del complejo clorótico. A las formas:

Clorosis sin oligocromemia = Pseudoclorosis = Estados cloroides;
Clorosis + Oligocromemia, oligocitemia y descenso de valor globular,

debemos añadir una nueva forma, a saber:

Clorosis + Policitemia o normocitemia + Oligocromemia,

que podemos designar como «clorosis policitémica».

Líneas más arriba ya hice alusión a la existencia de esta nueva variedad de clorosis, fundándome en la observación de algunos casos. Debo recordar aquí que otros autores llamaron la atención sobre la existencia de cifras moderadamente elevadas de eritrocitos en casos de clorosis. Graeber encontró en un caso más de cinco millones y medio de glóbulos rojos; y, por otra parte, sabemos que no es infrecuente encontrar, en las calificadas como formas benignas de clorosis, cifras casi normales o normales del todo. Además, es sabido que en el curso de la curación de la clorosis hay un momento, según ya hizo notar Hayem, en que el número de eritrocitos hasta puede sobrepasar la cifra normal (cinco millones y más), al paso que la Hb no se repone con tanta rapidez, manteniéndose el índice globular por debajo de la unidad.

Es interesante el hecho de que, precediendo de cerca al ciclo menstrual en la mujer, se desarrollan ciertas modificaciones hemáticas y funcionales que podemos interpretar como esbozo de un estado clorótico, precisamente del tipo que yo propongo designar como clorosis policitémica. Aparte los trastornos vaso-motores, el malestar general, la sensación de cansancio, la tumefacción del tiroides (que Chvostek y Wunderlich observaron en la clorosis), se han descrito peculiares alteraciones en la composición de la sangre, consistentes en policitemia u ortocitemia y oligocromemia. Una moderada policitemia ha sido encontrada por Holler, Melicher y Reiter, y lo mismo por Pölzl, durante los días precedentes a la aparición de la regla. Ricca-Barberio también encontró, durante este período, moderada policitemia, coincidiendo con disminución de la cantidad de hemoglobina. Este cuadro premenstrual puede considerarse, según nuestros actuales conocimientos, como un estado clorótico rudimentario; y juzgo, por otra parte, que la expresión morbosa de este ciclo fisiológico premenstrual la tenemos precisamente en la clorosis policitémica.

Desde el punto de vista hematológico, se acostumbra a dar como signo constante el decremento del índice globular, que, en los casos acentuados, puede descender a 0,50-0,40 y más todavía. Sin embargo, hay que distinguir los tipos siguientes:

*a)* Casos con oligocitemia e índice por debajo de 1, que corresponden a las formas graves y medianas de clorosis.

*b)* Casos con normocitemia e índice inferior a la unidad, correspondientes a las formas benignas. Este cuadro también se observa durante la primera etapa de regeneración en las formas medianas.

*c)* Casos con ortocitemia y normocromemia, en los cuales el valor globular es también normal. Corresponden a los estados pseudocloróticos.

*d)* Finalmente, otros casos, más raros que los anteriores, en los que se descubre policitemia moderada coincidiendo con oligocromemia.

Esto nos nueve a pensar que la clorosis no constituye esencialmente una hemopatía. Las alteraciones de la sangre, juntamente con el resto de los síntomas clínicos, deben conceptuarse como coefectos de una causa única, de origen probablemente autotóxico. Por lo mismo que las alteraciones de la sangre no tienen el valor de un síntoma constante, debemos pensar que la enfermedad clorótica no es una hemopatía en sentido estricto. De otra parte, también resulta evidente que no podemos incriminar el desarrollo de la clorosis a perturbaciones de la secreción ovárica, puesto que gran número de jovencitas presentan desarreglos menstruales del mismo tipo que los observados en la clorosis, sin que por ello presenten síntomas clínicos ni hemáticos de la enfermedad clorótica. Me parece justo llamar en este momento la atención sobre la posible influencia de ciertas alteraciones nerviosas en la génesis de la clorosis. Conforme a lo dicho anteriormente, cabe admitir que parte, por lo menos, de los síntomas nerviosos que presentan las cloróticas, deban de interpretarse como coefectos de una noxa clorógena desconocida; pero, de otro lado, hay que preguntarse si los disturbios funcionales nerviosos, o a lo menos algunos de ellos, no intervienen de algún modo en la determinación

de las alteraciones de la sangre, cuando éstas existen. Esto es lo que no se ha precisado aún de momento. Los datos que poseemos acerca de la influencia de la inervación vegetativa sobre la composición citológica de la sangre, son muy escasos y se limitan a señalar la influencia sobre la fórmula hemoleucocitaria. No obstante, sabemos que los síntomas nerviosos son tan frecuentes, que Grawitz ha considerado la clorosis como una enfermedad de naturaleza histeroide; pero aunque este supuesto haya sido negado por otros hematólogos, es lo cierto que nunca faltan síntomas nerviosos (vegetativos y de otro orden) en la enfermedad clorótica. Lo que ignoramos es de qué manera pueden influir determinadas alteraciones inervatorias sobre la formación de la hemoglobina y de los corpúsculos rojos.

---

## Patología del sistema leucopoiético

En la sangre humana normal se distinguen las siguientes categorías de **leucocitos:**

1. Leucocitos exentos de verdaderas granulaciones protoplasmáticas. En el grupo de los agranulocitos se incluyen:

a) Los linfocitos, del tamaño de un glóbulo rojo o algo mayores, provistos de un núcleo redondeado, rico en substancia cromática, rodeado de una estrecha banda protoplasmática.

b) Los leucocitos mononucleares grandes, de mayor tamaño que los de la categoría precedente, pues miden 16-18 μ de diámetro, provistos de un núcleo grande, ovoideo, más pobre en substancia cromática que el de los linfocitos, circundado de un reborde protoplasmático relativamente ancho. Las formas que poseen un núcleo escotado profundamente se designan como formas de tránsito, y han sido consideradas por algunos como elementos de transición entre los mono-y los polinucleares. Actualmente se designan los elementos de este grupo como monocitos.

Tanto los linfocitos como los mononucleares grandes están desprovistos de verdaderas granulaciones protoplasmáticas, pero en algunos casos puede demostrarse en los monocitos la existencia de granulaciones azurófilas teñibles en rojo o rojo violáceo por los colorantes de azur (Naegeli).

2. En el grupo de los granulocitos se incluyen los leucocitos polimorfonucleares, llamados impropiamente leucocitos polinucleares. Desde el punto de vista de los caracteres cromáticos de las granulaciones incluídas en el protoplasma, se distinguen las tres variedades siguientes:

a) Polinucleares neutrófilos, de 10-12 μ de diámetro, provistos de un núcleo muy poliformo, cuyo protoplasma está sembrado de finas granulaciones (granulaciones ε) que se tiñen por los colorantes neutros, es decir, de color rojo violáceo en las preparaciones con eosina-azul.

b) Leucocitos polinucleares eosinófilos, de núcleo generalmente bi-o trilobulado, cuyo protoplasma contiene voluminosas granulaciones refringentes que se tiñen en rojo por la eosina (gran. $\alpha$).

c) Finalmente, células polinucleares basófilas (Mastzellen) provistas de gruesas y escasas granulaciones teñibles por los reactivos básicos ($\gamma$).

La cifra leucoglobular normal oscila alrededor de 5 a 10 mil leucocitos por mmtr. cúbico (7.680, término medio, según Rieder), y la fórmula leucocitaria, esto es, la relación existente entre las diferentes variedades de glóbulos, está representada en circunstancias normales por los valores siguientes:

| | Tanto por 100 | Cifra absoluta por mmtr. cúbico |
|---|---|---|
| Linfocitos. . . . . | 20 — 25 | 1.500 — 2.000 |
| Mononucleares grandes y formas de tránsito | 3 — 5 | 207 — 400 |
| Leucocitos polinucleares neutrófilos. . . . | 67 — 72 | 4.500 — 5.000 |
| Células eosinófilas. . . . . | 2 — 4 | 100 — 200 |
| Mastzellen, monometabasófilas.. . . . . | 0 — 0,5 | 0 — 30-40 |

Según la configuración del núcleo de los polinucleares neutrófilos, distingue Arneth variedades con 1, 2, 3, 4 y 5 núcleos o fragmentos de núcleo. En la primera categoría incluye los mielocitos neutrófilos de núcleo redondo (que no existen en la sangre normal) y células neutrófilas con un núcleo más o menos profundamente escotado y que representarían formas de tránsito entre los mielocitos y los leucocitos polinucleares; en la sangre humana normal estos elementos constituyen el 5-7 % de la totalidad de las células neutrófilas. La proporción en que se hallan las otras formas está señalada en el cuadro siguiente:

| | |
|---|---|
| Células con 2 núcleos | 35-39 % |
| » » 3 » | 36-41 » |
| » » 4 » | 16-17 » |
| » » 5 » | 2 » |

Dentro de estas categorías aún distingue Arneth varios subgrupos, según se trate de fragmentos redondeados de núcleo o de núcleos ansiformes; así, v. gr., en la 2.ª categoría admite tres variedades: una, con dos núcleos redondos; otra, con dos asas; y una tercera, con un núcleo y un asa. En el capítulo dedicado al estudio de la «Infección» ya se habló de las modificaciones que experimenta el cuadro hemático, según Arneth.

En lo tocante a la naturaleza y significación de los granos eosinófilos, se han considerado como verdaderos productos de secreción del protoplasma (Ehrlich), y también como restos de hematíes fagocitados (Weindenreich). En contra de esta última opinión depone el hecho de existir leucocitos con granos oxífilos en los plasmas de algunos animales inferiores desprovistos de glóbulos rojos, y además, el hecho, observado por Kæmmerer y E. Meyer, de que en los leucocitos alimentados in vitro con hemoglobina no se logra observar la formación de granulaciones eosinófilas. Según J. Arnold, los granos eosinófilos representan «integrantes estructurales»; y en cuanto a su composición, estarían constituídos por materiales albuminosos ricos en hierro (Petry).

Las granulaciones de las células cebadas, que se disuelven fácilmente en el agua, serían de naturaleza mucinógena (William), aserción que no ha sido confirmada. Según Meirowski, los granos basófilos serían de origen nuclear y podrían considerarse como una verdadera secreción del nucleolo. Por lo que respecta a las granulaciones neutrófilas, se admite que representan el substrato de un fermento proteolítico. Como falta el fermento proteolítico en los polinucleares eosinófilos y basófilos, y también en los linfocitos y mononucleares grandes; y como, de otra parte, los glóbulos blancos de los animales desprovistos de granulaciones neutrófilas tampoco poseen capacidad tríptica, de ahí que se consideren las granulaciones neutrófilas como expresión morfológica de un fermento proteo-

lítico. Para más detalles, recuérdese lo dicho a propósito de los fermentos leucocitarios.

Acerca de las funciones de los leucocitos, debemos limitarnos a recordar brevemente los siguientes puntos, algunos de los cuales se han tratado con suficiente extensión en páginas precedentes:

1. Los leucocitos gozan de movimientos amiboideos y son capaces de emigrar a través de las finas paredes capilares. De todas las formas globulares descritas, son los polinucleares, sobre todo los neutrófilos, los que poseen movimientos más activos; pero también gozan de cierta movilidad las células linfocitarias, que hasta serían capaces de emigrar fuera de los vasos. La migración de leucocitos también puede realizarse desde los tejidos a la sangre (*endiapedesis*), hecho que ha demostrado Cesaris Demel para algunos leucocitos procedentes de focos inflamatorios. En lo tocante al *poder fagocitario* de los corpúsculos blancos de la sangre y al papel que desempeñan en la formación de anticuerpos, véase lo dicho en otra ocasión.

2. Los leucocitos poseen también la capacidad de absorber y neutralizar gran número de venenos (Véase: «Agentes químicos»).

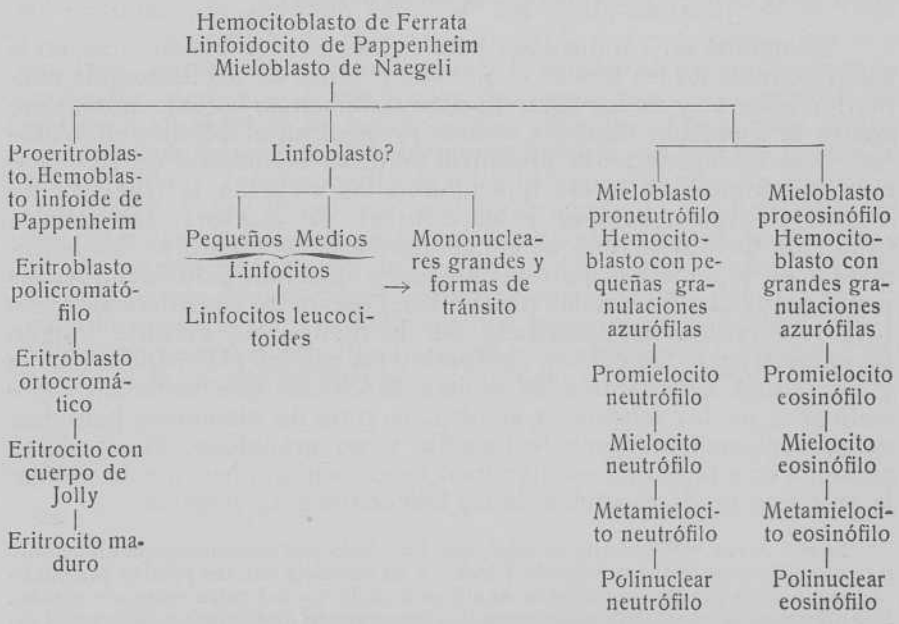
3. El contenido de los leucocitos en fermentos lipo-, proteo-y amilolíticos explica la capacidad digestiva de estas células. La reacción de Röhmann y Spitzer con la parafenilenodiamina y el α-naftol, ha puesto de manifiesto la existencia de fermentos oxidantes, de *oxidasas*, en el protoplasma de los polinucleares neutrófilos y eosinófilos. La *actividad reductora* de estas células está demostrada por la capacidad que poseen de transformar ciertos colorantes (azul Berlín, azul de metileno) en los correspondientes leucoderivados.

4. Por lo que respecta al papel de los glóbulos blancos en el *proceso de la coagulación de la sangre*, véase lo que se dirá más adelante.

Los leucocitos de la sangre circulante normal representan células maduras procedentes de elementos jóvenes contenidos en el sistema leucopoiético, elementos que no pasan al torrente circulatorio en circunstancias fisiológicas. Según la **teoría histogenética dualista** sostenida por Ehrlich, los *linfocitos* tendrían su origen en el *sistema linfoide de la economía*, al paso que los *granulocitos* se originarían a partir de células contenidas en el *tejido mieloide* de la médula del hueso. Los leucocitos polimorfonucleares derivan de los *mielocitos*, células de núcleo redondo u oval, cuyo protoplasma contiene granulaciones específicas; los mielocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos constituyen, respectivamente, los elementos de que proceden las tres variedades de granulocitos; pero debe advertirse que entre los mielocitos y los leucocitos polimorfonucleares existen *formas de tránsito*, es decir, células granulosas, cuyo núcleo es arriñonado o profundamente escotado, y que corresponde a los llamados *metamielocitos*. A su vez, los mielocitos proceden, por intermedio de los *promielocitos* (mielocitos de protoplasma basófilo), de *elementos mieloides* desprovistos de granulaciones específicas, pero que pueden contener accidentalmente granos azurófilos

(leucoblastos, mieloblastos). En lo tocante a las células monocíticas, se ha sostenido por algunos su origen linfocitario (Maximow), y por otros, su abolengo mieloide (Naegeli); pero ya veremos que actualmente se consideran como elementos derivados del sistema retículo-endotelial, aun cuando algunos investigadores admiten también la existencia de monocitos de procedencia linfoide y mieloide.

Según Pappenheim, el linfoidocito representa el tronco común del que derivan los elementos de las dos series, mieloide y linfoide. Los linfoidocitos —que tienen un grosero parecido con los linfocitos, y que son células de tipo linfoide, de protoplasma basófilo no granuloso y de núcleo redondo u oval— sólo se encuentran normalmente en el tejido mieloide, por más que en circunstancias patológicas puedan aparecer en el tejido linfoide. En el esquema siguiente, tomado de Ferrata, está representado el proceso histogenético de las células sanguíneas:




Los linfoidocitos, que corresponderían a los mieloblastos de Naegeli, son células de tipo linfoide con protoplasma basófilo no granuloso, provistas de un núcleo redondo u oval. Los linfocitos leucocitoides se diferencian de los linfocitos típicos en que poseen un protoplasma escasamente basófilo y en que el núcleo es excéntrico, al paso que en los linfocitos el núcleo es central y el protoplasma está dotado de fuerte basofilia. Por lo que respecta a los mieloblastos proneutrófilos y proeosinófilos, se trata de células con protoplasma basófilo no granuloso, provistas de un núcleo como el de los mielocitos. El protoplasma de los promielocitos es notablemente basófilo.

Según la antigua **teoría unitaria**, las diferentes variedades de leucocitos reconocen el mismo origen, y, según ella, la relación entre los glóbulos se representaría en esta forma:

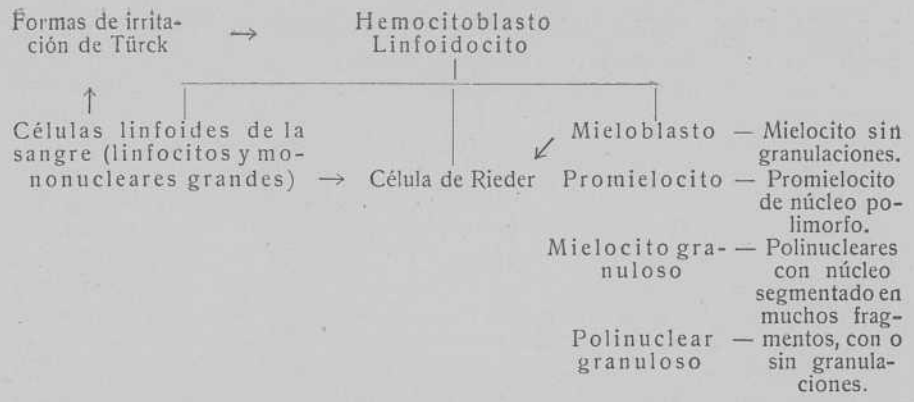
Linfocito → Mononuclear grande → Forma de tránsito → Polinuclear.

Además de los elementos de las series linfoide y mieloide, algunos autores admiten la existencia de una tercera categoría de células, afín, desde el punto de vista morfológico, de los mononucleares grandes, pero que derivarían del endotelio de las paredes vasculares, de los esplenocitos, de los clasmatocitos de Ranvier, de las células de Kuppfer del hígado, etc., y que se designan con el nombre de **histio-endotelioleucocitos** (Aschoff y Kiyono). Nilos y Netousek sostienen que los monocitos histiógenos de Aschoff-Kiyono no son otra cosa que células endoteliales descamadas procedentes de los vasos sanguíneos y linfáticos. Los autores han encontrado elementos endoteliales de esta procedencia en las infecciones (cólera, tifoidea), en las enfermedades del endocardio y en la leucemia; y han logrado provocar la aparición de elementos histiógenos en la sangre lesionando los vasos sanguíneos en animales. De todos modos, la moderna **concepción trialista** referente al origen de los elementos citológicos blancos de la sangre, admite que en tanto los granulocitos o polinucleares se originan en el tejido mieloide, y los agranulocitos linfocitarios derivan del tejido linfoide, en cambio, los monocitos, provistos accidentalmente de granulaciones azurófilas, derivan del sistema retículo-endotelial.

En opinión de Dowoney, en el cobayo y en el gato las Mastzellen se formarían en el tejido conjuntivo y en los ganglios linfáticos, a partir de linfocitos no granulosos, de células plasmáticas y de clasmatocitos. El núcleo desempeñaría un papel activo en la génesis de las granulaciones basófilas.

Solamente en condiciones patológicas pueden encontrarse en la sangre circulante las formas evolutivas jóvenes de los leucocitos polimorfonucleares y de los agranulocitos (mielocitos, linfoidocitos). Pero aparte la aparición de estas formas jóvenes en el torrente circulatorio, debe mencionarse la presencia de otros elementos de significación patológica, entre los que figuran las células irritativas de Türck (Reigzunszelle) y las células de Rieder. Las células irritativas de Türck, que se encuentran especialmente en las leucemias y en la hiperleucocitosis intensa, y que han sido identificadas por algunos con las células plasmáticas, deben de considerarse como linfoidocitos degenerados; por lo demás, no existiría ningún parentesco entre las células de Türck y las células plasmáticas (Juspa y Negreiros). En cuanto a las células de Rieder, que se hallan especialmente en las leucemias agudas, se trata de elementos linfoides, de protoplasma fuertemente basófilo y no granuloso, cuyo núcleo presenta una profunda escotadura o aspecto plurilobar, que le asemeja en cierto modo al núcleo de los leucocitos polinucleares.

Según Juspa y Negreiros-Rinaldi, que han dedicado recientemente un estudio a la significación de las células de Türck y a su relación con las células plasmáticas, no habría ningún parentesco anatómico ni funcional entre estos elementos. Las plasmazellen son elementos normales que pueden aumentar en diferentes estados patológicos (en las leucemias, en la granulomatosis, en la anemia perniciosa), pero que no tendrían nada que ver con las células irritativas, que son elementos profundamente degenerados, de protoplasma vacuolado, derivados de linfoidocitos. Entre las células de Türck y las células plasmáticas parecidas a linfocitos, pero cuyo núcleo es relativamente menor y situado en posición excéntrica, no habría más punto común que la fuerte basofilia del protoplasma (Juspa y Negreiros). Las relaciones entre las células patológicas y los elementos normales están expuestas en el siguiente esquema de Ferrata, cuyos puntos de vista no concuerdan con los de otros autores. Los rótulos en espaciado indican los elementos jóvenes y maduros normales:




En armonía con los conocimientos actuales, puede decirse que cada uno de los tres tipos de células blancas de la sangre deriva de un tejido diferenciado especial: del tejido linfoide, los linfocitos; del tejido mieloide, los granulocitos; y en cambio, los monocitos derivan del sistema retículo-endotelial, particularmente de los elementos histiocitarios del bazo, hígado y epíplon. Sin embargo, en el grupo de los monocitos sanguíneos se admite un tipo mononuclear de origen probablemente linfoide, un tipo de procedencia mieloide (?) (correspondiente a las llamadas formas de transición de Ehrlich), y por último, una tercera categoría de monocitos histioides procedentes del sistema retículo-endotelial. Como, según Kiyono, la sangre venosa del bazo, del hígado y del epíplon contiene mayor número de monocitos histioides que la sangre del corazón izquierdo y que la sangre periférica, de esto parece deducirse que ya normalmente son destruídos parte de tales elementos a nivel del pulmón y en la sangre de los vasos periféricos.

---

## Hiperleucocitosis, leucopenia, agranulocitosis y alinfocitosis

El aumento del número de leucocitos, la llamada **hiperleucocitosis** o **leucocitosis**, se observa transitoriamente en circunstancias perfectamente fisiológicas, durante las primeras horas que siguen a la ingestión de alimentos (leucocitosis digestiva), en los últimos meses del embarazo y después de realizar ejercicios musculares. Aparte la leucocitosis digestiva, Oudintzev ha visto que la secreción periódica de jugo duodenal que se produce fuera del período digestivo, coincide con aumento del número de leucocitos, sobre todo, de linfocitos; en cambio, en la leucocitosis digestiva subsiguiente a

la fase de disminución globular inicial, las oscilaciones recaen principalmente sobre los glóbulos polimorfonucleares.

Ya se habló anteriormente de las variaciones que experimenta el cuadro hemático en el curso de las infecciones. Aquí debemos limitarnos a recordar que la leucocitosis **polinuclear neutrófila** se observa en gran número de infecciones agudas (pulmonía, erisipela, escarlatina, difteria, sepsis), en la intoxicación por determinados venenos (fenacetina, antipirina) y subsiguientemente a hemorragias. El aumento de leucocitos eosinófilos, esto es, la **eosinofilia**, se observa en la convalecencia de muchas infecciones y en la verminosis en general; en determinadas afecciones de la piel (pénfigo, urticaria), en el asma y en la enterocolitis mucomembranosa; en el 22 % de casos de úlcera gástrica, coincidiendo con linfocitosis (G. Martino); en algunas enfermedades de las glándulas vasculares-sanguíneas (acromegalia, mal de Addison); después de la absorción de ciertos medicamentos (nitrobenzol, ácido pícrico) y en algunas intoxicaciones, sobre todo, en la intoxicación oxicarbónica y en el envenenamiento por el alcohol. En la mayoría de casos de reumatismo muscular agudo encontró Synwoldt aumento del número de eosinófilos, y también se ha encontrado reacción eosinófila, con monocitosis y linfocitosis, en la tuberculosis de virulencia atenuada (Sayé), y además, en las enfermedades pertenecientes al grupo de la diátesis eosinófila. La **basofilia**, o sea, el aumento del número de polinucleares basófilos, se ha observado a veces en la carcinomatosis visceral, en los estados supurativos crónicos y en algunas afecciones tegumentarias.

La **monocitosis**, o sea, el aumento relativo del número de mononucleares, se observa en algunas infecciones, en la tuberculosis, en el kala-azar, en el paludismo (Loewy) y en la sífilis (Patiño Mayer); en numerosas enfermedades de las glándulas endocrinas (mal de Basedow, bocio simple, acromegalia); en las enfermedades nerviosas funcionales, en la neurastenia e histeria (Sauer) y en los asténicos (v. Hösslin). El individuo normal reacciona a la inyección de adrenalina con **linfocitosis** más o menos marcada; pero, en cambio, falta esta reacción en casos de fibroadenia esplénica. Esta linfocitosis adrenalínica, que también se observa en el conejo sano, pero no en el animal esplecnotomizado (Frey), sería debida a que, bajo la influencia de la adrenalina, se contrae la musculatura lisa de la cápsula esplénica, con lo cual son exprimidos de la víscera cierta cantidad de linfocitos, que pasan al torrente circulatorio. La mononucleosis se observa en algunas protozoosis, en la enfermedad de Banti, etc. Recientemente observó Waledinsky reacción mononuclear en el 14 por 100 de los sujetos con dilatación de estómago.

Está disminuído el número total de leucocitos, es decir, hay **leucopenia**, en algunas enfermedades infecciosas, en algunas enfermedades de las glándulas endocrinas, en la enfermedad del suero y en la anafilaxia sérica experimental; en algunas intoxicaciones, v. gr., en el envenenamiento fosfórico y en la intoxicación arsenical; en los estados anémicos (anemia perniciosa, clorosis grave), en la anemia esplénica y en la enfermedad de Banti. Yo he visto un caso de en-

fermedad de Banti, juntamente con el Profesor Vaamonde, en el cual el número de leucocitos era de 600 por milímetro cúbico (!) La leucopenia encontrada en las infecciones ha sido atribuída por Sindoni a la acción de leucolisinas producidas por los gérmenes infectantes, leucolisinas que actúan sobre los leucocitos polinucleares. En sujetos mal alimentados, han encontrado Elberg y Steinberg tendencia a leucopenia, coincidiendo con linfocitosis relativa.

Modernamente describió W. Schultz como **agranulocitosis** un cuadro clínico febril acompañado de fenómenos inflamatorio-necróticos bucofaríngeos, caracterizado, desde el punto de vista hematológico, por leucopenia, a veces extraordinariamente marcada (700 g. b. por mm. c. en uno de los casos), sin leucocitos anormales y con ausencia casi completa de granulocitos, esto es, de células polimorfonucleares neutrófilas, de eosinófilos y de mastzellen. Este cuadro fué descrito por Friedemann como angina agranulocítica, para indicar los dos elementos fundamentales del complejo: la angina y la agranulocitosis. En la autopsia pudo observarse también ausencia de granulocitos en la médula ósea. Si se trata de una enfermedad especial, de etiología indeterminada; o si se trata, según defendió Zadek, de una forma de reacción peculiar, agranulocítica, en relación con infecciones de muy variada naturaleza, es lo que no sabemos en el momento presente. Según Chiari y Redlich, en la agranulocitosis se trata de un estado parético de la médula ósea debido a las toxinas del virus infeccioso.

Si a partir de las observaciones de W. Schultz, en 1922, se han descrito numerosos casos de agranulocitosis por los médicos de todos los países, en cambio, que yo sepa, sólo se ha descrito hasta ahora un caso de **alinfocitosis total**, publicado recientemente por Grote y Fischer-Wasels. En un sujeto que presentaba esteatorrea y edema de las extremidades inferiores y en el que, al practicar una laparotomía, se encontró ascitis, hígado duro y un bazo de tamaño muy reducido, el examen hemático reveló una ligera anemia hipercrómica (102 Hb y 4.510.000 eritrocitos) con 16.400 leucocitos, de los cuales 93 % neutrófilos, y sólo 3 % de linfocitos. Un nuevo examen practicado poco antes de la muerte dió 16.700 leucocitos, sin linfocito alguno. Los autores atribuyen la alinfocitosis a un estado paralítico, y en parte atrófico, del aparato linfático, relacionado con una intoxicación de origen intestinal.

No parece dudosa la intervención de influencias quimiotácticas en la producción de la leucocitosis y de la leucopenia. El aumento del número de leucocitos estaría relacionado con influencias quimiotácticas positivas despertadas por substancias químicas endógenas o exógenas, gracias a lo cual pasaría al torrente circulatorio mayor cantidad de células leucocitarias; a la inversa, la leucopenia estaría condicionada por la presencia de substancias que determinan efectos quimiotácticos negativos. La eosinofilia local que se observa en diferentes estados, p. ej., en los esputos de los asmáticos, en el líquido de las vejigas de pénfigo, en las paredes de los quistes equinocócicos y hasta en el mismo contenido del líquido quístico, prueban, desde luego, la intervención de influencias quimiotácticas.

No hay necesariamente paralelismo entre la eosinofilia local y la eosinofilia hemática, pues se dan casos de reacción eosinófila local sin que esté aumentada la cifra de eosinófilos de la sangre, y a la inversa (Dufour y Scheffer Aubry). Para

algunos autores, bajo la acción de determinados venenos se formaría in situ gran cantidad de células eosinófilas.

La desigual repartición de los leucocitos en los vasos periféricos y centrales puede simular la leucocitosis y la leucopenia, pues se comprende que aumentará el contenido de los vasos periféricos en leucocitos cuando éstos emigren de los vasos profundos, y viceversa. Al decir de algunos, esto es lo que ocurriría en la leucocitosis digestiva, en la de los agónicos (Ehrlich y Lazarus) y en la que aparece consecutivamente a baños fríos. Por lo que respecta a este último punto, Rovighi ha observado que, bajo la acción del frío, se produce en el cobayo leucocitosis periférica con leucopenia central; y que bajo la acción del frío intenso se observa leucopenia periférica. Al incremento de leucocitos en la sangre de los vasos periféricos, que no coincide con aumento paralelo de glóbulos en los vasos centrales, se le designa como pseudoleucocitosis.

Según se comprende, las variaciones en las relaciones cuantitativas de los glóbulos blancos pueden ser independientes de todo aumento del número total de leucocitos.

---

## Leucemias

Las **leucemias** son enfermedades sistemáticas (esto es, que comprometen todo un sistema orgánico) caracterizadas por la proliferación del tejido linfoide o mieloide de la economía; por aumento, a veces enorme, del número de glóbulos blancos; y por la aparición, en el torrente circulatorio, de células extrañas a la composición normal de la sangre, elementos que están representados por aquellos tipos celulares inmaturos de los que derivan normalmente los corpúsculos blancos, y además, por leucocitos de carácter patológico. Desde el punto de vista clínico, las leucemias cursan con aumento de volumen de los órganos leucopoiéticos (bazo y ganglios linfáticos). La anemia y la caquexia forman también parte del cuadro leucémico, por lo menos en las fases avanzadas del mal.

Si se recuerda que los tejidos leucopoiéticos están representados por el tejido linfoide y por el tejido mieloide, salta a la vista que se distinguirán por lo menos dos formas de leucemia: leucemia linfática o linfemia, caracterizada hematológicamente por aumento de las células sanguíneas de procedencia linfoide; y leucemia mieloide o mielemia, cuya característica hematológica es el incremento de los elementos de origen medular (polinucleares, mielocitos). En las leucemias mixtas se trata de una combinación de las dos formas antedichas. Herxheimer ha descrito recientemente un caso de leucemia linfática crónica combinada con leucemia mieloblástica aguda.

Además de las afecciones leucémicas puras, existen **formas subleucémicas**, y, en fin, **pseudoleucémicas**, es decir, enfermedades que desde el punto de vista clínico se asemejan a las leucemias puras, pues hay también aquí tumefacción esplénica y de los ganglios

linfáticos, anemia y caquexia; pero sin que se observen alteraciones leucémicas de la sangre. Debe hacerse notar, sin embargo, que en alguna de ellas, v. gr., en la cloromatosis, pueden presentarse alteraciones leucémicas de la sangre en algún período de la evolución de la enfermedad, detalle que las distingue de otras formas pseudoleucémicas, de las **granulomatosis**, que no se transforman nunca en verdadera leucemia (Rieux).

En el concepto, ya expuesto, de las pseudoleucemias, según el cual se consideran éstas como enfermedades que ofrecen una sintomatología clínica igual o muy parecida a la de la leucemia verdadera, pero sin que puedan demostrarse alteraciones leucémicas de la sangre (Conheim), es el que figura en la mayoría de los Tratados. Sin embargo, algunos hematólogos incluyen también entre las pseudoleucemias, enfermedades que ofrecen un cuadro hemático leucemoide, pero cuya sintomatología clínica apenas tiene que ver con el cuadro clínico de la leucemia verdadera. En este grupo de pseudoleucemias figuran, en primer término, algunos procesos inflamatorios crónicos o tumorales de la médula ósea con cuadro leucemoide.

La cuestión de si en las leucemias se trata de un simple proceso hiperplástico de los tejidos leucopoiéticos, o si se trata más bien de procesos metaplásticos, ha sido resuelta en este último sentido por algunos hematólogos (Banti y otros). Sin embargo, algunos continúan admitiendo que, al lado de las formas metaplásticas, hay que admitir tipos leucémicos ortoplásticos, en los que no está perturbado cualitativamente el proceso normal de maduración de los elementos sanguíneos blancos de las series linfoide y mieloide; pero sí es evidente, conforme tendremos ocasión de ver más adelante, que en un cierto número de estas hemopatías se trata de procesos de naturaleza neoplástica. No obstante, en contra la opinión de Sternberg, que estableció el grupo de la leucosarcomatosis, Naegeli sostiene que no hay relación entre la leucosarcomatosis y los procesos tumorales, sino que se trata, según él, de una enfermedad sistemática del tejido hemopoiético, de naturaleza no sarcomatosa. Rieux propende a considerar las leucemias como estados intermedios entre los procesos inflamatorios y neoplásticos.

En el cuadro siguiente están agrupadas las diferentes formas de leucemia.

Mielomatosis.

1. Mielomatosis leucémicas. Leucemia mielógena aguda y crónica. Mielomatosis y mielosarcomatosis leucémicas. Cloromielomatosis y cloromielosarcomatosis leucémicas.
2. Mielomatosis aleucémica. Pseudoleucemia mielógena pura. Mielomatosis y mielosarcomatosis aleucémicas. Cloromielomatosis aleucémica.

Ad.: Leucoanemia. Enfermedad de Blumenthal.

Linfomatosis.

1. Linfomatosis leucémicas. Leucemia linfática aguda y crónica. Linfosarcomatosis leucémica. Clorolinfomatosis leucémica. Linfosarcoma con cuadro leucemoide.
2. Linfomatosis aleucémicas. Pseudoleucemia linfática verdadera. Linfosarcomatosis aleucémica. Clorolinfoma aleucémico. Linfosarcoma.

Esplenomatosis.

Leucemia esplenocítica de Reschad, Hassau y Schilling-Torgau.

Plasmomatosis.

1. Plasmomatosis leucémica.
2. Plasmomatosis aleucémica (Ghon y Roman).

Granulomatosis (Pseudoleucemias granulomatosas).

Granuloma maligno o enfermedad de Hodgkin.
Linfogranuloma tuberculoso.
Esplenogranulomatosis.

Fibroadenosis (Pseudoleucemias fibroadénicas).

Hiperplasia ganglionar simple.
Enfermedad de Banti.
Anemia esplénica y anemia infantil pseudoleucémica.

Parte de estos procesos se estudian modernamente, según tendremos ocasión de ver más adelante, entre las enfermedades sistemáticas del aparato retículo-endotelial.

Además del hombre, padecen la leucemia algunos animales, v. gr., el caballo, el perro y el cerdo. Algunos autores han invocado el origen parasitario de la leucemia, entre ellos Mannaberg y Loewit, quienes habrían encontrado un protozoo en la leucemia linfática. Bettencourt logró aislar una bacteria *(Corynebacterium)* en un caso de leucemia linfática, e Hirschfeld habría podido demostrar numerosos bacilos tuberculosos en casos de leucemia aguda. Es lo cierto que en la leucemia aguda, tanto linfática como mielógena, se han hallado diferentes microorganismos (estrepto- y estafilococos, paratífico B, etc.); pero esto no prueba de ninguna manera la etiología infecciosa del proceso, pues se trataría de infecciones secundarias. Los intentos realizados con el propósito de transmitir la enfermedad a animales mediante inoculación de sangre y de órganos (bazo, ganglios linfáticos) procedentes de individuos leucémicos, han fracasado completamente en manos de Bollinger, Eikenbusch y Nette.

Quizá constituya una excepción a este respecto la leucemia de la gallina, la cual es capaz de transmitirse, mediante inoculación de sangre o de médula ósea roja procedente de animales enfermos, a gallinas sanas. Según toda probabilidad, la leucemia gallinarum es una enfermedad infecciosa (Ellermann), cuyo germen atraviesa los poros de la bujía Berkefeld. En el granuloma maligno, Fraenkel y Much han encontrado bacilos ácido-resistentes afines del bacilo tuberculoso, y «formas granulosas» referibles a la forma granular del virus tuberculoso descrita por Much; pero también aquí cabe la posibilidad de que se trate de infecciones secundarias. Según Gibson, la enfermedad de Banti sería debida a una infección por *Streptothrix;* pero tal supuesto no ha sido comprobado.

Se distingue una **leucemia mielógena aguda** y una **leucemia mielógena crónica.** La primera de estas enfermedades, que ofrece a veces el cuadro de la leucemia crónica, pero que difiere de ella por su marcha rápida, se traduce desde el punto de vista hematológico por el predominio de mieloblastos (hasta el 75 % de la cifra globular), es decir, de aquellos elementos mononucleares de carácter linfoide de los que derivan los mielocitos granulosos. En la forma aguda pueden faltar los infartos ganglionares, y el bazo suele estar moderadamente aumentado de volumen.

En la leucemia mielógena crónica la cifra total de leucocitos está aumentada, y este aumento puede ser a veces tan enorme, que al hacer el recuento nos encontremos con cifras próximas al millón; a consecuencia del incremento del número de leucocitos, la relación

entre glóbulos blancos y rojos, que es normalmente como 1 : 500-600, puede llegar al 1 : 20, al 1 : 10, y hasta al 1 : 1, si, al mismo tiempo, está disminuído el número de hematíes. En casos recientes no existe anemia, o ésta es insignificante; pero cuando la enfermedad está muy avanzada, entonces hay disminución bastante pronunciada de glóbulos rojos, y, al examinar las preparaciones, se descubren hematíes patológicos (aniso-y poiquilocitos, policromáticos, hematíes con puntos basófilos, normo-y megaloblastos). Pero lo verdaderamente característico del cuadro hemático, es el aumento absoluto y relativo de los elementos de la serie mieloide, hasta el extremo de que el 90 por 100 de los leucocitos puede estar constituído por células de procedencia medular, es decir, por polinucleares y por mielocitos, que a veces llegan a constituir el 40 por 100 de la totalidad de los glóbulos. Es lo general que en el cuadro hemático predominen los elementos con granulaciones neutrófilas (mielocitos y polinucleares: leucemia neutrófila), pero en algún caso puede estar tan aumentada la cifra de células eosinófilas, que éstas llegan a alcanzar el 47 por 100 de las formas globulares (Lazarus). Todavía es más raro que haya notable aumento de elementos basófilos. Finalmente, debe tenerse presente que en casos aislados se trata de una verdadera leucemia mieloblástica, con gran cantidad de mieloblastos o de micromieloblastos (Pappenheim).

En la sangre y en la médula ósea de leucémicos aparecen unas formaciones cristalinas especiales constituídas por cristales de espermina, que se conocen con el nombre de cristales de Charcot-Leyden. También se han encontrado estas formaciones en el jugo esplénico extraído por aspiración in vivo (Westphal), en el exudado pleural (Grawitz) y en el líquido ascítico (Burkhardt) de leucémicos. Estos cristales se formarían, según algunos, a partir de las células eosinófilas. Hoke ha encontrado en el suero de individuos leucémicos substancias leucolíticas. Como en la leucemia se destruyen cantidades crecidas de leucocitos, así se explica el aumento de la eliminación de ácido úrico.

Aparte las características modificaciones del cuadro hemático, en la leucemia mielógena se presenta aumento, a veces muy considerable, de volumen del bazo; con mucha frecuencia se demuestran también infartos ganglionares, sobre todo, en las fases avanzadas del mal. Tanto en el bazo como en los ganglios linfáticos se encuentra tejido mieloide con sus característicos elementos, es decir, con mielocitos, células polinucleares, eritroblastos, etc.; pero a veces también se observa metaplasia mieloide en otros órganos del cuerpo, en el hígado, riñones y tejido conjuntivo laxo. Esta transformación mieloide, que se desarrolla en los órganos dichos, se ha explicado de diferentes maneras. Askanazy cree que se trata de verdaderas formaciones metastáticas relacionadas con la colonización, en los lugares citados, de elementos procedentes de la médula ósea enferma, de manera análoga a lo que ocurre con las metástasis tumorales; en cambio, Schridde trata de explicar la transformación mieloide admitiendo que los elementos linfáticos de los órganos en cuestión experimentan un retroceso embrionario, con lo cual se formarían elementos indiferentes que evolucionarían luego en sentido mieloide. Según Naegeli, en el bazo y en los ganglios linfáticos existirían nor-

malmente elementos mieloides inactivos, que entrarían en actividad en casos de leucemia.

Las **mielomatosis y mielosarcomatosis leucémicas** se caracterizan por la formación de mielomas y mielosarcomas, respectivamente, en la médula ósea, y por la aparición de un cuadro hemático leucemoide. También se conocen una **cloromielomatosis** y una **cloromielosarcomatosis** con cuadro leucémico. El **cloroma** (King) es una enfermedad sistemática del aparato hemopoiético (Lehndorff): la masa tumoral es de color verdoso y está formada por tejido leucémico proliferado, que se desarrolla bajo el periostio de los huesos del cráneo, del esternón, del espinazo, etc. Se distingue una forma mieloide y una forma linfoide del cloroma (Sternberg). El tumor, designado también con el nombre de «cáncer verde» (Aran), contiene una materia colorante soluble en alcohol absoluto y en el éter, que no da la reacción del hierro (Höring), que se encuentra bajo forma de partículas refringentes y que parece pertenecer al grupo de los lipocromos (Höring y Chiari). El cuadro hematológico de esta enfermedad es idéntico, en principio, al de la leucemia mielógena, mieloleucémica o mieloblastoleucémica.

Las formas **pseudoleucémicas** de los procesos citados se distinguen de las formas leucémicas por la ausencia de alteraciones leucémicas de la sangre. En la pseudoleucemia mieloide se presenta, como en la verdadera leucemia, gran tumor esplénico, pero la cifra leucocitaria permanece normal; a veces se encuentran mielocitos. La enfermedad de Kahler (mielomas múltiples de los huesos) sería una forma de pseudoleucemia mieloide (Pappenheim). En la **leucoanemia** descrita por Leube, se aprecia el cuadro de la anemia perniciosa, juntamente con alteraciones leucémicas de la sangre. Según modernas investigaciones, el cuadro patológico de la leucoanemia no constituye una entidad definida, pues se ha podido demostrar que algunas enfermedades, v. gr., la septicemia, producen un cuadro como el de la leucoanemia esencial. Por lo que respecta a la policitemia con cuadro subleucémico, véase lo dicho en la pág. 629.

La **leucemia linfática** se caracteriza por hiperplasia generalizada a todo el tejido linfoide del organismo y por aumento absoluto y relativo de los elementos sanguíneos de la serie linfoide. La hiperplasia linfática no se limita sólo a los ganglios linfáticos, que aparecen infartados, sino que se extiende también al bazo (frecuentemente hay esplenomegalia moderada), a la médula ósea, a las amígdalas y a los restantes órganos linfoides de la economía. No es raro que se desarrollen infiltraciones linfocitarias en el hígado, riñones, testículos, etc., y que aparezcan linfomas en el tegumento, sobre todo, a nivel de la cara. Por lo que se refiere al cuadro hemático, se aprecia aumento del número de glóbulos blancos, aumento que recae especialmente sobre los elementos de la serie linfoide; la mayoría de éstos ofrecen los caracteres de los linfocitos, y su cifra relativa puede alcanzar el 90 o hasta el 99 por 100 de la cifra globular total; en armonía con esto, está disminuída la cantidad procentual de polinucleares neutrófilos (2-10 %), pero su cifra absoluta no está disminuída, o lo está sólo ligeramente. Al comienzo de la enfermedad faltan las alteraciones anémicas de la sangre, pero en la fase avanzada del mal se comprueba disminución de hemoglobina y del número de glóbulos rojos y presencia de hematíes anormales. A consecuencia del aumento de leucocitos (hasta medio millón y más) y de la disminución de glóbulos rojos en los casos avanzados, la relación E : L, puede ser como 1 : 2.

La leucemia linfática aguda no se diferencia substancialmente de la forma crónica más que por su evolución de marcha rápida.

En la leucemia linfática se observan frecuentemente linfocitos grandes, y hasta ocurre que son éstos los que predominan en algunos casos. Lydtin y otros han descrito casos de **leucemia linfoidocitaria**, caracterizada por la presencia de linfoidocitos; y Döhrer y Pappenheim han referido hace poco un caso de **leucemia microlinfoidocitaria** con 100.000 glóbulos de aspecto microlinfoidocítico y con metaplasia medular microlinfoidocítica. Los microlinfoidocitos se originan por proliferación de los linfoidocitos (Pappenheim).

La **linfosarcomatosis leucémica** debe figurar aquí, así como también la forma linfoidea del cloroma, es decir, la **clorolinfomatosis**, que no es admitida por todos, pues Burgess sostiene que todo cloroma es de naturaleza mieloide. Por lo que respecta al **linfosarcoma** de Kundrat —que se inicia preferentemente a nivel de los ganglios linfáticos del cuello, del mediastino y del espacio retroperitoneal, y que tiende a generalizarse metastáticamente como los tumores malignos—, cursa a veces con un cuadro hemático en el que se demuestra aumento notable de linfocitos (Türck, Brandenburg); en otras ocasiones se ha encontrado disminuído el número de linfocitos, o cifras normales de éstos, o bien leucopenia con aumento relativo de las formas mononucleares.

En el llamado **síndrome de Mikulicz**, en cuya etiología se descubre a veces las infecciones sifilítica o tuberculosa, distingue Thaysen cuatro tipos: *a)*, linfomatosis limitada a las glándulas salivares; *b)*, linfomatosis que compromete las glándulas salivares y lagrimales, pero sin cuadro leucémico, que tampoco existe en el tipo *a; c)*, linfomatosis lácrimo-salivar con alteraciones leucémicas de la sangre; y *d)*, linfosarcomatosis de las glándulas.

Debe recordarse que en los niños, sobre todo durante los primeros años, predominan normalmente los linfocitos, que constituyen hasta el 47 por 100 de la cifra globular total. Según Pappenheim, los mononucleares del adulto están representados por linfocitos pequeños y medianos, pertenecientes al llamado mesotipo, y además, por grandes monocitos (macrotipo), correspondientes, en parte, a las células incluídas por Ehrlich en el grupo de los grandes mononucleares y de las formas de tránsito. Los linfocitos grandes, que se encuentran normalmente en la sangre del niño, no se descubren en la sangre del adulto más que en condiciones patológicas.

Se ha abandonado la antigua distinción de las leucemias en **lienal, linfática y medular**, basada en la participación que toman los diferentes órganos en el cuadro morboso. Desde el punto de vista clínico, se habla de «leucemia con participación preponderante del bazo» y de «leucemia preponderante linfática»; pero, en todo caso, la médula ósea siempre toma parte en el cuadro patológico, por lo que puede decirse que toda leucemia es de origen mielógeno. Según esto, las denominaciones «leucemia medular» y «l. linfática» no hacen más que indicar la forma celular proliferante.

Además de las leucemias linfática y mielógena, algunos autores admiten una forma especial de **leucemia esplenocítica** (Reschad, Hassau y Schilling-Torgau). En el caso descrito por estos autores, el 71,8 % de los leucocitos estaba constituído por unos elementos mononucleares grandes que se distinguían de las células de la serie mieloide por no dar la reacción de las oxidasas, y de los linfocitos, por carecer de plasmosomas azurófilos. Se trataría de grandes esplenocitos.

Casos de plasmomas múltiples, de **plasmomatosis**, han sido descritos por diferentes autores (Aschoff, Hertz y Mamrot, Kreibich, Krjükow). Ghon y Roman distinguen una hiperplasia plasmocelular leucémica y una forma aleucémica. En un caso de hiperplasia plasmocelular generalizada a los ganglios linfáticos y al resto del aparato linfopoiético, Hertz y Mamrot han encontrado 5 % de células plasmáticas en la sangre, pero esta cifra puede ser mucho más elevada, hasta 73 %. Krjükow ha descrito un caso de plasmomieloma mieloblástico, cuyos nódulos estaban constituídos por plasmazellen, encontrándose en la periferia de los mismos formas de transición con los mieloblastos. En el caso de Kreibich se trataba de pseudoleucemia plasmocelular mielógena.

En las granulomatosis se trata de procesos inflamatorios del sistema linfático que conducen a la formación de un tejido indiferente de granulación, que puede conducir, en último término, a la total desaparición del tejido propio del órgano invadido. Entre las **granu-**

**lomatosis** o pseudoleucemias granulomatosas figuran, además de los linfomas tuberculoso y sifilítico, de que se habló anteriormente, el **granuloma maligno**, enfermedad de Hodgkin o linfogranuloma maligno. En el granuloma maligno, agudo o crónico, las formaciones granulomatosas no se circunscriben tan sólo a los ganglios linfáticos, sino que se extienden al bazo (que puede estar muy aumentado de volumen), a la médula ósea, al hígado, etc. Histológicamente, estas formaciones granulomatosas están constituídas por células gigantes, elementos plasmáticos, leucocitos, fibroblastos, etc.; y desde el punto de vista hematológico, se descubre hiperleucocitosis o leucopenia con polinucleosis neutrófila absoluta o relativa, y frecuentemente, eosinofilia. También se hacen figurar en este grupo la linfogranulomatosis tuberculosa, caracterizada por intumescencia de las glándulas linfáticas, de naturaleza tuberculosa, y con tendencia a las metástasis linfáticas; la linfomatosis gomosa sifilítica; y en fin, la granulomatosis esplénica de etiología tuberculosa o sifilítica, o de causa desconocida.

La transformación fibrosa del tejido linfoide, tanto de los ganglios linfáticos como del bazo, conduce a una forma de cirrosis o esclerosis sistematizada. Entre estos estados fibroadénicos o **fibroadenosis** se incluyen modernamente la enfermedad de Banti y ciertos tipos de anemia esplénica; pero es justo señalar en este momento que la reacción inflamatoria granulomatosa, que constituye el substrato anatomopatológico de las granulomatosis, se realiza a veces en el sentido de la hiperplasia conjuntiva, de tal suerte que no es posible establecer límites precisos entre estas formas de tipo fibroadénico y los estados fibroadénicos puros. De otra parte, tampoco existen diferencias bien netas entre las hiperplastias linfoides simples (entre las que se incluyen el linfoma simple de Virchow y el estado linfático) y los estados fibroadénicos; y de otra parte, entre la linfogranulomatosis generalizada y ciertas formas de linfomatosis generalizada aleucémica que cursan con intumescencias ganglionares múltiples y tumor esplénico, sin modificaciones hemáticas características, o a lo sumo, con aumento del número de linfocitos. Algunas de estas formas se incluían antes en el grupo de las pseudoleucemias linfáticas.

En la enfermedad de Banti, que podría considerarse fundamentalmente como una forma de fibroadenia esplénica, el bazo experimenta la transformación fibrosa y, al mismo tiempo, se desarrolla cirrosis hepática. La anemia es la regla, y, por lo que respecta al cuadro leucocitario, se demuestra muy frecuentemente leucopenia, conservándose normal las relaciones cuantitativas de los glóbulos, o existiendo, por el contrario, linfocitosis. En oposición a Banti, otros autores, entre ellos Paulicek, consideran la enfermedad como un síndrome de base anatomopatológica diferente. Según Chiari y Marchand, la sífilis podría provocar el complejo anatomohistológico de la enfermedad de Banti.

La llamada **anemia esplénica** (Strümpell), y también **esplenomegalia primaria con anemia**, se ha considerado como una forma lienal de pseudoleucemia. En la **anemia pseudoleucémica infantum** (v. Jaksch) se trata de un proceso que cursa con anemia (oligocitemia, oligocromemia, poiquilo- y anisocitos, policro-

matófilos, normo- y megaloblastos) y casi siempre con leucocitosis, a veces bastante intensa (hasta 100.000 leucocitos por mmtr. c.) Desde el punto de vista hematológico, se distingue una forma mielémica, con mielocitos; una forma linfocitémica, con predominio de linfocitos (Weil y Clerc); y en fin, formas mixtas.

No parece dudosa la existencia de formas de transición entre la leucemia y la anemia esplenomegálica. Para algunos autores existiría toda una serie de formas de tránsito entre la anemia perniciosa con linfocitosis, la leucemia linfática, la leucoanemia y la verdadera leucemia.

---

## Las plaquetas (globulinos) en los estados patológicos

Las **plaquetas o globulinos** (antiguos hematoblastos de Hayem, trombocitos) son elementos más pequeños que los glóbulos rojos (1-3 μ), ovales, redondos o bacilares, que existen en número de 200.000 por mmtr. c., término medio. Está completamente desacreditada la antigua teoría de Hayem, según la cual se consideraban las plaquetas como los generadores de los glóbulos rojos.

En cuanto al origen de las plaquetas, se sostienen diferentes criterios. Para algunos autores (Deetjen, Cajal) se trataría de elementos autóctonos, al paso que otros investigadores se inclinan a considerarlos como productos de la destrucción o fragmentación de los corpúsculos sanguíneos. A este respecto se han sostenido las siguientes hipótesis:

1. Los globulinos derivan del propio cuerpo de los eritrocitos (Schwalbe), del resto nuclear o «nucleoide» de los mismos (Pappenheim, Schilling-Torgau), o en fin, de la membrana de los hematíes (Weindenreich).

2. Las plaquetas proceden de la destrucción de los leucocitos (Lœwit, Schleip, v. Descatello).

3. Debe citarse la opinión de Wright, confirmada por otros (Ogata, C. Demel), a saber, que las plaquetas provienen de la fragmentación de los pseudópodos de las células gigantes de la médula ósea. No obstante, en la trombopenia esencial (véase más adelante) pueden encontrarse en la médula ósea megacariocitos normales y numerosos, al paso que en otros casos se descubren escasos megacariocitos en el tejido medular (Kaznelson).

4. Otros autores, entre ellos Martelli, defienden una teoría poligenética. Según esto, las plaquetas derivarían tanto de los hematíes y leucocitos, como de los megacariocitos y de las células endoteliales.

Está aumentado el número de plaquetas en la clorosis, en las anemias secundarias en general, durante la convalecencia de las infecciones, en la leucemia mieloide y en la leucocitosis intensa; por el contrario, hay trombopenia más o menos acentuada en la anemia perniciosa, en la diátesis hemorrágica, en el tifus abdominal, y en principio, en las enfermedades acompañadas de leucopenia. El paralelismo entre el número de plaquetas y el de leucocitos, es uno de los argumentos que aduce v. Descatello para admitir el origen leucógeno de los globulinos.

Véase más adelante por lo que respecta a la relación entre la trombopenia y la diátesis hemorrágica.

Howel ha observado la aparición de megacariocitos (mieloplaxias de Robin) en la sangre, en las mielosis leucémica y aleucémica, en la policitemia y en la leucocitosis. También se encuentran megacariocitos en el tejido mieloide metaplástico del hígado, bazo y ganglios linfáticos. En un caso de anemia perniciosa

progresiva, van der Strich no encontró ningún megacariocito en la médula ósea. Entre los elementos celulares que pueden hallarse accidentalmente en la sangre, figuran: células cancerosas (Virchow), vellosidades coriales (Veit, Schmorl), megacariocitos, células parenquimatosas del hígado, etc. En cuanto a la presencia de organismos patógenos en la sangre, recuérdese lo dicho en la Etiología.

---

## Patología de la coagulación de la sangre. Diátesis hemorrágicas

En los tratados de Fisiología y de Química fisiológica podrá consultar el lector todos los detalles relativos al proceso de la coagulación de la sangre y todo lo concerniente a las diferentes hipótesis que tratan de explicar el mecanismo del fenómeno. Aquí sólo nos limitaremos a señalar la teoría de Nolf, según la cual la fibrina, que es una materia globulínica, se forma por la unión, en cantidades próximamente equivalentes, del fibrinógeno, del trombógeno y del trombozima. De estas tres substancias, las dos primeras son segregadas por el hígado (y el fibrinógeno en parte por el tejido linfoide?), al paso que el trombozima derivaría de los corpúsculos blancos de la sangre y del endotelio vascular. Morawitz sostiene que el fibrinógeno se forma en la médula ósea, y Pfeiffer admite que proviene de la destrucción de los leucocitos, o de la destrucción de éstos y de otras células, especialmente de los trombocitos y de las células conjuntivas (Herzfeld y Klinger); en cambio, según la opinión de Kisch, los estados iniciales de la formación del fibrinógeno tendrían lugar en el sistema retículo-endotelial, y su formación definitiva, en las células hepáticas. Para que las tres substancias mencionadas —que se encuentran en la sangre en un estado de equilibrio coloidal muy inestable— precipiten, es necesario el concurso de las sales de calcio. Se designa con el nombre de «tromboplástica» toda influencia o toda substancia capaz de favorecer la precipitación de los tres cuerpos dichos bajo forma de fibrina.

En los animales mamíferos, y por tanto, en el hombre, los productos que se originan en el proceso de la coagulación son, de una parte, la fibrina, sólida; y de otra parte, la trombina, cuerpo que permanece en solución en el suero y que resulta de la unión del trombógeno y del trombozima. Como en la sangre de los peces el trombozima desaparece totalmente en el complejo insoluble de la fibrina (hay en estos animales un ligero excedente de trombógeno), de ahí que el suero sanguíneo de estos vertebrados difiera del de los mamíferos por el hecho de no contener trombina.

| | |
|---|---|
| Fibrinógeno + Trombógeno + Trombozima = Fibrina insoluble<br>Trombógeno + Trombozima = Trombina soluble | En los mamíferos. |
| Fibrinógeno + Trombógeno + Trombozima = Fibrina insoluble<br>Trombógeno = Trombógeno | En los peces. |

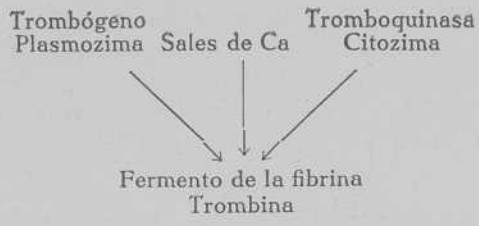
Ya normalmente se producen a nivel del hígado substancias inhibidoras de la coagulación, que se conocen con el nombre genérico de antitrombina o antitrombozima; estas substancias impedientes de la coagulación resisten la temperatura de 60° C., pero son destruídas a la temperatura de 75-80° C. El antitrombozima, que ya existe en el tejido hepático normal, de donde puede extraerse mediante la solución salina fisiológica (Doyon, Morel y Policard), abunda mucho en el suero del perro que ha recibido una inyección de peptona de Wite (Contejean, Gley y Pachon). La acción anticoagulante de la peptona in vivo (pues in vitro apenas se muestra activa) se debe a que el hígado segrega bajo su influencia gran cantidad de antitrombozima. Como la sangre menstrual no se coagula o se coagula difícilmente, es lógico pensar que la mucosa uterina posee la capacidad de alterar aquélla en tal forma, que su coagulabilidad resulta disminuída, sin que se altere para nada la coagulabilidad de la sangre circulante (Cristea y Denk).

La retracción que experimenta el coágulo depende de varios factores, entre ellos, de la cantidad de plaquetas sanguíneas. El coágulo es irretráctil en los casos en que faltan los globulinos, y hasta puede afirmarse, en términos generales, que la retractilidad del coágulo es proporcional al número de plaquetas. Sin embargo, como hay casos en que, a pesar de existir número normal de globulinos, el coágulo no experimenta retracción alguna, esto debe de interpretarse en el sentido de que entran en juego otros factores todavía no bien conocidos. Operando con suero antiplaquetas, Le Sourd y Pagniez han impedido la retracción del coágulo in vivo e in vitro.

Ya data de antiguo la observación relativa a los estados hemorragíparos que presentan muchos enfermos del hígado. Por vía experimental se ha demostrado que la sangre se torna incoagulable después de la extirpación del hígado o de la obliteración de la arteria hepática con parafina (Doyon, Morel y Careff); otro tanto ocurre en la intoxicación fosfórica (Gley y Pachon, Delezenne, Nolf), en la cual sufre el hígado la degeneración grasienta. Como el fibrinógeno, y lo mismo el trombógeno, que son segregados por el hígado, pueden desaparecer casi en totalidad en el envenenamiento fosfórico (Jacobi, Loeb y Morawitz), así se explica la incoagulabilidad que aparece en estos estados, y que debe de considerarse como consecuencia de la falta de materiales coagulables. También disminuye el fibrinógeno de la sangre en la intoxicación clorofórmica (Doyon), y después de inyectar suero hepatotóxico.

La coagulación va seguida de un proceso de digestión de la fibrina, de fibrinolisis (Dastre), debido a la acción de una trombolisina. A nivel del hígado se formaría un fermento antitrombolítico (antitrombolisina) que inhibe el proceso de la trombolisis. En armonía con esto, se comprende que el coágulo no será digerido cuando esté disminuída la antitrombolisina, como ocurre en las lesiones del hígado, en la atrofia aguda amarilla y en la intoxicación fosfórica.

Reseñaremos brevemente la hipótesis de Morawitz-Fuld-Spiro, que tantos prosélitos cuenta en Alemania. Según esta teoría, en la génesis del fermento de la fibrina intervienen tres factores: el plasmozima o trombógeno, la trombokinasa o citozima y las sales de calcio. El fermento así formado es capaz de transformar el fibrinógeno en fibrina.




El aumento del contenido en fibrina (hiperinosis) se observa en algunos estados infecciosos, tales como la erisipela, el reumatismo, la pneumonía genuina, la escarlatina, etc. En otros casos se demuestra disminución de la cantidad de fibrinógeno (hipoinosis), especialmente en las lesiones del hígado, en el mixedema, en la obesidad tireógena y en la distrofia adiposo-genital. Por lo que respecta a las variaciones del contenido proteico del plasma, recordemos en este momento que aumenta la cantidad de globulinas en las infecciones agudas, sífilis, tuberculosis, neoplasmas e inanición, coincidiendo por lo general con disminución de la cantidad de albúmina.

Con el término **diátesis hemorrágica** se quiere indicar la tendencia que tienen ciertos sujetos a sufrir hemorragias espontáneas, o en relación con causas desproporcionadas, verdaderamente insignificantes. No parece dudoso que se trate en algunos casos de una particular fragilidad de los pequeños vasos; pero también es lo cierto que la defectuosa coagulabilidad de la sangre juega papel importante en la determinación de algunos estados hemorragíparos. Semejante disposición a las hemorragias se presenta, ya a título de complicación de diferentes enfermedades, o bien a título idiopático, constituyendo entonces el único trastorno demostrable. Para la mejor comprensión de la patogenia de los diferentes tipos nosológicos incluídos en el grupo de las diátesis hemorrágicas, no debe perderse de vista el estado de las paredes capilares, de un lado, y el estado plasmático, de otra parte. En algunas formas de diátesis hemorrágica no es posible demostrar alteraciones en la coagulabilidad, ni en la composición plasmática y citológica de la sangre; pero, en cambio, es dable descubrir una especial fragilidad del endotelio vascular mediante la sencilla prueba de Rumpel-Leede, o mediante la prueba de la ventosa, propuesta por Hecht. En estas condiciones se determinan con gran facilidad pequeñas hemorragias por éstasis o por succión. Estas pruebas, demostrativas de la fragilidad endotelial, son positivas en el escorbuto y en casos de púrpura trombopénica, en cuyos estados el tiempo de coagulación es normal, formándose un coágulo irretráctil. Por el contrario, en la hemofilia existe retardo en la coagulación plasmática, pero no se descubre, en cambio, signo alguno de fragilidad endotelial, según se prueba por la falta de hemorragias al practicar las pruebas de Hecht y de Rumpel-Leede. Según el concepto expuesto recientemente por M. R. Castex, sobre el que insistiremos más adelante, es más que probable que en la génesis de ciertas formas de púrpura intervengan alteraciones de los centros mielosimpáticos o diencefálicos que gobiernan la función trófico-motora de los vasos sanguíneos.

Por lo que se refiere al tiempo que tarda en coercerse espontáneamente la pequeña hemorragia producida por picadura del lóbulo

de la oreja, que es aproximadamente de tres minutos en condiciones normales, se halla aumentado en casos de púrpura, siendo normal en el escorbuto y en la hemofilia (Duke).

Además de la hemofilia, que es una afección congénita de carácter hereditario, se conocen también formas de diátesis hemorrágica adquirida, caracterizadas por la aparición de hemorragias intersticiales en el tegumento (púrpura simple), o extendidas también a las mucosas y a las vísceras, coincidiendo con diferentes síntomas funcionales y generales (púrpura hemorrágica). Entre las enfermedades que se acompañan de disposición hemorragípara, figuran el escorbuto del adulto, el escorbuto infantil o enfermedad de Barlow y una forma particular de diátesis hemorrágica descrita recientemente por Pick con el nombre de angiorrhexis alimentaria, atribuída al consumo de una alimentación unilateral, y cuyo cuadro clínico no concuerda con el del escorbuto, ni con el del mal de Barlow, ni con el de la peliosis reumática. También se incluyen entre las **púrpuras sintomáticas** los estados hemorrágicos que sobrevienen en el curso de las enfermedades graves de la sangre (leucemia, anemia perniciosa), en los estados caquécticos en general y en la inanición, en ciertas intoxicaciones exógenas (fósforo, mercurio, benzol) y endógenas (colemia, uremia), en muchos estados infecciosos agudos y crónicos, p. ej., en las llamadas formas hemorrágicas de las fiebres eruptivas, en la sepsis estrepto-o estafilocócica, en la granulia tuberculosa, en la fiebre amarilla, en la tísis crónica, en la sífilis, y en las llamadas por Hüppe septicemias hemorrágicas de los animales. En el grupo de las **púrpuras primitivas**, de naturaleza desconocida, se incluye la púrpura primitiva infecciosa, que cursa con el cuadro de una infección general; la peliosis reumática de Schönlein-Henoch o púrpura reumatoide, que evoluciona con manifestaciones articulares (artralgias y a veces hidrartrosis) y reacción febril; y finalmente, una forma de púrpura apirética con grandes manchas equimóticas, que corresponde a la enfermedad de Werlhof o morbus maculosus hemorrágico.

De acuerdo con los principios sentados anteriormente al hablar del mecanismo de la coagulación de la sangre, estudiaremos en las líneas que siguen los principales estados patológicos en los que está retardado o impedido aquél fenómeno. En esta exposición seguiremos la norma trazada por Nolf.

1. Estará disminuída o abolida la coagulabilidad de la sangre siempre que sea deficiente la cantidad de materiales coagulables. Como es a nivel del hígado en donde se forman el fibrinógeno y el trombógeno que entran en la constitución de la fibrina, es natural que observemos la precitada alteración en las enfermedades del hígado que comprometen en gran escala su funcionamiento, en cuyo caso ya no puede segregar aquél parte de los materiales a expensas de los que se forma el coágulo. Si se recuerda que en la intoxicación fosfórica aguda (y lo mismo en la atrofia aguda amarilla del hígado, que tiene tantos puntos de contacto con la degeneración grasienta producida por el fósforo) están comprometidas en grado extremo las funciones hepáticas, nada tiene de extraño que esté retardada la coa-

gulabilidad de la sangre, como resultado de la disminución simultánea de trombógeno y de fibrinógeno; pero como, al mismo tiempo, está disminuída en tales casos la formación de antitrombolisina, que se produce, según queda dicho, a nivel del hígado, de ahí que el coágulo formado con producción muy escasa de fibrina, sea prontamente digerido (fibrinolisis). También se observan trastornos análogos cuando está profundamente destruído el parénquima hepático por otras causas, v. gr., en los procesos carcinomatosos y en la cirrosis alcohólica.

2. Estará asimismo disminuída la coagulabilidad de la sangre en todas aquellas circunstancias en que haya insuficiencia de trombozima, a causa de un estado asténico de los elementos formadores de esta substancia, elementos que están representados, según se dijo, por los leucocitos y por las células endoteliales de los vasos. Figura en este grupo la **hemofilia congénita**, caracterizada por una disposición a las hemorragias espontáneas en diferentes partes del cuerpo (piel, mucosas, articulaciones, órganos internos) y por el carácter incoercible de las hemorragias provocadas por traumatismos, muchas veces insignificantes. En los hemofílicos son negativas las pruebas de Hecht y de Rumpel-Leede. La sangre extraída por punción de una vena tarda mucho tiempo en coagularse (hasta muchas horas, al paso que la sangre normal se coagula próximamente al cabo de unos diez minutos), y, a causa precisamente de este retardo en la coagulación, los glóbulos rojos tienen tiempo a sedimentarse, por cuyo motivo el coágulo formado es blanco, y no rojo (coagulación plasmática). Esta anomalía de la coagulación no puede atribuirse a un déficit de fibrinógeno o de trombógeno, ni tampoco a la carencia de sales cálcicas, elementos todos que se hallan en cantidad normal en la sangre del hemofílico, sino a un defecto de protrombina (Howell), de trombokinasa (Sahli, Morawitz y Lossen, W. Schultz) o, según la teoría de Nolf y Henry, a la deficiencia de trombozima, substancia que corresponde esencialmente a la trombokinasa. Según Schlossmann, las alteraciones de la coagulación en los hemofílicos no estarían relacionadas con un defecto cuantitativo en la formación de trombokinasa, sino con un retardo extraordinario del proceso. Feissly sostiene un punto de vista parecido al de Schlossmann. Para Feissly, el retardo de la coagulación se debe a que el proserozima se transforma muy lentamente en serozima (plasmozima), a causa de la existencia de substancias inhibidoras, y además, a que está muy rebajada la capacidad aglutinante de las plaquetas, por cuyo motivo no se realiza la obliteración vascular como en condiciones normales. Otros autores pretenden que la hemofilia está relacionada con la existencia de substancias inhibidoras de la coagulación, con el incremento de antitrombina (Hynek).

Mas y Magro ha descrito lo que él llama constitución **hemofiloide**, que se define por la tendencia a presentarse hemorragias espontáneas, no atribuibles a traumatismos ni a otros factores externos hemorragíparos. Aparte las epístasis repetidas y a veces profusas que constituyen el signo objetivo más frecuente de esta constitución hemofiloide, pueden observarse otros síndromes hemorrági-

cos, tales como metrorragias y menorragias, hematurias, hemorragias intestinales, manchas purpúricas, etc. El complejo hemofiloide se manifiesta, según Mas y Magro, en edades tempranas, y es de carácter familiar y hereditario; pero no se ajusta, como es el caso para la hemofilia genuina, a las reglas mendelianas de partición. No se han demostrado alteraciones en la coagulación de la sangre.

Se ha atribuído el carácter incoercible de las hemorragias en los hemofílicos a la ausencia o al déficit de plaquetas; pero las investigaciones practicadas en este sentido por numerosos autores (Sahli, Morawitz y Lossen), han conducido a resultados negativos. Por lo tanto, como en la hemofilia se pueden encontrar cifras normales de globulinos, no es posible incluir esta enfermedad en el grupo siguiente. Una forma particular de hemofilia o pseudohemofilia, atribuída a un defecto de fibrinógeno en el plasma (fibrinopenia), ha sido descrita modernamente por Rabe y Salomon.

Es casi seguro que la llamada hemofilia local no tiene nada que ver con el estado hemofílico general que acabamos de estudiar. Bajo aquella expresión se designan ciertos estados caracterizados por la aparición de hemorragias espontáneas a nivel de un órgano determinado, p. ej., del riñón o del estómago, o a nivel de ciertas mucosas o de determinados territorios del tegumento externo, con exclusión del resto de las mucosas y de las zonas restantes de la piel. Claro está que para explicar estas particularidades no pueden invocarse trastornos en la composición de la sangre, como los descritos en la hemofilia genuina, sino que hay necesidad de hacer intervenir alteraciones del endotelio vasal, limitadas precisamente a los territorios en donde se producen las hemorragias. Ignoramos en qué puedan consistir semejantes alteraciones vasculares, es decir, la esencia de esta particular fragilidad de los capilares y de los pequeños vasos; pero es lo cierto que pueden provocarse experimentalmente hemorragias locales cuando se inyecta a los animales suero específico endoteliotóxico.

3. Desde el punto de vista del estado de la sangre en las púrpuras, Hayem y Bensaude distinguen los dos casos siguientes: 1. Púrpuras en las que no está disminuído el número de plaquetas y en las que el coágulo es retráctil, entre las que incluyen las púrpuras simples de naturaleza tóxica y la peliosis reumática. 2. Estados purpúricos con disminución de la cifra plaquetular y con irretractilidad de coágulo, como es el caso en la enfermedad de Werlhof y en ciertas púrpuras simples o hemorrágicas primitivas. Al lado de casos en los que la coagulación de la sangre se realiza dentro del plazo normal, con o sin retractilidad del coágulo, hay otros en los que está retardada la coagulación (Weil).

Como **trombopenia esencial** (Frank) se describe una enfermedad que cursa con esplenomegalia, trombopenia y hemorragias, y sobre la cual influye beneficiosamente la extirpación del bazo. Este tipo de diátesis hemorrágica se ha descrito con el nombre de trombopenia esplenógena, en la que el número de plaquetas puede descender a 30.000 y aún más; pero lo que todavía no puede afirmarse es si la disminución del número de plaquetas depende de que esté aumentada la función trombolítica del bazo, tratándose, por lo tanto, de una diátesis hemorrágica esplenógena hemolítica (Kaznelson); o bien de que esté coercida la formación de plaquetas en la médula ósea a expensas de los megacariocitos, a consecuencia de la acción inhibidora que ejerce el bazo sobre el proceso trombogénico. En la púrpura trombopénica, en la que no existe

fragilidad endotelial, la coagulación se realiza dentro del plazo normal y el coágulo es irretráctil.

Duke ha visto muy disminuído el número de plaquetas (por debajo de 10.000, y también por debajo de 1.000) en las púrpuras hemorrágicas. El mismo autor ha logrado provocar una púrpura hemorrágica experimental disminuyendo el número de plaquetas de la sangre mediante la inyección de toxina diftérica o mediante inyecciones repetidas de benzol. Ledingham también ha visto sobrevenir un estado de púrpura hemorrágica en el cobayo después de la inyección de suero específico antiplaquetas. Inyectando a animales suero específico antiplaquetas, Lee y Robertson han visto sobrevenir un cuadro hemorrágico muy parecido al de la púrpura hemorrágica del hombre; e inyectando suero endoteliolítico se han visto sobrevenir extensas hemorragias en el punto de la inyección (Ricketts). Estas hemorragias son debidas a lesiones del endotelio, y por tanto, son asimilables a las producidas por aquellos venenos del grupo de las hemorraginas de Flexner.

Para explicar ciertos casos de púrpura de repartición simétrica bilateral, M. R. Castex pretende que tanto los venenos infecciosos como las noxas de otra procedencia pueden lesionar los centros angiotrófico-vasomotores situados en la médula espinal o en el diencéfalo, a cuyo nivel existen, según es sabido, diferentes campos vegetativos neurales. Desde el punto de vista anátomo-patológico, M. R. Castex y sus colaboradores han podido demostrar, en un par de casos de púrpura, la existencia de alteraciones marcadas a nivel del tracto intermediolateral de la médula. Con motivo de un caso de púrpura macroequimótica de topografía radicular, a nivel de las raíces I, II y III L., en un tabético con enfermedad de Hogdson, A. Cain y Hillemand recuerdan que la erupción purpúrica es afín, desde el punto de vista de la topografía, a ciertas erupciones zosteriformes, de naevi y de vitíligo, que también adoptan a veces distribución radicular. Con anterioridad se habían descrito casos de púrpura de distribución radicular en la tabes dorsal (Strauss), en la polineuritis alcohólica (Camus y Dupré) y en diferentes enfermedades infecciosas (Grenet), y yo mismo he tenido ocasión de observar recientemente un caso de púrpura limitada al territorio de las raíces C. VIII y D. I en un enfermo tuberculoso; pero, sin duda, corresponde a M. R. Castex el mérito de haber llamado últimamente la atención sobre este extremo, con aportación de pruebas anatómicas.

Parte de los complejos hemorrágicos descritos hasta aquí, han sido reunidos por Weil bajo el nombre de hemogenia, caracterizada por lo siguiente: *a)*, fragilidad vascular; *b)*, aumento del tiempo de hemorragia; *c)*, tiempo de coagulación normal o subnormal, con escasa o nula retracción del coágulo; y *d)*, disminución, por lo común, del número de plaquetas.

4. Por último, también disminuye la coagulabilidad de la sangre cuando se produce un exceso de antitrombina, como ocurre en la intoxicación propeptónica.

## Cantidad total de sangre en circunstancias patológicas

La cantidad total de sangre en el hombre sano se ha evaluado en 5 % (Plesch) o en 8,2 % (Kottmann) del peso total. Mucho se ha discutido si existe una **plétora verdadera**, en el sentido de un aumento de la cantidad total de sangre, cosa que hoy nos parece perfectamente demostrada. Ya normalmente en mujeres grávidas aumenta algo el volumen total de sangre, habiendo encontrado Kaboth que la cantidad de sangre oscila entre 5,96 y 8,50 p. 100 del peso corporal total (deducido el peso probable del feto), al paso que en mujeres no grávidas la cantidad de sangre oscila entre 5,21 y 7,62 p. 100. Desde luego, es sabido que puede provocarse experimentalmente plétora mediante la transfusión de crecidas cantidades de sangre, pero también sabemos que este estado es de carácter pasajero, pues muy pronto se elimina por los emunctorios el excedente de agua y se destruyen los corpúsculos sanguíneos y los componentes albuminoideos del plasma. Sin embargo, es seguro que en el hombre existe, no sólo una **plétora policitémica** (véase Policitemia), sino también una verdadera plétora, en el sentido de un aumento de la masa sanguínea total. Coincidiendo con aumento de los corpúsculos rojos, se ha podido demostrar aumento del volumen de sangre en la policitemia rubra (Parkes Weber, H. Wite) y en las cardiopatías congénitas con poliglobulia (Mc. Kisack y Schmith); y de otra parte, Plesch también encontró aumentada la cantidad de sangre en la clorosis, enfermedad en la que existe oligocromemia y disminución del número de hematíes. Claro está que en esta enfermedad debe tratarse de una **plétora serosa**, por aumento del contenido acuoso del plasma. Experimentalmente puede provocarse en animales plétora hidrémica por inyección de líquidos isotónicos; pero muy pronto se restablece el equilibrio, al ser eliminada el agua por el riñón. Moscati y Napolitano han visto aumentar el volumen total de sangre, constituyéndose un estado de plétora serosa, en animales con nefritis experimental provocada por el acetato de urano.

Según lo dicho, el aumento de la masa sanguínea coincide unas veces con hipercromemia y policitemia, y otras veces con oligocromemia y oligocitemia (en la clorosis). Falta saber ahora si existen casos en los que, coincidiendo con una composición citológica y hemoglóbica normales, se descubre aumento de la masa sanguínea total. Los médicos designan con el término «hábito pletórico» un hábito especial cuyas líneas generales coinciden exactamente con el llamado hábito apoplético. Se trata de individuos que rebosan salud: las mucosas están fuertemente coloreadas, y el rostro, encendido; el pulso es fuerte y tenso, y la presión vascular supera las cifras normales; la numeración de glóbulos y la dosificación de hemoglobina dan cifras que no se apartan de los límites considerados como fisiológicos. A todo esto, las mediciones realizadas con el propósito de determinar la cantidad total de sangre, han dado resultados contradictorios, pues al paso que en algunos casos se obtuvieron cifras normales o subnormales, en otros se demostró plétora verdadera.

Disminuye transitoriamente la cantidad de sangre después de hemorragias copiosas o de considerables pérdidas de agua. A seguida de una hemorragia disminuye de momento la masa sanguínea, pero ésta pronto se restablece; la causa de esto estriba en que pasa al sistema vascular agua procedente de los tejidos, sobre todo el «agua de reserva», y en que las pérdidas acuosas se compensan en seguida con la ingestión de líquidos. Como consecuencia de la dilución que experimenta la sangre, nos encontramos con el cuadro, ya descrito, de la anemia posthemorrágica aguda; pero, desde luego, es evidente que en los primeros momentos que siguen a la hemorragia existe un estado de **oligohemia verdadera**. En cambio, cuando ocurren profusas pérdidas acuosas, tal como es el caso en el cólera y en las diarreas agudas muy abundantes, o cuando sobrevienen crisis sudorales intensas, entonces disminuye la cantidad de agua de la sangre, con lo cual aumenta paralelamente su concentración. A este estado se le califica como **oligohemia seca**.

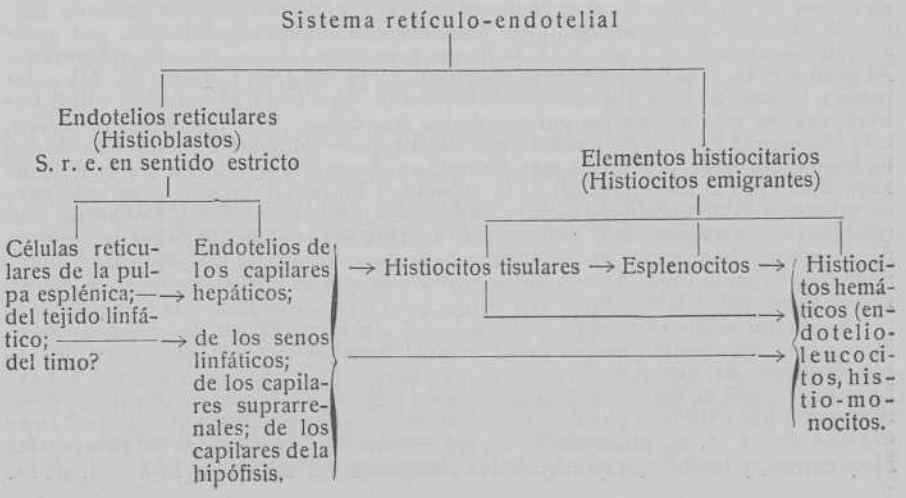
Al lado de estas oligohemias transitorias, debemos señalar la existencia de estados oligohémicos permanentes o duraderos, de igual modo que hemos distinguido líneas más arriba la plétora transitoria de la plétora permanente. En la anemia perniciosa y en las anemias graves se ha encontrado disminuída la cantidad de sangre (Morawitz, Kottmann), aunque no en todos los casos. Morawitz también halló disminuída la cantidad de sangre en los estados pseudoanémicos, es decir, en aquellos casos en que, a pesar de demostrarse cifras normales de eritrocitos y de hemoglobina, presentan los sujetos el aspecto de individuos anémicos. La palidez de tales sujetos se atribuye al escaso desarrollo de la red vascular de la piel o a influencias vasomotoras, o a la poca transparencia de las capas epidérmicas; pero es muy demostrativo el hecho, encontrado por Morawitz, de que muchos de estos pseudoanémicos tienen realmente menor cantidad de sangre que los individuos sanos. No contamos todavía con bastantes datos acerca de la cantidad de sangre existente en sujetos caquécticos, por más que algunos autores admiten que en tales casos también puede demostrarse disminución de la masa sanguínea.

En lo tocante a las variaciones patológicas de la **reacción** y de la **composición química** de la sangre, a las variaciones de la **viscosidad**, de la **presión osmótica** y de la **conductibilidad eléctrica** de la misma, véase lo que se dice en diferentes lugares de este Manual.

# Sistema retículo-endotelial (s. r. e.)

El **sistema retículo-endotelial** o sistema metabólico retículo-endotelial, designación empleada por Aschoff y Landau para indicar la intervención de los elementos de tal sistema en los procesos del metabolismo, está integrado por un conjunto de elementos celulares repartidos en los más diferentes órganos del cuerpo. Constitúyenlo, en primer lugar, las células reticulares de la pulpa esplénica y de la corteza y médula de los nódulos linfáticos y de otras formaciones linfoides, y además, los endotelios reticulares de los senos sanguíneos del bazo, de los senos linfáticos de los nódulos de este nombre y de los capilares del hígado (células de Kuppfer), de la corteza suprarrenal y de la hipófisis. El conjunto de estos elementos histioblásticos, así llamados por Kiyono porque pueden dar origen a elementos móviles idénticos a los histiocitos del tejido conjuntivo, constituye el s. r. e. en sentido estricto. Pero, además, entran en la constitución del s. r. e., en sentido amplio, las células histiocitarias del tejido conjuntivo, los esplenocitos y los histiocitos hemáticos (endotelioleucocitos e histiomonocitos), que derivan de los histiocitos del tejido conjuntivo y de los endotelios reticulares de que se hizo mención más arriba. Entre los histiocitos del tejido conjuntivo figuran las células plasmáticas (Plasmazellen), los clasmatocitos de Ranvier, particularmente abundantes en la vecindad de los vasos, y las células eosinófilas y basófilas autóctonas, que no tienen relación genética alguna con los leucocitos eosinófilos ni con las células cebadas (Mastzellen) de la sangre. Se echa de ver inmediatamente que parte de los elementos integrantes del s. r. e. son identificables con las células descritas por Metschnikoff como macrófagos.

En el esquema siguiente, tomado de Aschoff, constan los diferentes componentes del sistema retículo-endotelial:



A los elementos del s. r. e. incumben variadas funciones. Intervienen, desde luego, en el proceso hemocaterético y en el recambio del hierro (Aschoff, Eppinger, Nathan); en la formación de los pigmentos biliares (Lepehne); en el proceso de coagulación de la sangre (Stephan) y en la formación del fibrinógeno (Kisch); en el recambio de la colesterina (Anitschkow, Landau y Mc Nee) y en la formación de ergosterol (Soula); en el proceso de desaminación de los ácidos aminados (Kotake y otros); en el recambio de los hidratos de carbono (Demant) y en el metabolismo del agua (Jochweds); en la formación de la substancia amiloide (Domagk); en el proceso de neutralización de la acción tóxica de los alcaloides (Händel y Rosenzuaig); en la formación de anticuerpos (Stefani, Sigmund) y en la fijación de antígenos celulares y bacterianos y de substancias inertes introducidas en el cuerpo. (Recuérdese, a este respecto, lo que se dijo en diferentes capítulos de este Manual). Urtubey admite que los elementos retículo-endoteliales intervienen en la formación de las fibras colágenas del tejido conjuntivo, y niega que los fibroblastos tomen parte en el proceso inoplástico. Después de la esplenectomía, las células de Kuppfer del hígado suplen la función de los elementos reticulares del bazo; en estas condiciones, proliferan las células reticulares de otros órganos, en especial del hígado.

Gran número de colorantes, de coloides metálicos y de finas suspensiones granulares (litiocarmín, electrargol, electroferrol, tinta china, etc.) son almacenados en las células del sistema retículo-endotelial. La localización del material inyectado no sólo depende de la vía utilizada para la introducción, sino también de la naturaleza de la substancia inyectada; así, p. ej., con la inyección endovenosa de tinta china no se produce acúmulo de material en los elementos reticulares de los ganglios linfáticos, y en cambio, con la inyección de electrargol se encuentran gránulos de esta substancia en todos los endotelios reticulares. Aunque todos los elementos histioblásticos e histiocitarios formen un «sistema», hay, de hecho, variaciones regionales por lo que respecta a la capacidad de almacenamiento de las diferentes substancias introducidas experimentalmente en el cuerpo. Si mediante la introducción de aquellas substancias puede llegarse a **bloquear**, es decir, a paralizar o inhibir las especiales funciones del sistema retículo-endotelial, es cosa probable (Aschoff), pero no demostrada experimentalmente por ahora. Parece ser que es posible determinar bloqueos segmentarios, parciales; pero, en cambio, no se ha conseguido bloquear la totalidad del sistema, o por lo menos, resultaría esto extraordinariamente difícil. El almacenamiento de una substancia bloqueante, no impide que sea almacenada una segunda substancia inyectada poco después (Strasser, Aschoff, Niessen).

La prueba de que el bloqueo del s. r. e. por la inyección de electrargol inhibe la absorción de ciertas substancias introducidas en la circulación (azul de metileno, tetraclorofenolptaleina, adrenalina), la han suministrado Saxl y Donath, quienes han visto que estas substancias persisten en la sangre un tiempo mayor y en mayor cantidad que en el organismo cuyo s. r. e. no ha sido previamente bloqueado. Demostración análoga hizo Wilensky en el hombre, utilizando una solución de rojo neutro al 1 por 100, de la que inyectaba 10 c. c. por vía endovenosa. Al paso que en el sujeto normal se descubre en la sangre el 30-40 % del colorante a la hora de haber practicado la inyección, y ya nada al cabo de veinticuatro horas, en cambio, en las enfermedades infecciosas —en las cuales el s. r. e. está bloqueado por los gérmenes o por las toxinas— aumenta el contenido de colorante en la sangre y tarda más tiempo en desaparecer que en circunstancias normales. Para la investigación de la capacidad funcional del s. r. e. no sólo puede utilizarse la inyección de rojo-congo, propuesta por Adler y Reimann, sino también otras substancias, entre ellas, la tetraclorofenolptaleina, que es fijada principalmente por los elementos retículo-endoteliales del hígado y eliminada luego con la bilis. Acerca de ésto, véase lo que se dirá al estudiar la exploración funcional del hígado.

Se da por seguro que si no es excesivo el almacenamiento de una substancia bloqueante, no resultan perjudicadas ostensiblemente las funciones normales de los elementos del sistema. Un bloqueo parcial puede conseguirse cuando las células reticulares se cargan excesivamente de materiales, según ya se expuso anteriormente; pero, de otra parte, está demostrado que se pueden activar las funciones del s. r. e. provocando un almacenamiento moderado de substancias bloqueantes, y también, exponiendo los elementos del sistema a la acción de las

radiaciones de la lámpara de cuarzo o de los rayos X. Es sabido, en efecto, que la irradiación excitante del bazo por estas radiaciones, conduce a un aumento de su actividad hemocaterética y a aumento del fibrinógeno del plasma sanguíneo. También se estimula el s. r. e. mediante la inyección de substancias colorantes, de metales coloidales y de proteinas extrañas, hecho del que se saca partido en terapéutica para el tratamiento de las infecciones.

Para la mejor exposición de las **histiocitomatosis**, que podemos definir como enfermedades, en parte sistemáticas, del sistema retículo-endotelial, creo conveniente reproducir aquí la clasificación de Epstein:

I Histiocitomatosis de almacenamiento

a) Esplenomegalia tipo Pick-Niemann; xantomatosis generalizada, hiperplasia celular lipoide de los diábeticos. Este tipo se caracteriza por el acúmulo, en las células retículo-endoteliales, de productos del cambio material perturbado (grasas, ésteres de la colesterina).

b) Enfermedad de Gaucher. Aquí se trata del almacenamiento de un cerebrósido especial, la kerasina.

II Histiocitomatosis inflamatorias proliferativas

a) Linfogranulomatosis. El proceso inflamatorio-proliferativo se limita a los elementos r-e de los órganos hemopoiéticos.

b) Micosis fungoide. Localización en las células r-e no incluídas en los órganos hemopoiéticos; en este caso, en el aparato histiocitario del tegumento externo. En el tifus abdominal y en otras infecciones se descubren reacciones inflamatorias de este tipo.

III Histiocitomatosis hiperplástica, con crecimiento hiperplástico puro y escasa tendencia fagocitaria

a) Hiperplasia endotelio-celular tipo Goldschmidt, con proliferación de las células parietales del endotelio sinusal y de los elementos de Kuppfer.

b) Reticulosis aleucémica de Letterer, con hiperplasia de los elementos histiocitarios de las formaciones reticulares del tejido intersticial de los órganos hemopoiéticos.

IV Histiocitomatosis displástica, tipo tumoral

Se incluyen en este grupo: sarcoma endotelial del bazo; sarcomatosis múltiple endotelial del hígado; leucosarcomatosis tipo Sternberg; linfogranulomatosis; micosis fungoide de tipo destructor, agresivo.

V En este último grupo, que no figura en el trabajo de Epstein, deben de incluirse:

a) Leucemia esplenocítica tipo Reschad, Hassau y Schilling-Torgau, y la retículo-endoteliosis leucémica de O. Ewald, afín de la anterior.

b) Las plasmomatosis?

Acerca de algunos de los procesos incluídos en el cuadro anterior, consúltense diferentes secciones de este Manual, particularmente el capítulo dedicado al estudio de las enfermedades de la sangre, y además, el capítulo que trata del recambio de los lipoides, en el que se estudian algunas formas de xantomatosis. Aquí nos ocuparemos más especialmente de la enfermedad de Gaucher y de la esplenomegalia tipo Pick-Niemann.

En la enfermedad de Gaucher, que Menétrier consideró como endoteliomatosis, y otros como retículo-endoteliosis, se trata de un proceso sistematizado que ataca los elementos histiocitarios de los órganos hemopoiéticos y que clínicamente cursa con aumento de volumen del bazo y del hígado y con anemia, particularmente en las fases avanzadas del mal. Las plaquetas, la resistencia globular y la coagulación de la sangre se conservan normales; en cambio, casi siempre se descubre leucopenia moderada, y de manera excepcional, acentuada leucopenia. Los elementos histiocitarios del bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos son unas grandes células, de 20 o 30 μ, que contienen en su protoplasma una substancia especial del grupo de los cerebrósidos, que ha sido identificada por Lieb con la kerasina, que se excinde por hidrólisis en galactosa + ácido lignocerínico + sfingosina, que es un aminoalcohol. Nada sabemos de cierto acerca de la formación de esta substancia. Según algunos autores, en la enfermedad de Gaucher, lo primario sería un especial trastorno del metabolismo, que abocaría a la formación de kerasina, substancia que sería almacenada ulteriormente en los elementos retículo-endoteliales; pero como no se ha podido demostrar la presencia de kerasina en la sangre ni en la orina de individuos con enfermedad de Gaucher, de ahí que se haya pensado que la lesión primaria se circunscribe exclusivamente a las células histiocitarias de los órganos hemopoiéticos.

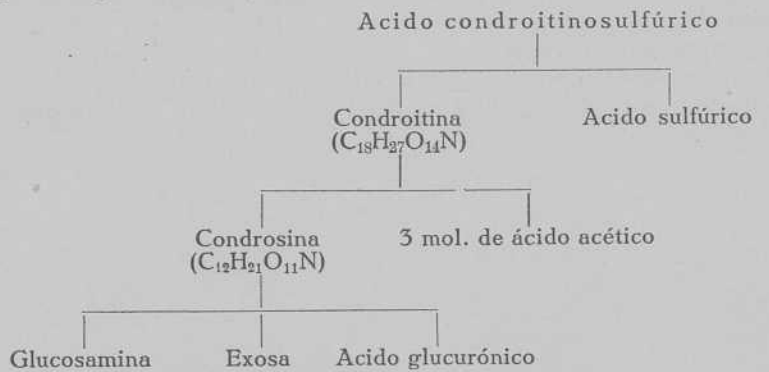
En tanto la enfermedad de Gaucher se define, según Epstein, como «hépato-esplenomegalia de células cerebrósidas», la esplenomegalia tipo Pick-Niemann corresponde a una «hépato-esplenomegalia celular lipoide». Clínicamente se descubre aumento de volumen del bazo y del hígado e hipertrofia de las glándulas linfáticas. El lipoide depositado en las células retículo-endoteliales origínase, según se cree, en el curso de metabolismo alterado de los lipoides, fijándose secundariamente en las células histiocitarias, a saber, en los elementos del retículo de la pulpa esplénica y en los endotelios venosinusales del bazo, en las células de Kuppfer del hígado, en los elementos reticulares de los ganglios linfáticos y en los endotelios vasculares y de los senos venosos.

La intervención del s. r. e. en las enfermedades infecciosas, en ciertas hemopatías de carácter distrófico y en las ictericias hemolíticas, en la anemia esplénica infantil y en la enfermedad de Banti, parece un hecho sumamente probable. Tampoco resulta improbable que algunas formas de cirrosis hepática guarden estrecha relación con alteraciones de los elementos retículo-endoteliales, máxime si se admite, conforme sostienen algunos investigadores, y entre nosotros, Urtubey, que estos elementos intervienen en la formación de

las fibras colágenas del tejido conjuntivo. En el kala-azar trátase, según la expresión de Pittaluga, de un bloqueo parasitario del sistema retículo-endotelial. Aschoff pretende que en la leishmaniosis visceral interviene el s. r. e. de una manera pasiva en el almacenamiento de los parásitos, al contrario de lo que ocurriría en el tifus recurrente, en el cual los elementos retículo-endoteliales acaparan activamente los espiroquetes. Reacciones inflamatorias proliferativas de tipo histiocitomatoso se observan también en otras enfermedades infecciosas, en la sífilis, en el tifus abdominal, y en parte también, en la tuberculosis.

La participación que el s. r. e. toma en algunas infecciones, particularmente en las protozoosis (paludismo, kala-azar, tripanosomiasis), se revela en parte por el aumento de monocitos en la sangre circulante, acerca de cuya procedencia ya se trató en otro lugar de esta obra. De otra parte, se admite que las células epitelioides del tubérculo derivan de las células retículo-endoteliales (Kiyono, Goldmann) o de los leucocitos mononucleares de la sangre (Maximow, Lewis), que representan, según lo dicho, elementos procedentes del s. r. e. Otros investigadores, Cunningham, entre ellos, admiten que las células epitelioides derivan, en parte, de células reticulares locales que entran en proliferación, y en parte, de monocitos circulantes. Por lo que respecta a las células alveolares del pulmón que se cargan de partículas pulverulentas inhaladas (Staubzellen), se admite que son las mismas células epiteliales de los alvéolos, las cuales forman parte del s. r. e., según Fried.

Admítese por algunos investigadores que en la **amiloidosis**, en la llamada degeneración amiloidea de los órganos, interviene de algún modo el sistema retículo-endotelial. La substancia amiloidea, así llamada por teñirse, como la celulosa, en azul oscuro por la solución yodurada de Lugol y el ácido sulfúrico, ha sido considerada como un glucoproteido (Mann), desdoblable en una proteina y en ácido condroitinosulfúrico. Este ácido, que se encuentra normalmente en el tejido cartilaginoso y en la mucina (Levene), se desdobla por hidrólisis según se expone en el esquema siguiente:




Son asiento de degeneración amiloidea el riñón, el bazo y el hígado, en primer término; pero también pueden comprometerse la mucosa intestinal, los ganglios linfáticos, el páncreas, el tiroides, etcétera. Es interesante notar que la substancia amiloide nunca se encuentra en el interior de las células (renales, hepáticas, conjuntivas, endoteliales), ni tampoco en la sangre, sino que parece formarse in situ, en las fibras y láminas conjuntivas, por transformación de las mismas proteinas tisulares. Como factor etiológico importante figuran los procesos supurativos crónicos de los huesos y articulaciones y las supuraciones del pulmón de marcha crónica. Experimentalmente se ha logrado provocar amiloidosis en los animales mediante inyección de diversas bacterias y toxinas (Krawkow, Davidsohn) y mediante la administración paraentérica de caseina y de albúmina

de huevo (Kuczynski); pero, en cambio, no se ha logrado provocar amiloidosis en los animales (Kettner) ni en el hombre (Oestreich) inyectados repetidamente con ácido condroitinosulfúrico. Según investigaciones de Domagk, resulta que en los animales de experimentación (ratones) se puede provocar una rápida formación de substancia amiloide en el hígado mediante inyección de cocos, de tal manera que ya a los diez minutos se descubre la presencia de amiloide en el hígado. En ratones sensibilizados, ya se encuentra substancia amiloidea a la vuelta de un par de minutos de la segunda inyección.

La participación del s. r. e. en la formación de la substancia amiloide explica la localización de los depósitos amiloides y la especial predisposición de las paredes vasculares. Recuérdese, en efecto, que la substancia amiloidea se dispone en la pared externa de los capilares, en la íntima de las venas y en el tejido conjuntivo de la capa muscular arterial. Según Domagk, el momento esencial para la rápida formación de la substancia amiloide, es la sobrecarga de la sangre por fragmentos moleculares procedentes de la dislocación de la albúmina. De otra parte, Davidsohn ha visto que no se produce degeneración amiloidea en animales esplecnotomizados, de lo cual deduce que el bazo produce un fermento necesario para la formación de la substancia amiloide.

En la clasificación de Epstein, reproducida antes, figuran ciertos procesos hiperplásticos y displásticos del componente retículo-endotelial del bazo, de los ganglios linfáticos y del hígado. Trátase, según se echa de ver, de procesos sistemáticos limitados a ciertas provincias del s. r. e. o de procesos más o menos generalizados, pero que tienen carácter sistemático. Entre las formaciones neoplásticas regionales del s. r. e. se incluyen algunas formas de sarcoma y de hemoangioendotelioma del hígado, derivadas de las células de Kuppfer de los capilares hepáticos; el sarcoma endotelial del bazo (Risel) y ciertas neoplasias de los ganglios linfáticos, originadas a partir de células retículo-endoteliales de los órganos en cuestión. En lo tocante a los casos de linfogranulomatosis maligna generalizada de Hodgkin —que cursa con infartos ganglionares múltiples, esplenomegalia y aumento de volumen del hígado, sin un cuadro hemático característico— se trata, según toda probabilidad, de una enfermedad sistemática extendida al componente retículo-endotelial de los ganglios linfáticos, del bazo, del hígado y de la médula ósea.

# Patología del sistema vegetativo neural

El conjunto de ganglios que constituye la cadena del simpático se extiende desde la altura de la 2.ª o 3.ª vértebra cervical hasta la parte inferior de la región sacra. Las conexiones entre el sistema nervioso cerebro-espinal y la cadena simpática se establecen mediante ramos comunicantes, constituídos por fibras nerviosas cuyo origen se encuentra en la médula espinal; los cilindro-ejes de las neuronas mielo-simpáticas pasan por los ramos comunicantes y terminan alrededor de las neuronas de los ganglios simpáticos (fibra preganglionar de Langley). De otra parte, las expansiones cilindroaxiles de los elementos ganglionares o fibras postganglionares, van a inervar los músculos lisos, los vasos y los elementos glandulares. Se trata, por lo tanto, de fibras simpáticas centrífugas, en parte motoras, y en parte secretoras. Las fibras sensitivas simpáticas (centrípetas) que, procedentes de todos los órganos del cuerpo, ingresan en los ganglios simpáticos, atraviesan los ramos comunicantes para terminar probablemente en los ganglios raquídeos, en conexión con las neuronas sensitivas espinales periféricas. Según esto, a partir de esta altura los estímulos procedentes del sistema nervioso simpático caminan siguiendo las mismas vías que las excitaciones sensitivas que ingresan por las fibras cerebro-espinales.

En lo tocante a la representación espinal del simpático, se admite que el centro de la cadena simpática torácica está representado por el cuerno lateral de la médula dorsal y por un núcleo látero-externo situado en la base del asta anterior del segmento inferior de la médula cervical (Laignel-Lavastine). Las fibras preganglionares destinadas a los ganglios sacros proceden de la llamada columna intermedio-lateral, esto es, de una zona situada en el trayecto de una línea que va del canal ependimario al cuerno lateral, separando las astas anteriores y posteriores (Marinesco). Por lo que respecta al origen medular del simpático cervical, únicamente tiene importancia la localización del centro cilio-espinal, constituído por un grupo de pequeñas células situadas en la región látero-posterior del 8.º mielotoma cervical y del 1.º dorsal, grupo que representa el comienzo del cuerno lateral (Jacobson, Marinesco y Parhon). Del hecho que se haya observado el síndrome óculo-pupilar en el curso de la hemiplegia cerebral (Parhon) y en un caso de lesión protuberancial (Babinsky y Nageotte), se ha deducido que existen probablemente centros bulbo-protuberanciales y corticales en relación con la

inervación simpática del ojo. Recuérdese que las fibras cilio-espinales abandonan la médula con las raíces cervical 8.ª y 1.ª dorsal.

Parte de las fibras preganglionares termina en los ganglios catenarios próximos, pero otras los atraviesan sin detenerse en ellos (abandonando colaterales), para terminar en ganglios más distantes. Cierto número de fibras preganglionares terminan en los ganglios prevertebrales o de 2.º orden, y otras, en fin, ganan directamente los ganglios terminales de 3.er orden situados en los parénquimas viscerales. Pero al paso que las fibras postganglionares derivadas de los ganglios vertebrales van a inervar los músculos lisos y glándulas del tegumento externo, las fibras que proceden de las masas ganglionares prevertebrales están destinadas exclusivamente a las vísceras, no interviniendo para nada en la inervación vegetativa de la piel (Langley). Por lo demás, la interrelación entre fibras y células simpáticas responde al mismo plan que en el sistema nervioso central (Ramón y Cajal).

Se admite que a cada ganglio de la cadena limitante del simpático corresponde un dermatoma simpático (Van Rymberck), y que cada dermatoma comprende no sólo los músculos vasculares y pilomotores, sino también las glándulas sebáceas y sudoríparas del correspondiente segmento cutáneo. Según Langley y sus colaboradores, la inervación segmentaria simpática es la siguiente.

| Región | Raíces medulares | Ganglios simpáticos |
|---|---|---|
| Cabeza y cuello | T. I, II, III, IV y V | Canglio cervical superior |
| Extremidad anterior | T. IV, V, VI, VII, VIII, IX y X | G. estrellado. Las fibras postganglionares discurren en los nervios del plexo braquial |
| Extremidad posterior | T. XI, XII y XIII; L. I, II y III | G. lumbares 6.º y 7.º y 1.º sacro, y nervios de la extremidad inferior |
| Tronco | Raíces comunicantes torácicas y lumbares superiores | G. del cordón limitante |

Los núcleos mielosimpáticos motores, o mejor, eferentes, están representados, de una parte, por el conjunto de células situadas en el cuerno lateral, desde $C_8$ a $L_3$, y de otra parte, por el núcleo simpático lateral inferior, s. sacralis, a partir del segmento $S_2$; además, en la zona medioventral del cuerno anterior de la médula lumbosacra, desde $L_4$, existe el núcleo simpático medio, s. lumbosacralis (Jacobson).

Langley admite que todas las células simpáticas son motrices, y por ende, que los ganglios simpáticos representan simples estaciones de paso para los impulsos eferentes que parten del sistema nervioso central. No obstante, según Dogiel, las fibras sensitivas simpáticas, que representan cilindroejes procedentes de células sensitivas simpáticas situadas en los ganglios periféricos, ganan los ganglios raquídeos intervertebrales por intermedio de los ramos comunicantes, en donde se arborizan alrededor de un tipo especial de células unipolares (células unipolares de asociación), cuyas prolongaciones, varias veces bifurcadas, terminan por arborizaciones peri- y subcapsulares alrededor de las neuronas sensitivo-espinales de los núcleos motores simpáticos, en parte, en el segmento visceral de la columna celular de Stilling-Clarke, y en parte, ascienden hasta los núcleos bulbares de Goll y de Burdach. Esta vía larga eferente termina en el segmento vegetativo de los núcleos mencionados.

En la corteza cerebral y en la región subtalámica existen campos vegetativos en relación con los núcleos simpáticos bulbo-medulares y mesencefálicos. En la zona subtalámica existe un centro óculo-pupilar, cuya excitación produce midriasis, agrandamiento de la abertura palpebral y retracción del tercer párpado (Karplus y Kreidl); en la misma región subtalámica existen centros inervatorios para las glándulas endocrinas (Aschner), para la regulación térmica (Freund, Strassmann), para las contracciones de la vejiga (Lichtenstern) y para la regulación del cambio material (Aschner, Lescke y Schneider). También existen centros neurales vegetativos en el cuerpo estriado, en el tálamo óptico y en la región optopeduncular y substancia gris del tuber cinereum, a cuyo nivel radica un centro que influye sobre la secreción urinaria (Camus y Roussy); en el tuber cine-

reum y partes limítrofes hay también un centro para la secreción del sudor (Dieden), y en la proximidad del centro para la regulación del azúcar, existiría, según Brugsch, un centro para la regulación del metabolismo de las purinas, cuya vía eferente discurre en los esplácnicos (Dresel y Ullmann).

En el tuber cinereum se distinguen hasta cinco núcleos vegetativos, a saber: núcleo periventricular yuxta-trigonal; núcleos principal y accesorio de la banda óptica; núcleo ventral, y núcleo difuso parvo-celular del tuber. Estos núcleos están en conexión con los centros vegetativos del hemisferio opuesto, y además, con los ganglios centrales, con las formaciones tálamo-hipotalámico-mesencefálicas y con la hipófisis. Además, en la misma corteza cerebral existen campos vegetativos de proyección, en conexión con los núcleos de la región subtalámica y con los núcleos tuberianos. En el esquema de la fig. 85 están representados parte de los núcleos y de las vías nerviosas del tuber.

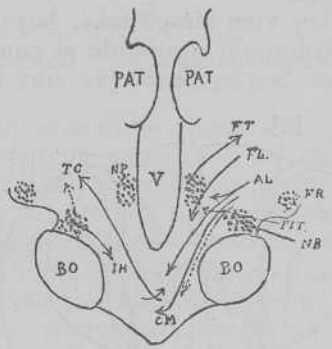



Fig. 85

BO, banda óptica.—PAT, pilar anterior del trígono.—V, ventrículo.—NP, núcleo periventricular yuxta-trigonal.—NB, núcleo de la banda óptica.—FR, formación de Reichert.—IH, contingente infundíbulo-hipofisario.—CM, comisura de Meynert.—FT, fascículo talámico.—FL, fascículo lenticular.—AL, ansa lenticularis.—PIT, pedículo inferior del tálamo.—TC, fascículo del tuber cinereum.

Para los detalles relativos a la disposición general del sistema nervioso parasimpático, véase lo dicho en las páginas 561 y siguientes.

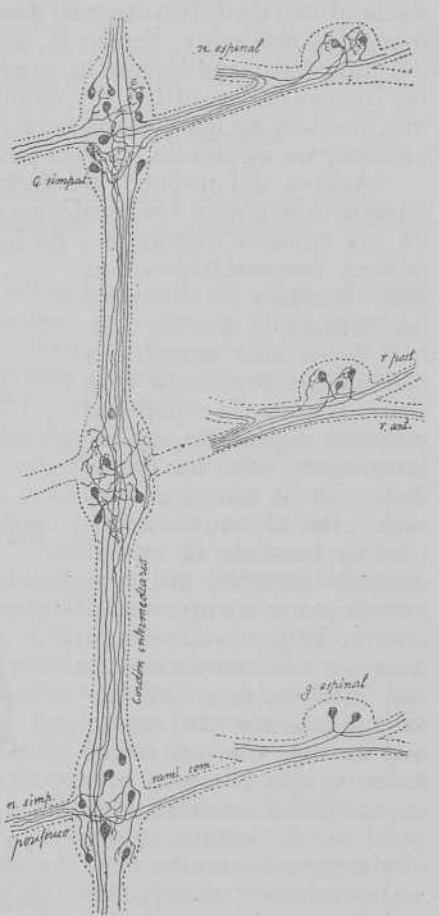



Fig. 86

Disposiciones de las células y fibras en la cadena lateral del simpático, según v. Gehuchten.

Según la ley de la doble inervación, todos los órganos vegetativos del cuerpo reciben fibras procedentes de ambos sistemas inervadores, del simpático y del parasimpático, cuyas funciones son antagonistas. Recuérdese, a título de ejemplo, que la excitación del simpático ocular produce dilatación de la pupila; y la del parasimpático (III par), estrechamiento pupilar. El estímulo de las fibras vagales que inervan el corazón, desarrolla efectos crono-, ino-, batmo- y dromotrópicos ne-

gativos, al paso que la excitación de las fibras simpáticas produce efectos opuestos. Las excepciones a esta regla son sólo aparentes, pues tanto las glándulas sudoríparas y los músculos erectores del pelo como los músculos de los vasos viscerales, reciben también inervación parasimpática. Ramsay Hunt ha tratado de hacer extensivo al sistema nervioso vegetativo el concepto, bien conocido, de la dualidad funcional del sistema motor eferente de los músculos estriados. Según R. Hunt, en tanto el segmento eferente del simpático suministra la inervación estática, el componente inervatorio cinético estaría representado por los impulsos que emanan de los centros parasimpáticos y que ganan los territorios esplácnicos siguiendo las vías parasimpáticas.

Acerca del trayecto periférico de las vías simpáticas, hay que advertir que ganan los territorios de distribución siguiendo el camino de los troncos nerviosos y de los vasos. Según Tinel, las vías simpáticas perivasculares son más densas a la altura de las arterias de grueso calibre; y las vías simpáticas tronculares son tanto más ricas, cuanto más periférico es el segmento troncular considerado. La denudación de la túnica adventicia arterial, que constituye la base de la operación de Leriche, utilizada actualmente como tratamiento de gran número de neurosis trófico-vasomotoras, provoca una contractura localizada del vaso, que persiste durante varias horas y que conduce a la isquemia del territorio irrigado por la arteria, seguida de vaso-dilatación activa, con enrojecimiento, hipertermia e hipertonia local. Pero si la excisión de los plexos simpáticos incluídos en la adventicia vascular determina constantemente tales efectos fisiológicos a nivel de la zona neuro-vascular, es evidente, de otra parte, que a veces los efectos de la simpatectomía peri-arterial alcanzan territorios distantes, extendiéndose incluso al lado opuesto. Según ya se sabe de antiguo, la sección de nervios sensitivos simples, tales como el safeno interno, va seguida de hiperhemia periférica activa, aunque menos intensa que

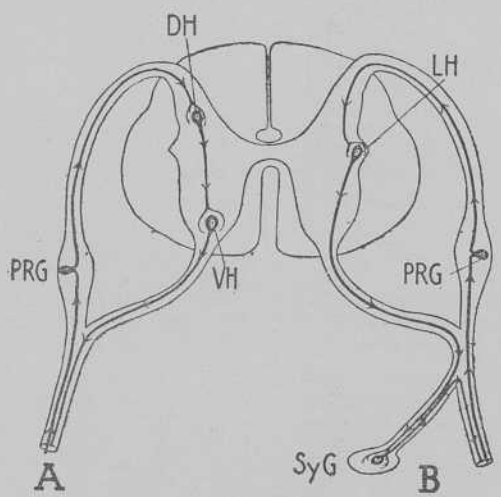



Fig. 87

Disposición de las vías reflejas en la médula.

A, del sistema voluntario. Las células receptivas están situadas en el ganglio intervertebral (PRG); las células excitadoras están en el cuerno ventral (VH), y los elementos conectores en el asta dorsal (DH).—B, del sistema involuntario. Las neuronas receptoras en el ganglio intervertebral (PRG); las células conectoras en el cuerno lateral (LH); las neuritas de estas células discurren en la raíz anterior y, por los ramos comunicantes blancos, alcanzan la célula excitadora situada en el ganglio simpático (S y G). Los cilindroejes de estas células forman los ramos comunicantes grises y van a parar a los nervios espinales. Las flechas indican la dirección de la corriente.

la producida por la excisión de los plexos adventicios. Estos hechos prueban que las vías neurales vegetativas ganan los campos de distribución siguiendo el trayecto de los troncos vasculares y nerviosos.

En lo tocante a la acción farmacológica de algunas drogas sobre los centros y terminaciones nerviosos de ambos segmentos del sistema vegetativo neural, recuérdese lo dicho anteriormente, y véase, además, el siguiente cuadro, tomado de Higier:

| Segmento | Excitantes centrales | Excitantes periféricos | Paralizantes periféricos |
|---|---|---|---|
| Parasimpático | Picrotoxina | Pilocarpina<br>Colina<br>Fisostigmina | Atropina |
| Simpático | β-tetrahidronaftil-amina | Adrenalina | Ergotoxina |

Acerca de la acción de los productos hormónicos sobre el tono del sistema vegetativo neural, recuérdese lo dicho en otras páginas de este mismo volumen; y sobre la exploración farmacológica del sistema vegetativo, así como sobre algunos pormenores anatómicos y fisiológicos, consúltense las págs. 561 y siguientes.

Puede decirse que no hay función alguna que se escape a la regulación del sistema vegetativo neural. Se comprende, por tanto, que las perturbaciones de los centros y de las estaciones intermedias y terminales de los segmentos simpático y parasimpático, así como las lesiones de las vías intercentrales y periféricas de ambos segmentos, han de producir desarreglos funcionales en los correspondientes territorios viscerales, dermáticos y vasculares, siempre que no sobrevengan fenómenos compensadores o vicariantes. Realmente no hay una sola enfermedad en la que no puedan descubrirse alteraciones atribuibles a desarreglos de la inervación vegetativa. Al repasar los diferentes capítulos de este Manual tendremos ocasión de ver la exactitud de tal afirmación. Prescindiendo de las neurosis vegetativas generales y de las neurosis trófico-vasomotoras que vamos a estudiar ahora, es incuestionable que existen numerosas enfermedades en las que se descubre un factor neural vegetativo predominante, o bien trastornos inervatorios de escasa entidad, que ocupan un lugar secundario en el cuadro general de la dolencia. Basta recordar aquí, por ejemplo, el asma esencial nervioso, y la beneficiosa influencia de la simpatectomía cervical en los asmáticos, atribuída a la inutilización de las vías simpáticas aferentes por donde se encauzan los impulsos que actúan excitando el centro bronco-espasmógeno (Kümmell). En el dominio de la patología cardio-vascular, son bien conocidas las alteraciones del ritmo cardial y las oscilaciones del tono vascular relacionadas con trastornos inervatorios vegetativos; así como la intervención de las fibras vegetativas aferentes de las túnicas aórticas en la aparición de los accesos de angina de pecho, accesos que se han curado o mejorado mediante resección del simpático cervical, a cuya altura ha encontrado recientemente Staemmler lesiones ganglionares en dos casos de tres examinados

## Inervación antagónica del sistema vegetativo neural

| EXCITACIÓN DEL SIMPÁTICO | EXCITACIÓN DEL PARASIMPÁTICO |
|---|---|
| Dilatación pupilar (relajación del esfinter).<br>Contracción del músculo de Müller (exoftalmo).<br>Relajación del m. ciliar.<br>Disminución de la secreción lagrimal.<br>Disminución del componente acuoso de la saliva.<br>Aumento de la secreción sudoral (cabeza).<br>Vaso-constricción (palidez de la cara). | Achicamiento de la pupila (contracción del esfinter).<br>Relajación del músculo orbital? (enoftalmo).<br>Contracción del músculo ciliar.<br>Aumento de la secreción lagrimal.<br>Aumento de la secreción salivar.<br>Disminuye la secreción de sudor.<br>Vasodilatación (enrojecimiento). |
| Relajación de la musculatura bronquial.<br>Aumenta la frecuencia del pulso.<br>Disminuye la motilidad y las secreciones digestivas.<br>Inhibición de la secreción de orina (vasoconstricción).<br>Aumenta la secreción de adrenalina. | Contracción de la musculatura bronquial.<br>Bradicardia.<br>Hipermotilidad gastro-intestinal. Aumento de secreción.<br>Aumenta la secreción urinaria.<br>Inhibe la secreción de adrenalina. |
| Relajación del detrusor y contracción del esfinter.<br>Vasoconstricción a nivel de los órganos genitales masculinos.<br>Vasoconstricción en los órganos genitales femeninos; además, activa la contracción de la matriz. | Contracción del detrusor y relajación del esfinter.<br>Vasodilatación (erección del pene).<br>Vasodilatación; inhibe la motilidad del útero. |
| Constricción de los vasos del tronco y extremidades. Hipertonia.<br>Aumenta la secreción de sudor (tronco y extremidades).<br>Contracción de los erectores del pelo y de los músculos de las glándulas cutáneas.<br>Glucosuria.<br>Polinucleosis neutrófila. | Vasodilatación. Hipotonia vascular.<br>Inhibe la secreción de sudor.<br>Inhibición.<br>Aumenta la tolerancia para el azúcar.<br>Eosinofilia y monocitosis. |

(Jonnescu); o del nervio depresor (Eppinger, G. Hofer), ramo procedente del vago o del laríngeo superior, que se distribuye en las túnicas aórticas. Tendremos también ocasión de estudiar la intervención del sistema nervioso vegetativo en la génesis de los trastornos motores y secretores del tracto digestivo y de la piel, del aparato urinario y del aparato genital; y tuvimos ya ocasión de exponer en páginas precedentes la influencia de la inervación vegetativa sobre los procesos del metabolismo general y las secreciones internas. Un examen crítico de estas diferentes cuestiones nos lleva de la mano a afirmar que no hay enfermedad alguna en la que no coparticipe, en una u otra forma, el sistema nervioso vago-simpático.

El término **vagotonia** se emplea para designar una neurosis del sistema parasimpático neural caracterizada por la aparición de alteraciones funcionales relacionadas con un estado de excitación anormalmente intenso en el territorio del segmento parasimpático. Estas alteraciones funcionales pueden presentar carácter permanente o duradero, o bien pueden desarrollarse en forma de accesos, es decir, como verdaderas crisis vagales, tal como es el caso en los accesos de angina de pecho vasomotora y en los accesos de asma esencial. De otra parte, hay que tener en cuenta que las alteraciones hipertónicas del vago, o mejor, del parasimpático, pueden limitarse a territorios viscerales circunscritos, al paso que en otras circunstancias se extienden a la totalidad del sistema. Como fenómeno de vagotonia local se describen ciertas formas de bradicardia y de bloqueo cardíaco neurógeno, de laringoespasmo y de asma nervioso, de hipertonia y de hiperacidez gástricas, de estreñimiento y de diarrea; y además, algunos trastornos puramente funcionales, neurósicos, del aparato génito-urinario (prostatorrea, polaquiuria, etc.) En cambio, en el cuadro vagotónico general se descubre —aparte los signos del «hábito vagotónico» (Eppinger y Hess), cuyos rasgos más salientes se confunden, en principio, con el cuadro de la constitución linfática— un

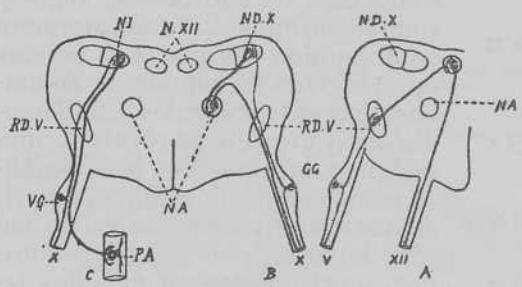



Fig. 88

Vías reflejas en la región bulbar, según Gaskell.

A, vías reflejas del sistema somático. Las neuronas aferentes corresponden al V par, cuyas células asientan en el ganglio de Gasser (GG); los elementos efectores, en el núcleo del XII par; y las células conectoras enlazan ambos tipos de neuronas.—B, vías reflejas del sistema esplácnico. Las neuronas receptoras corresponden a las células del ganglio del X par, y los elementos conectores, en el núcleo dorsal del vago (ND.X), de donde parten las neuritas que entran en conexión con las células excitoras del X par, situadas en el núcleo ambiguo (NA), que representa el núcleo motor del X par.—C, vías reflejas del sistema involuntario. Las células receptoras se encuentran en el ganglio del X par (VG); las células conectoras están en el núcleo intercalado de Staderini (NI), que forma parte del núcleo dorsal del vago (ND.X); los cilindroejes de estos elementos discurren en el vago (X) y entran, finalmente, en conexión con las neuronas excitadoras yacentes en los órganos periféricos, por ejemplo, con el plexo de Auerbach del intestino (PA).—RD.V, Raíz descendente del V par.

complejo de síntomas reveladores de un estado de excitación de la totalidad o de extensos territorios del segmento neural parasimpático, cuyo conocimiento salta a la vista con sólo fijarse en los datos expuestos en el cuadro de la pág. 682. De otra parte, hay que notar que los individuos vagotónicos reaccionan de una manera anormalmente intensa a la introducción de aquellas drogas que tienen acción electiva sobre las terminaciones nerviosas del parasimpático, de tal manera que estas reacciones se producen muchas veces con dosis muy pequeñas de las drogas mencionadas. No obstante, si se considera que en un mismo sujeto pueden coexistir síntomas vagotónicos y de hiperexcitabilidad del simpático, así nos explicamos que algunos enfermos presenten reacciones bivalentes, o en otros términos, que reaccionen con fenómenos anormalmente intensos a la introducción de substancias vago- y simpáticotropas. Esto se interpreta en el sentido de que tales sujetos están afectos de hipertonia de ambos segmentos neurales. Las llamadas reacciones parciales, que se aprecian tanto con la adrenalina como con la pilocarpina (Bauer), demuestran que a veces existe tan sólo hipertonia en ciertos territorios, precisamente en aquellos territorios a cuyo nivel se manifiesta la reacción de manera prevalente. A este respecto, debemos señalar que con la inyección de adrenalina, p. ej., en unos casos domina la reacción vascular; en otros, la aceleración del pulso; y en otros, finalmente, la glucosuria o la reacción térmica.

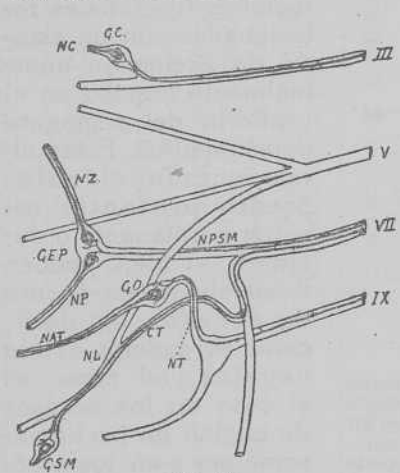



Fig. 89

Sistema involuntario parasimpático craneal, según Gaskell.

III, tercer par, con el ganglio ciliar (GC) y las fibras ciliares (NC), que van a inervar el músculo ciliar.—V, VII y IX, trigémino, facial y glosofaríngeo.—NPSM, nervio petroso superficial mayor.—GEP, ganglio esfeno-palatino.—NZ, nervio zigomático (a la glándula lagrimal).—NP, nervios palatinos (a los músculos lisos y glándulas de la región naso-palatina).—GO, ganglio ótico.—NAT, fibras del nervio auriculo-temporal, destinadas a la parótida.—NT, nervio timpánico.—CT, cuerda del tambor, cuyas fibras van al ganglio submaxilar (GSM), por intermedio del nervio lingual (NL).

Opuesto sintomáticamente al cuadro de la vagotonia, es el complejo de la **vagastenia**, que está relacionado, según se comprende, con un estado hipotónico del segmento neural parasimpático. Pero ya se echa de ver que los síntomas vagasténicos deben ser los mismos que los encontrados en caso de excitación del segmento simpático-neural, de simpaticotonia, pues la depresión tónica de uno de los sistemas inervadores se traducirá por síntomas de hipertonia relativa en el sistema inervador antagonista. Por tanto, aparecerán síntomas vagasténicos no sólo cuando esté deprimido el tono del vago, conservándose intacto el tono simpático (vagastenia absoluta), sino cuando esté acrecido el tono del segmento simpático, aunque se conserve normal el tono del vago.

(vagastenia relativa). De acuerdo con esta manera de considerar las cosas, pueden distinguirse los siguientes casos esquemáticos:

1. Vagotonia, s. parasimpaticotonia absoluta, local o general = Aumento de tono en el territorio del vago ampliado.

2. Vagastenia absoluta = Depresión del tono vagal, parasimpático.

3. Simpaticotonia = Aumento absoluto del tono del segmento neural simpático = Vagastenia relativa.

4. Simpaticastenia = Vagotonia relativa, en relación con un estado depresivo del segmento simpático.

Pero lo mismo los fenómenos vagotónicos que los síntomas vagasténicos pueden depender, tanto de simples perturbaciones funcionales de los centros y vías neurovegetativas correspondientes, como de alteraciones anatómicas de carácter irritativo o depresivo de los mencionados centros y vías nerviosos. Los procesos neuríticos y la compresión de las vías periféricas (neuritis y compresión del tronco del vago y de sus ramas, etcétera), así como las enfermedades sistemáticas, difusas o focales de la médula espinal y del bulbo (tabes, gliosis espinal, mielitis, tumores, etc.), van acompañados muchas veces de alteraciones hipo- o hipertónicas a nivel de aquellos territorios viscerales y tegumentarios correspondientes a los núcleos vegetativos lesionados. Los disturbios que aparecen en tales casos pueden presentarse en forma permanente, o bien, como ocurre con tanta frecuencia en la tabes, bajo forma de crisis vagales. De otra parte, debe hacerse

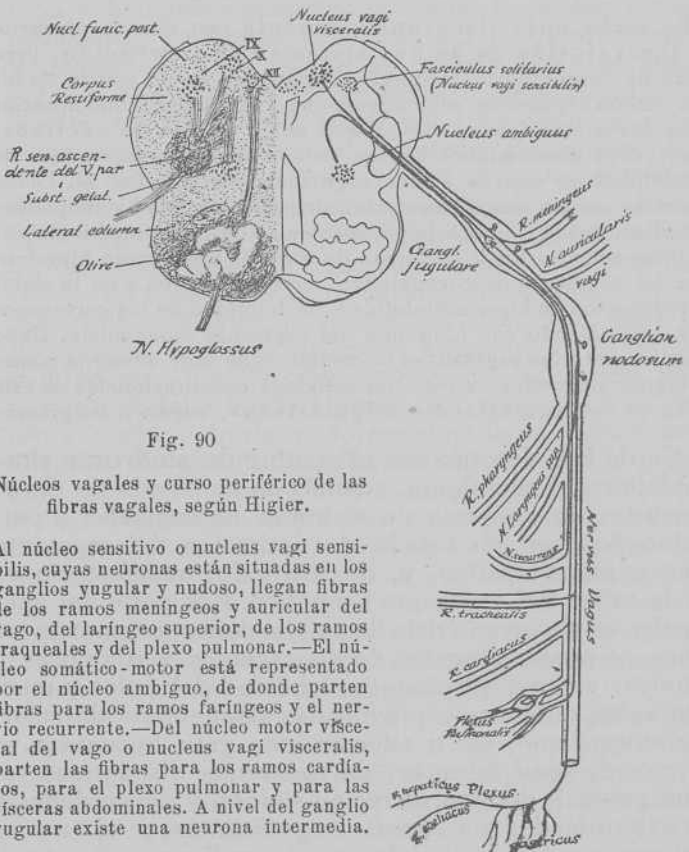



Fig. 90

Núcleos vagales y curso periférico de las fibras vagales, según Higier.

Al núcleo sensitivo o nucleus vagi sensibilis, cuyas neuronas están situadas en los ganglios yugular y nudoso, llegan fibras de los ramos meníngeos y auricular del vago, del laríngeo superior, de los ramos traqueales y del plexo pulmonar.—El núcleo somático-motor está representado por el núcleo ambiguo, de donde parten fibras para los ramos faríngeos y el nervio recurrente.—Del núcleo motor visceral del vago o nucleus vagi visceralis, parten las fibras para los ramos cardíacos, para el plexo pulmonar y para las vísceras abdominales. A nivel del ganglio yugular existe una neurona intermedia.

notar que también se descubren ocasionalmente alteraciones en la esfera de la inervación parasimpática, en las enfermedades del cerebro, cosa que nos explicamos sin gran esfuerzo recordando que existen centros vegetativos simpáticos y parasimpáticos en la corteza cerebral y en el cerebro intermedio. No obstante, una vez más debemos recordar que el cuadro vagotónico constituye con mucha más frecuencia la manifestación de alteraciones simplemente funcionales en relación etiológica con intoxicaciones e infecciones agudas y crónicas y con alteraciones de las glándulas vasculares-sanguíneas. En este sentido, debe recordarse aquí que en numerosas enfermedades bien definidas se descubren con suma frecuencia, y en algunas casi constantemente, alteraciones funcionales de índole vagotónico o vagasténica.

P. Escudero ha hecho notar la gran frecuencia con que se observan desequilibrios inervatorios de ambos sistemas de inervación. Pero aparte estas formas de desequilibrio bilateral, consistentes en un estado de hiperexcitabilidad de ambos segmentos vegetativos, que P. Escudero pudo apreciar en el 41,4 % de los casos examinados, describe el autor un tipo de excitabilidad paradoxal, cuya característica estriba en que coexisten fenómenos de hiper- e hipoexcitabilidad en uno de ambos segmentos inervatorios. N. Pende distingue los siguientes casos: simpáticoestenia, simpáticolabilidad y simpáticoastenia, y frente a ellos, casos de parasimpáticoestenia, de parasimpáticolabilidad y de parasimpáticoastenia. En la «estenia» de trata de una simple hiperfunción constitucional del segmento neurovegetativo correspondiente, y en la «labilidad» se trata de fenómenos de hiperexcitabilidad, de labilidad de los correspondientes segmentos, coincidiendo con hipotonia del segmento antagonista. Dado que las alteraciones inervatorias vegetativas se combinan de muy diferente manera, mejor sería designar a aquellos sujetos con estigmas constitucionales de este tipo bajo la rúbrica de «estigmatizados vegetativos», según v. Bergmann.

Ramond y Carrié han descrito con el nombre de **síndrome simpático**, un complejo en el cual figura, además de un estado de emotividad exagerada, un conjunto de síntomas accesionales y permanentes relacionados con un estado de excitación del segmento neural autónomo o parasimpático, y, de otro lado, manifestaciones hipertónicas en la esfera del segmento simpático. Por parte del aparato cardio-vascular se observan crisis de palpitaciones, acompañadas o no de angustias, y eventualmente, de sensaciones vertiginosas y tendencia lipotímica; arritmia respiratoria, labilidad del pulso y reacciones vasomotoras espontáneas y provocadas (llamaradas de calor, acrocianosis, dermografismo, etc.); además, con gran frecuencia se quejan los enfermos de «sed de aire», de trastornos dispépticos variados, de laxitud general, de hipersecreción sudoral y de verdaderas crisis sudorales determinadas por causas insignificantes, p. ej., a consecuencia de esfuerzos musculares o de emociones ligeras. En rigor, este cuadro, al que se suman otros síntomas dependientes de alteraciones de la inervación cerebro-espinal, especialmente tremor e hiper-reflexia cutánea y tendinosa, merece más bien el nombre de **neurosis vago-simpática**, pudiendo considerarse, por tanto, como una neurosis de la totalidad del sistema vegetativo neural.

Como **neurosis simpaticotónica** puede describirse la neurosis

ortostática, acerca de la cual ya se habló incidentalmente en la pág. 37, y de la que se volverá a tratar más extensamente al estudiar la reacción renal ortótica, en el tomo segundo de esta obra. En este momento nos limitaremos a recordar que existe paralelismo marcado entre los fenómenos de excitación del simpático y las manifestaciones del ortostatismo en los individuos ortóticos. Estos individuos reaccionan, en la posición en pié, con hipertonia cardíaca, taquicardia, hipertensión vascular y oliguria con albuminuria, es decir, con un conjunto de manifestaciones de índole simpaticotónica. Precisamente por esto, nos vemos compelidos a individualizar el cuadro clínico del ortostatismo como una especial forma de neurosis simpaticotónica, a la que se suman frecuentemente algunos síntomas de hipertonia vagal. De otra parte, como la inyección de pilocarpina (una substancia parasimpaticotropa) hace descender la albuminuria ortostática; y además, como los individuos ortóticos reaccionan más intensamente a la adrenalina cuando están en pié que no cuando permanecen en decúbito (Pollitzer), de ahí que tengamos en estos hechos un argumento más para considerar la neurosis ortostática como una peculiar forma de neurosis simpaticotónica.

Ya como resultado de estados tóxico-infecciosos, especialmente de la tuberculosis; ya a consecuencia de violentas excitaciones de carácter emotivo, se desarrollan con gran frecuencia síntomas de excitación en la esfera del segmento neural simpático. Sobre todo, en la cólera, en el temor y en otras emociones afines, aparecen manifestaciones de excitación funcional del simpático, tales como propulsión de los ojos, erección del pelo, aumento de la frecuencia del pulso, palidez, etc., manifestaciones que, por lo común, se disipan prontamente, sin dejar huella alguna; pero que, en otras ocasiones, conducen a la aparición de trastornos duraderos o permanentes, o que son el punto de partida de alteraciones neurósicas generales, como las que constituyen el fondo de la enfermedad de Basedow. Ahora bien; si tales manifestaciones deben mirarse como consecuencia inmediata de excitaciones reflejas o directas de los centros y vías simpáticos, o si deben de considerarse como resultado de disturbios secretores reflejos o directos de las glándulas endocrinas, en especial del tiroides y de los órganos suprarrenales, es una cuestión que no podemos solucionar de momento, por más que consideremos muy probable la intervención conjunta de ambos mecanismos.

Para hacerse cargo de los **síndromes óculo-simpáticos** téngase presente lo que se dirá en otro lugar a propósito de la inervación cilio-espinal. En el cuadro siguiente figuran los componentes sintomáticos del síndrome completo, síndrome que puede ser uni-o bilateral:

| Síndrome óculo-simpático paralítico | Síndrome óculo-simpático irritativo |
|---|---|
| Enoftalmía. | Exoftalmía. |
| Estrechamiento de la hendidura palpebral. | Agrandamiento de la abertura palpebral. |
| Miosis. | Midriasis. |
| Enrojecimiento de la mitad correspondiente de la cara (en el s. unilateral). | Palidez del lado correspondiente de la cara. |
| Disminución o abolición de la secreción sudoral. | Hiperhidrosis. |

Fig. 91

Síndrome óculo-simpático paralítico del lado derecho.

Los síndromes paralíticos incompletos se traducen solamente por miosis, o por miosis y estrechamiento palpebral, con o sin enoftalmo; pero, de todas suertes, aún en los síndromes calificados como completos, es común que falten los trastornos vasomotores y secretores, debiendo incluirse entonces en el grupo de los síndromes parciales. Según Leriche, la simpatectomía pericarotídea produce análogos efectos pupilares, palpebrales y vasomotores que la sección del simpático cervical.

Negro ha llamado la atención sobre el hecho de que el síndrome óculo-simpático se presenta a veces a título de estigma degenerativo en los epilépticos, y, de otra parte, Oppenheim ha descrito una forma de parálisis hereditaria del simpático, y Spamer, una forma

de neurosis irritativa del simpático. Aquí debemos insistir más especialmente en que todas las causas irritativas o destructivas del centro medular cilio-espinal, de los ramos comunicantes o de los correspondientes ganglios simpáticos, producen, como es natural, el cuadro del síndrome óculo-simpático. Aparte de las lesiones medulares que comprometen el 8.° mielotoma cervical y 1.° dorsal (traumatismos medulares, mielitis aguda, esclerosis en placas, siringomielia) y de las lesiones de las raíces correspondientes (radiculitis), son también causa de aparición de síntomas óculo-pupilares las lesiones del tronco del simpático cervical determinadas por tumores faringo-esofágicos y laringo-traqueales, por dilataciones aneurismáticas de la carótida, por el tiroides y ganglios hipertróficos, por tumores subángulomaxilares y por traumatismos accidentales u operatorios a nivel del cuello. Las lesiones del simpático a nivel de la cúpula pleural, tal como a veces se observa en la tuberculosis apicular del pulmón y en la pleuresía de uno de los vértices, son asimismo causa de que se desarrolle el complejo sintomático óculo-pupilar.

Mucho peor conocida es la sintomatología en las lesiones del simpático torácico y abdominal. Consecutivamente a la destrucción del plexo solar, Laignel-Lavastine ha visto sobrevenir vómitos, diarrea, oliguria, taquicardia, hipotensión, hiperhemia de las vísceras abdominales, etc.; y en un caso de síndrome solar diagnosticado por De Buck, encontró este autor un glioma que interesaba el cuerno lateral, desde el 10.° segmento dorsal al segundo lumbar (recuérdese que las neuronas médulo-simpáticas yacen en el cuerno lateral).

El complejo que sobreviene después de la ablación del plexo solar ha sido calificado por Laignel-Lavastine como síndrome solar paralítico; y a los fenómenos que aparecen al excitar el plexo celíaco (dolor epigástrico, constipación espasmódica, hipertonia vascular), los describe como síndrome solar de excitación. Clínicamente, el síndrome de excitación corresponde a las crisis gástricas e intestinales tabéticas y a los fenómenos neurálgicos, vasomotores, secretores y lisomotores ligados a la aortitis abdominal, a las afecciones de las vías biliares, del páncreas y de la región pilórica. Por lo que respecta al síndrome solar paralítico, tiene su representacion en las infecciones agudas del peritoneo y en ciertas formas de íleo paralítico.

Nicotizando el plexo celíaco todavía persisten, aunque menos intensos que en el animal normal, los efectos cardíacos y respiratorios consecutivos a la dilatación gástrica; en cambio, cesa todo efecto cuando, nicotizado el plexo, se seccionan los vagos (A. Pi Suñer y J. Puche).

Además de los síndromes simpáticos en cuya etiología figuran lesiones anatómicas demostrables, hay que contar con la existencia de simples neurosis del simpático cervical, que aparecen, ora coincidiendo con otras manifestaciones neurósicas, ora a título de simples neurosis protopáticas. Recordemos en este momento los fenómenos simpático-espasmódicos y simpático-paralíticos que a veces se presentan durante las crisis de jaqueca (Du Bois-Reymond, Möllendorf), así como los síntomas combinados, de excitación y de parálisis, que yo he tenido ocasión de observar en un caso rebelde de hemicránea, que se traducían por fuerte propulsión del ojo derecho coincidiendo con enrojecimiento de la mitad correspondiente de la cara e inyección de la conjuntiva del mismo lado. Recientemente he tenido ocasión de observar un enfermo que presentaba crisis de exoftalmo coincidiendo con amaurosis bilateral, de algunas horas de duración, y que yo califiqué como «neurosis del simpático cervical

con crisis de espasmo de la arteria central de la retina». En un caso publicado por S. G. Zondek como neurosis secretora del simpático cervical, se trataba de un sujeto que presentaba intumescencia de ambas parótidas a los pocos minutos de comer manzanas agrias. Zondek atribuía el fenómeno a una rápida y abundante secreción de saliva viscosa, relacionada con la excitación (por el ácido málico?) de las fibras simpáticas que se distribuyen en la parótida.

Casos de «migraña hemiplégica» han sido descritos por diferentes autores (Renner, Saucek, Strohmayer), pero hay que advertir que no siempre se descubren accesos de jaqueca entre los antecedentes de los enfermos. Yo mismo publiqué hace años dos casos de hemiplegia fugaz, relacionados con una excitación del simpático cervical, y desde entonces he tenido ocasión de observar dos nuevos casos. Saucek considera este tipo de hemiparesia transitoria como **hemiplegia vasomotora**, y la explica en vista de un estado de isquemia cerebral local capaz de producir alteraciones tróficas de la substancia nerviosa. Los fenómenos paralíticos de tipo hemiparésico o monoplégico deben de considerarse como resultado de la contracción vascular que sobreviene en el territorio córtico-motor del lado opuesto, en apoyo de lo cual puede aducirse el hecho de que también palidece a veces la mitad correspondiente de la cara, y además, el hecho de que puedan presentarse simultáneamente síntomas óculo-pupilares durante los accesos, como ocurría en uno de los casos publicados por mí. Recordemos que los filetes vasoconstrictores para la piel de la cabeza y para las glándulas salivares y lagrimales proceden de los ramos comunicantes I-II-III; y que los vasomotores para el cerebro están contenidos en los ramos I-II-IV (Biedl y Reiner).

Entre las neurosis tróficas y vasomotoras —grupo que algunos autores estudian en esta sección— debemos mencionar la gangrena simétrica, la eritromelalgia, la esclerodermia, el trofoedema crónico y, finalmente, la hemiatrofia facial. Por lo que respecta a la acroparestesia, algunos autores la incluyen en este capítulo, y la atribuyen a una excitación anormal de los centros vasomotores y a los disturbios nutritivos subsiguientes de las terminaciones nerviosas.

En la enfermedad de Reynaud, o por otro nombre, **asfixia y gangrena simétrica de las extremidades**, se trata de disturbios vasomotores localizados a los miembros, sobre todo a nivel de los dedos de las manos. Los trastornos vasomotores sobrevienen en forma paroxística y se manifiestan por una primera fase de palidez (síncope local), seguida de lividez y tinte violáceo de la piel (asfixia local); a consecuencia de los trastornos vasomotores pueden sobrevenir pequeños focos necróticos, gangrenosos, que terminan por cicatrizar, dejando una huella blanca, pequeña y deprimida. Durante los paroxismos, determinados generalmente bajo la influencia del frío, se comprueba la existencia de alteraciones objetivas de la sensibilidad, v. gr., hipoestesia total o tan sólo analgesia y termoanestesia, y eventualmente, retardo en la conducción de las sensaciones y sensaciones de entumecimiento y de hormigueo. Según Cassirer, la esencia de la enfermedad de Reynaud consistiría en una excitabilidad exagerada, en un estado de hiperexcitabilidad de los centros y

vías vasomotores, de carácter congénito o adquirido, relacionado, en último término, con infecciones e intoxicaciones variadas. El hecho de existir una forma sintomática de asfixia local, en relación con diferentes enfermedades medulares (gliosis, tabes, esclerosis placular), se explica admitiendo que están lesionadas las neuronas médulosimpáticas correspondientes. Recientemente ha encontrado Staemmler lesiones de los ganglios simpáticos cervicales en un caso de enfermedad de Reynaud, lesiones consistentes en degeneración de los elementos ganglionares y reacción proliferativo-exudativa del tejido intersticial.

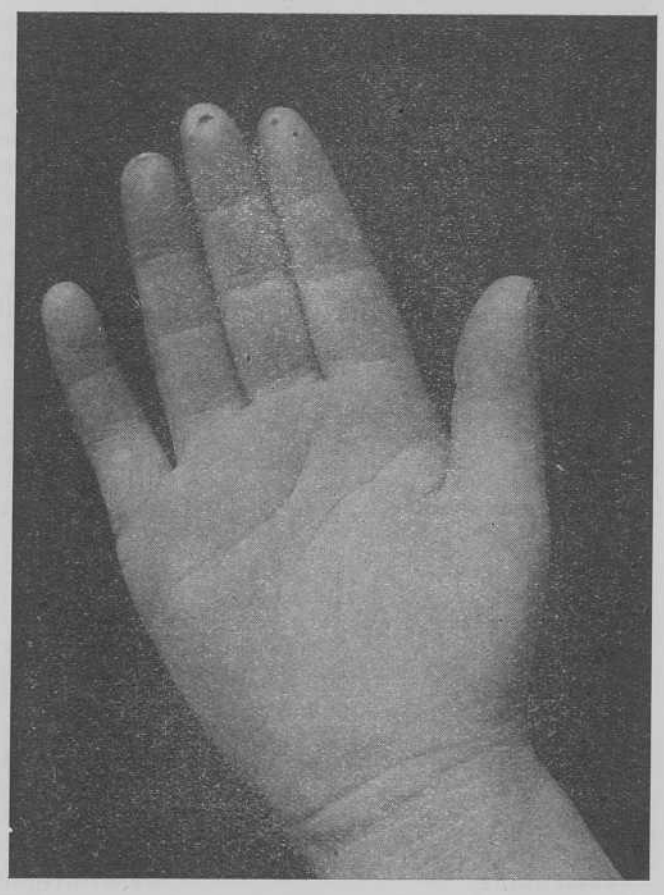


Fig. 92

Gangrena simétrica de los dedos, tipo Reynaud (Policlínica universitaria de Madrid).

Más que como simple neurosis vasomotora, la enfermedad de Reynaud debe de considerarse como una neurosis trófico-vasomotora (Cassirer). Con esto se quiere indicar que los fenómenos necróticos no son simple consecuencia de los trastornos vasomotores, conforme se venía creyendo por muchos médicos. Que la mortificación de los tejidos no es imputable al síncope local, lo prueba el hecho de que se den casos de akroparestesia angioespástica y de espasmos vasculares duraderos que no van seguidos de gangrena; y además, el hecho, repetidamente comprobado experimentalmente, de que los tejidos pueden soportar durante bastante tiempo la falta de irrigación, sin que se necrosen. De otra parte, tampoco puede considerarse la cianosis local como la verdadera causa de la gangrena de Reynaud, pues aparte de que conoce-

mos muchos casos de cianosis persistentes que no van seguidos de fenómenos necróticos, tal como ocurre en la acrocianosis crónica, hay que tener en cuenta que la gangrena aparece a veces, aunque raramente, durante la fase sincopal, sin que exista previamente cianosis (Santword). Por último, debemos recordar que en ocasiones se desarrollan fenómenos necróticos de origen trófico sin que existan trastornos vasculares previos.

Un cuadro opuesto en cierto modo a la enfermedad de Reynaud es la **eritromelalgia** (Weir-Mitchell), caracterizada por accesos paroxísticos dolorosos acompañados de trastornos vasomotores (enrojecimiento, hinchazón, aumento local de la temperatura) localizados comúnmente a las extremidades. Lannois considera la eritromelalgia como una neurosis angioparalítica caracterizada por considerable disminución del poder excitomotor de las porciones de substancia gris medular que tienen bajo su rectorado la inervación vasomotora. En su clásico libro sobre «Neurosis tróficas y vasomotoras», Cassirer admite dos tipos diferentes de eritromelalgia: un tipo central, que considera como una neurosis espinal o bulbar; y un tipo periférico, dependiente de estados hipertónicos de las fibras vasodilatadoras y secretoras de los nervios periféricos.

Depone en favor de la génesis mielo-simpática del mal, el caso publicado por Lannois y Porot, de eritromelalgia seguida de gangrena de las extremidades; en el caso de estos autores habían desaparecido casi completamente las células del tracto intermedio lateral y las pequeñas células de la base del cuerno posterior, elementos que constituyen, según lo dicho, el punto de origen de las fibras destinadas a los ganglios simpáticos. Por su parte, Eulemburg ha atribuído la eritromelalgia a una enfermedad de la substancia gris posterior y lateral de la médula y del tracto intermedio lateral. Yo he descrito dos casos de eritromelalgia anestésica, y una forma de acroeritrosis crónica parestésica con crisis eritromelálgicas.

La eritromelalgia y la enfermedad de Reynaud tiene ciertos síntomas comunes (marcha paroxística, distribución simétrica y localización acra), pero, fuera de esto, pueden considerarse como complejos sintomáticos opuestos, según resulta del examen del siguiente cuadro de Castellino y Cardi:

| Eritromelalgia | Enfermedad de Reynaud |
|---|---|
| Encendimiento de la piel | Palidez o amoratamiento |
| Dolores paroxísticos | Analgesia paroxística |
| Sensibilidad indemne, más bien aumentada | Aminoración o abolición de la sensibilidad |
| Alteraciones tróficas escasas, mínimas | Alteraciones tróficas más acentuadas |
| Aumento local de la temperatura | Hipotermia local. Sensación de frío |
| Sensación de calor | Paresia? |
| Motilidad normal | Ninguna modificación en las mismas condiciones |
| El enrojecimiento y el dolor disminuyen poniendo el miembro en posición elevada | |

Al lado de la enfermedad de Reynaud debe señalarse la **acrocianosis crónica anestésica** (asfixia de localización acra con hipoestesia, anestesia y alteraciones tróficas) y la **gangrena múltiple neurótica**, caracterizada por la aparición de foquitos necróticos múltiples en la piel, foquitos que no pueden atribuirse, ni a la arterioesclerosis, ni a infecciones bacterianas, ni a un estado caquéctico relacionado con trastornos de la nutrición general. Este cuadro se presenta a tí-

tulo de neurosis independiente, y en parte, a título sintomático en la gliosis espinal y en otras enfermedades nerviosas.

En el **edema agudo circunscrito** o **edema angioneurótico** (œdema fugax, enfermedad de Quincke) se trata de la aparición repentina de tumefacciones edematosas limitadas, de muy variada localización, pero que se circunscriben con particular frecuencia a los párpados, labios y mejillas, y con mucha mayor rareza a las mucosas (lengua, faringe, tubo digestivo). La tumefacción edematosa, que se desenvuelve sin ningún fenómeno doloroso y sin que la piel esté enrojecida (está más bien pálida, a causa de la compresión de los vasos por el líquido infiltrado), persiste durante varias horas o días, para reaparecer generalmente al cabo de días, semanas o meses, y a veces de manera periódica. También se han descrito casos de edema angioneurótico generalizado, y yo mismo he tenido ocasión de hacer observaciones de esta índole. Afín en cierto modo del œdema fugax de Quincke, es la **hidropesía articular intermitente**, caracterizada por la aparición de derrames articulares (hidrartrosis), sobre todo en la articulación de la rodilla, hidrartrosis que persiste por espacio de media a una semana, para desaparecer luego paulatinamente y para reaparecer quizá a los pocos días o semanas, y a veces también de manera periódica. En la génesis del edema angioneurótico, y lo mismo en la del hidrops articulorum intermittens, se ha hecho jugar importante papel a los disturbios vasomotores, a la parálisis vasomotriz, y también a trastornos secretores del endotelio vascular y

Fig. 93

Gangrena neurótica, con acentuados trastornos tróficos de la piel y de las uñas.

seroso, respectivamente. En una observación de Lewinski, el edema angioneurótico coincidía con una afección del simpático.

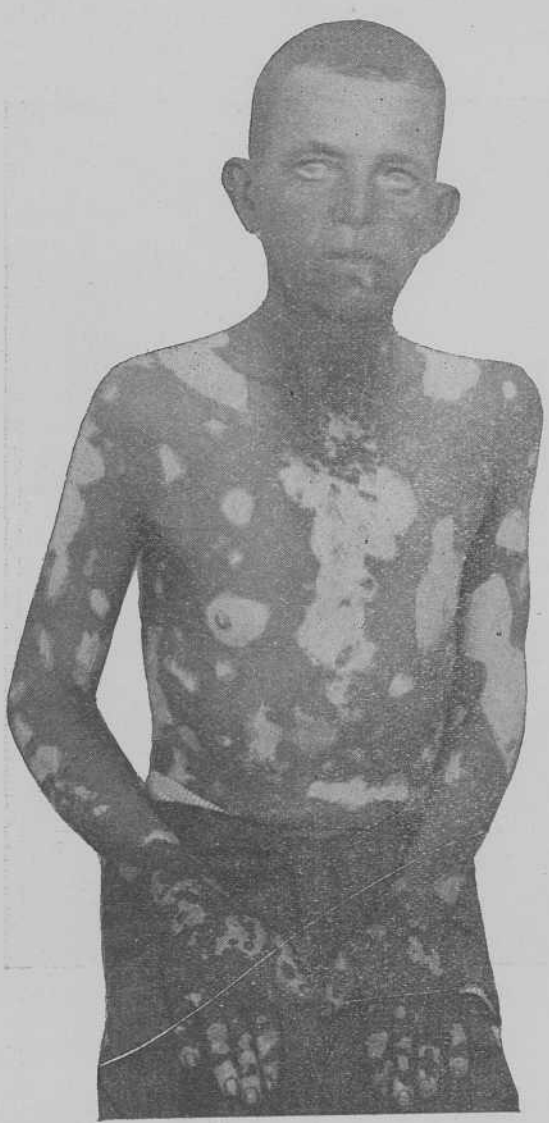


Fig. 94

Vitíligo simétrico coincidiendo con melanodermia (Obs. del Prof. C. Martínez).

Se ha pretendido asimilar la crisis de edema angioneurótico a manifestaciones de naturaleza anafiláctica, y fué Halstedt el primero en llamar la atención sobre el parentesco existente entre el edema angioneurótico y la enfermedad sérica. Al parecer, no cabe duda de que ciertas crisis de edema angioneurótico están relacionadas con el consumo de determinados alimentos, y en este sentido se consideran tales crisis como fenómenos de anafilaxia alimenticia (Lesné y Dreyfus), al igual que algunas crisis de jaqueca, que obedecerían al mismo mecanismo (Pagniez y Pasteur-Vallery-Radot). Téngase en cuenta, además, el parentesco que se descubre entre el edema angioneurótico y los brotes de **urticaria**, y la relación que existe entre ésta y la enfermedad sérica.

Existen formas de tránsito entre la enfermedad de Quincke y el **trofoedema crónico.** En este último caso los disturbios tróficos de la piel se localizan generalmente a nivel de los miembros, sobre todo de los inferiores, adoptando distribución segmentaria (Devobe). Al principio se trata de un edema depresible, coincidiendo con infiltración edematosa del tejido subcutáneo; pero, andando el tiempo, el edema se torna

duro, a causa de la infiltración adiposa y de la hiperplasia del tejido conjuntivo. En el trofoedema crónico permanece casi siempre indemne la sensibilidad y no se modifica la coloración de la piel; sin embargo, en algunos casos pueden presentarse trastornos vasomotores, hipoestesia y dolores espontáneos y a la presión. Señalemos también en este lugar, la **lipomatosis simétrica** (Madelung), la **lipodistrofia progresiva** (Barraquer), la **obesidad dolorosa** o enfermedad de Dercum, que C. P. Waldorp considera como un síndrome diencefálico, y la **distrofia adiposo-genital**, que Aschner atribuye, no a lesiones de la hipófisis, sino a lesiones de un centro nervioso vegetativo situado en el suelo del tercer ventrículo cerebral. Sobre estas diferentes formas patológicas, consúltese lo que se dice en otros capítulos de este Manual.

Fig. 95

Radiculitis cérvico dorsal con síndrome óculo-simpático bilateral y ligera hemiatrofia facial.

Se considera asimismo como una trofoneurosis, la **esclerodermia**, caracterizada por un estado de empastamiento de la piel, que se torna de consistencia firme, como leñosa, a causa de lo cual pierde su movilidad sobre los planos subyacentes. Estos disturbios tróficos, que conducen a la larga a un estado atrófico de la piel, pueden ser difusos o circunscritos (esclerodermia en placas, en bandas, etc.), adoptando casi siempre, en este último caso, distribución simétrica. La **esclerodactilia** puede considerarse como una forma de esclerodermia de localización akra.

La esclerodermia se ha considerado como una enfermedad de las vías y centros tróficos y vasomotores (Lewin y Heller). En pro de la teoría trofoneurótica de la esclerodermia, depone la existencia de numerosos fenómenos concomitantes: alteraciones vasomotoras y secretoras, trastornos de la pigmentación de la piel (vitíligo), alteraciones óseas (rarefacción del tejido óseo) y musculares (atrofia), y en fin, la repartición simétrica de las lesiones (Raymond). Como la esclerodermia se presenta a veces en el curso de afecciones espinales (v. gr., de la siringomielia) y cerebrales, Brissaud ha establecido una teoría simpática de la esclerodermia, en el sentido de que ésta no sólo se presenta como consecuencia de lesiones de los ganglios y del cordón simpático, sino también a consecuencia de lesiones cerebrales y espinales que dañan los centros o vías que enlazan estos órganos al gran simpático. Méry considera como neurotrófica la esclerodermia en bandas, y en cambio, considera la forma difusa de esclerodermia como expresión de una enfermedad vascular, de una endoperiarteritis. Son muchos los partidarios de la teoría vascular de la esclerodermia (Dinckler, Herxheimer). Finalmente, debe recordarse que se ha hecho jugar cierto papel a los trastornos del sistema endocrino en la génesis de la esclerodermia, y que Hertoghe atribuye cierta intervención a los disturbios tiroideos en la determinación del trofoedema crónico.

Mencionaremos, finalmente, la **hemiatrofia facial progresiva** (Romberg), caracterizada substancialmente por atrofia progresiva de la piel, de los huesos y de los músculos de una de las mitades de la cara. En el caso observado por Dejerine y Mirallie (siringomielia), la hemiatrofia facial progresiva se debería a una parálisis de los filetes simpáticos provenientes de la médula cervical; y en un caso descrito

por Jaquet, encontró este autor alteraciones del ganglio cervical inferior. Staemmler encontró lesiones inflamatorias de los ganglios simpáticos cervicales inferiores en un caso de hemiatrofia facial. No sabemos casi nada acerca de la patogenia de la **hemihipertrofia facial**, afección muy poco frecuente.

La hemiatrofia facial progresiva se ha considerado como una neurosis trófica del trigémino (Virchow), o en relación con lesiones del ganglio de Gasser (Bærwinkel). Sin embargo, en pro de que se trata de una enfermedad del simpático, depone el hecho de coincidir a veces con el síndrome óculo-pupilar ya estudiado. Los músculos atrofiados no presentan R. D.; y desde el punto de vista de la sensibilidad, pueden existir fenómenos parestésicos o dolores de carácter neurálgico. Schlessinger ha visto casos de **atrofia facial bilateral**, que no se diferencian fundamentalmente de la forma hemiatrófica más que por su extensión.

En el cuadro de la página siguiente, tomado de Cassirer, figuran los caracteres más salientes de las neurosis tróficas y vasomotoras.

La excitación de las fibras sensitivas viscerales provoca la aparición de alteraciones sensitivas, vasomotoras y tróficas en territorios circunscritos de la piel y de los músculos esqueléticos. Como reflejos víscero-motores se describen las contracturas reflejas relacionadas con estados irritativos de las vísceras, tal como ocurre en casos de apendicitis, de úlcera gástrica y de inflamaciones del colecisto, y cuya demostración tiene cierta importancia diagnóstica. Tales contracturas reflejas se limitan a músculos determinados, precisamente a aquellos músculos cuya inervación espinal procede de los segmentos medulares en donde terminan las fibras sensitivas viscerales procedentes de los órganos enfermos. También se incluyen aquí las contracturas reflejas observadas en las afecciones articulares. En cambio, se describen como reflejos víscero-tróficos los trastornos tróficos de la piel y de los músculos que sobrevienen a consecuencia de afecciones de los órganos internos. Pueden servir de ejemplo las erupciones de herpes zoster ligadas a enfermedades latentes del pulmón y de las vías biliares, hecho sobre el que llamó recientemente la atención Arnstein; y además, la atrofia muscular artrógena, de la que se trató en la pág. 364, y la atrofia de los músculos del cinturón escapular que con tanta frecuencia se observa en la tuberculosis del pulmón (Pottenger). Sin embargo, no puede excluirse en estos casos la posibilidad de que se trate de atrofias, no de carácter trófico-reflejo, sino de atrofias relacionadas con procesos neuríticos o neuro-miosíticos propagados por vía linfática desde los órganos enfermos. Por lo que respecta a los reflejos víscero-sensitivos, remito al lector a lo que se dirá en otro lugar acerca de los dolores reflejos y de las zonas hiperalgésicas de Head.

En los casos estudiados anteriormente, el punto de descarga del reflejo se encuentra en la piel y en los músculos del esqueleto. Pero debemos señalar ahora que, otras veces, las excitaciones que parten de las vísceras enfermas provocan alteraciones funcionales reflejas en órganos viscerales más o menos distantes. En este sentido, debemos recordar el reflejo vésico-renal (Bellido, Serés); las modificaciones en la frecuencia del pulso y en la presión vascular, consecuencia de irritaciones de las vísceras del vientre; y sobre todo, la llamada

| Enfermedad | Localización | Sintomatología | | | | | | | | | | Curso |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Síntomas sensibles | | | | Síntomas vasomotores | | | Síntomas tróficos | | | |
| | | Parestesias | Dolores | Anestesia | Hiperestesia | Síncope | Asfixia | Hiperhemia | Gangrena | Esclerodermia | Procesos distróficos generales de la piel | |
| Acroparestesia | Akra | **Parestesias** | | Anestesia | | | | | | | | Crónico-intermitente |
| Neurosis vasomotora de Nothnagel | Idem | **Parestesias** | | Anestesia | | **Síncope** | | | | | | Crónico-intermitente |
| Eritromelalgia | Generalmente akra | | **Dolores** | | **Hiperestesia** | | | **Hiperhemia** | | | Procesos distróficos | Al principio, intermitente; más adelante, frecuentemente crónico, con exacerbaciones |
| Formas intermedias entre la eritromelalgia y la enfermedad de Reynaud | Idem | | **Dolores** | | **Hiperestesia** | | **Asfixia** | **Hiperhemia** | **Gangrena** | | Procesos distróficos | Idem |
| Enfermedad de Reynaud | Idem | Parestesias | **Dolores** | **Anestesia** | | **Síncope** | **Asfixia** | Hiperhemia | **Gangrena** | | Procesos distróficos | Idem |
| Esclerodactilia | Especialmente akra | Parestesias | Dolores | | | **Síncope** | **Asfixia** | | Gangrena | **Esclerodermia** | | Generalmente crónico, con exacerbaciones |
| Esclerodermia | En todo el cuerpo | | | | | | Asfixia | Hiperhemia | | **Esclerodermia** | | Crónico-progresivo |
| Acroasfixia crónica | Generalmente akra | | | Anestesia | | | **Asfixia** | | | | Procesos distróficos | Crónico, frecuentemente con exacerbaciones |
| Gangrena neurótica múltiple | En todo el cuerpo; a veces, localización akra | Parestesias | | | | Síncope | | Hiperhemia | Gangrena | | | Intermitente |

dispepsia refleja de origen apendicular, hepático y genital. Los clínicos describen, en efecto, un gran grupo de trastornos gástricos, en parte de naturaleza motora, y en parte secretora, que dependen seguramente de procesos inflamatorios crónicos de la vejiga biliar, del apéndice y de los órganos genitales femeninos. Semejantes trastornos reflejos ceden desde el momento en que se cura el proceso fundamental.

Por último, debemos hacer referencia en este lugar a ciertos trastornos viscerales reflejos dependientes de estados irritativos de los nervios sensitivos espinales, aunque no pueda excluirse en todos los casos la coparticipación de las fibras vegetativas aferentes. Sobre este punto ya se expusieron algunos detalles al hablar de los trastornos de naturaleza refleja, en este mismo volumen. Pero además de los trastornos tróficos secretores y vasomotores de la piel, de los que se hizo mención entonces, debemos recordar en este momento la existencia de neurosis respiratorias y cardíacas de naturaleza refleja (accesos de asma, crisis de laringoespasmo, taquicardia), en relación con afecciones nasales. Entre otras neurosis reflejas de origen nasal, se han descrito también ciertas formas de dismenorrea (Fliess).

A consecuencia de traumatismos de los miembros, traumatismos que alcanzan a veces sólo las partes blandas y que son de escasa cuantía, aparecen ocasionalmente trastornos nerviosos, sobre todo, contracturas y parálisis, que Babinski califica como **trastornos de orden reflejo**, por la razón de que no pueden atribuirse, ni a lesiones orgánicas del sistema nervioso central o periférico, ni a lesiones de los grandes troncos vasculares de la región traumatizada, ni, en fin, a alteraciones funcionales de naturaleza histérica. Estos trastornos nerviosos de orden reflejo, que R. Bing califica como **acrodistonia traumática**, consisten, ora en contracturas o en parálisis de ciertos territorios musculares; ora en alteraciones combinadas, parético-hipertónicas, a las que vienen a sumarse con gran frecuencia otros síntomas neuro-musculares, tales como atrofia muscular, trastornos vasomotores, térmicos y secretores locales, alteraciones de la sensibilidad, sobreexcitabilidad mecánica de los músculos y de los troncos nerviosos e hiperreflexia tendinosa. Para explicar estos trastornos, admite Babinski que la zona traumatizada o la cicatriz formada a este nivel, es el punto de partida de estímulos reflejos anormales que van a descargar sobre los músculos que enfermarán más tarde, provocando, según los casos, contractura e hipertonia, o por el contrario, parálisis e hipertonia, o en fin, una mezcla de síntomas paralíticos y de contractura. Por lo que respecta a los trastornos trófico-vasomotores, admite Babinski que la vía refleja eferente está representada por fibras simpáticas, al paso que la vía centrípeta podría estar representada por fibras simpáticas o por conductores espinales.

En algunas de las neurosis trófico-vasomotoras estudiadas precedentemente se descubren trastornos subjetivos parestésicos o dolorosos; pero entre las neurosis trófico-vasomotoras caracterizadas principalmente por manifestaciones sensitivas de tipo parestésico o doloroso, figuran la akroparestesia y la causalgia. La acropa-

restesia se conceptúa como una neurosis simpática de localización «akra» caracterizada por trastornos sensitivos de tipo parestésico (hormigueo, picotazos, sensación de acorchamiento y, a veces, verdaderos dolores), que se presentan por lo común de manera accesional, sobre todo durante la noche o a la madrugada. Cuando la sintomatología se reduce a los trastornos irritativos de la sensibilidad, se habla de «akroparestesia tipo Schultze»; pero en un cierto número de casos se descubren trastornos vasomotores accesionales, coincidiendo con los trastornos sensitivos, pudiendo apreciarse eventualmente, tanto en unos casos como en otros, alteraciones hiper-o hipoestésicas de la sensibilidad objetiva, que hasta pueden ofrecer topografía radicular (Pick, Dejerine, Egger). Los trastornos vasomotores se traducen por palidez, enrojecimiento o cianosis; pero en tanto algunas veces tales trastornos vasomotores se presentan a título secundario, otras veces ocurre que las alteraciones sensitivas, tanto subjetivas como objetivas, son secundarias a trastornos vaso-motores (Haskovec). En el «tipo sensitivo-vasomotor de Nothnagel» pueden presentarse alteraciones tróficas por parte de la piel y de las uñas (piel reluciente, descamación, rágades, caída de las uñas, etc.), tan acentuadas en ocasiones, que pueden designarse estos casos como **acrotrofia parestésica.**

Los trastornos parestésicos se atribuyen al calambre de las arteriolas y al consiguiente estado anémico de las terminaciones sensitivas del tegumento (excitación anémica). No obstante, tal explicación sólo es válida para la forma angioespástica de acroparestesia, pero no para el tipo exclusivamente sensitivo, en el que no hay trastornos vasomotores. Cassirer atribuye la forma sensitiva pura a estados irritativos de las terminaciones nerviosas periféricas; y el tipo vasomotor, a irritación de las fibras y de los ganglios periféricos vasoconstrictores. No puede excluirse que ciertos casos de acroparestesia estén relacionados con un estado de excitación de las raíces espinales o de los centros mielosimpáticos sensitivos y vasomotores.

El cuadro descrito por Weir-Mitchell con el nombre de **causalgia,** caracterizado por dolores paroxísticos en el territorio de distribución de un nervio, lo más frecuentemente del n. mediano o del ciático, coincidiendo eventualmente con trastornos tróficos y vasomotores, se considera por algunos como una neuritis de las fibras simpáticas incluídas en los troncos nerviosos, fibras que se distribuyen en las glándulas, en los capilares y en las terminaciones nerviosas de la piel (H. Meige). En el fondo, se trataría de trastornos circulatorios ligados a alteraciones de las fibras simpáticas incluídas en los troncos nerviosos, en los cuales se descubren a veces lesiones de escasa entidad; pero como, de otra parte, las alteraciones causálgicas mejoran o curan después de la simpatectomía periarterial (Leriche), hay que pensar que los fenómenos irritativos de los plexos simpáticos periarteriales pueden ser también el punto de partida de los fenómenos causálgicos. De otra parte, no hay argumento alguno que se oponga a atribuir ciertos casos de causalgia, a lesiones situadas a distancia de los vasos y de los troncos nerviosos, pues, según Leri-

che, los trastornos vasomotores que constituyen el fondo de la enfermedad pueden interpretarse como reflejos ortodrómicos o antidrómicos cuya vía de retorno estaría representada por los plexos simpáticos periarteriales.

Pero aún sin invocar los trastornos vasomotores de las terminaciones nerviosas del tegumento, es probable que puedan explicarse los trastornos parestésicos en la acroparestesia, y los fenómenos dolorosos de la causalgia, como consecuencia de un estado irritativo de los corpúsculos sensitivos de la piel, relacionado, a su vez, con estados de irritación de las fibras simpáticas que regulan directamente la nutrición de las terminaciones nerviosas tactiles y dolorosas. Que las alteraciones vasomotoras no explican los trastornos parestésicos y dolorosos, es una conclusión que se deduce de la consideración de los casos de acroparestesia sensitiva simple y de algunas formas de causalgia que cursan sin trastornos vasomotores ostensibles. Para explicar tales hechos puede invocarse la irritación de las fibras simpáticas que, como aparato filamentoso de Timofeew, se encuentran en los corpúsculos de Meissner y de Paccini, rodeando a la fibra mielínica de procedencia cerebro-espinal. Las fibrillas del aparato filamentoso de Timofeew, consideradas por Ruffini como fibras de origen simpático, conducirían impulsos tróficos para los aparatitos terminales sensitivos; y hasta resulta posible que, gracias a una conducción antidrómica, lleven impulsos aferentes al sistema nervioso central, por intermedio de las estaciones simpáticas.

# Psicopatología general

El proceso nervioso más simple corresponde a los reflejos propiamente dichos, que no van acompañados de procesos psíquicos paralelos; la mayor parte de las acciones reflejas, incluídos los reflejos de mayor complejidad, son adecuados y están adaptados al fin fisiológico de la conservación del individuo. En oposición a los reflejos propiamente dichos, consideramos los actos conscientes y voluntarios, en los que, entre el estímulo periférico y el movimiento reaccional, generalmente adaptado, se intercala un proceso psíquico paralelo, pero con la particularidad de que la reacción motora es modificada en su curso por excitaciones intercurrentes y por representaciones mnemónicas que funcionan como excitantes internos. Desde el punto de vista de la Psicología positiva, las sensaciones y los demás estados psíquicos deben de considerarse como epifenómenos de los procesos fisiológicos nerviosos que se producen bajo la acción de los estímulos exteriores, de tal manera que, en realidad, no podemos considerar las sensaciones, en tanto estados de conciencia, como la causa excitadora de los movimientos. Para la Psicología objetiva, los fenómenos mentales superiores deben de considerarse como reflejos o complejos de reflejos cerebrales (Kostyleff), o mejor, como epifenómenos que acompañan a los procesos fisiológicos de la corteza cerebral.

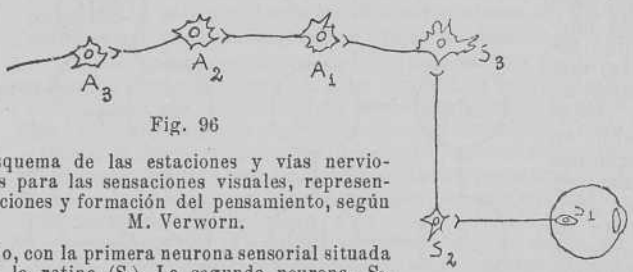



Fig. 96

Esquema de las estaciones y vías nerviosas para las sensaciones visuales, representaciones y formación del pensamiento, según M. Verworn.

Ojo, con la primera neurona sensorial situada en la retina ($S_1$). La segunda neurona, $S_2$, está en el cerebro intermedio; la tercera neurona, $S_3$, en la esfera visual de la corteza. $A_1$, neurona del campo asociativo para las representaciones visuales; $A_2$ y $A_3$, neuronas de asociación que intervienen en la formación del pensamiento.

Las manifestaciones psíquicas deben conceptuarse también como «reflejos», pero, en vez de tratarse de reflejos heredados e innatos, deben mirarse como «psico-reflejos» o reflejos superiores, que se forman bajo la influencia de la experiencia individual, y que, según demuestran investigaciones experimentales exactas, se desarrollan sobre la base de los reflejos ordinarios (Bechterew). Según el criterio objetivista en Psicología, todas las manifestaciones del espíritu podrían considerarse en el fondo como un complejo de reflejos asociados (Bechterew) o de reflejos condicionales, según la terminología empleada por Pawlow. Por oposición a los reflejos ordinarios, que se encuentran en relación de dependencia directa e inmediata con los estímulos externos, los reflejos condicionales o asociativos son provocados por la reviviscencia de huellas anteriores condicionadas por la asociación entre el excitante externo, que actúa en un momento dado, y las huellas dejadas por la excitación anterior.

Es en la corteza cerebral en donde tienen asiento aquellos procesos nerviosos

que van acompañados de correlativo psíquico, y sólo en este sentido podemos decir que el cerebro es el órgano del pensamiento. Esquemáticamente, la excitación de los órganos nerviosos receptores se trasmite, siguiendo los conductores nerviosos correspondientes, a la corteza cerebral, en donde se produce una imagen nerviosa cortical. La excitación del centro cerebral despierta un elemento psíquico, la sensación; y de otra parte, la excitación de otros centros es correlativa de la representación del movimiento resultante. Comprendidas así las cosas, las sensaciones y las acciones voluntarias pueden considerarse, en principio, como epifenómenos psíquicos despertados por procesos nerviosos de determinados territorios de la corteza, que tienen toda la apariencia de reflejos complicados. Nosotros podemos concebir, en efecto, que las reacciones motoras complejas despertadas por excitaciones periféricas se realizarían de idéntica manera aunque no existiesen tales epifenómenos psíquicos, es decir, de manera puramente refleja. El nexo entre los actos reflejos y las acciones voluntarias lo encontramos en los actos automáticos, actos que se diferencian de los reflejos puros en que las reacciones motoras que siguen a los estímulos pueden ser modificadas en su curso por excitaciones intercurrentes (los reflejos son constantes), y que tienen de común con ellos el no ser correlativos de procesos psíquicos. Los actos automáticos derivan, en parte, de procesos originariamente conscientes, en virtud de un fenómeno de regresión.

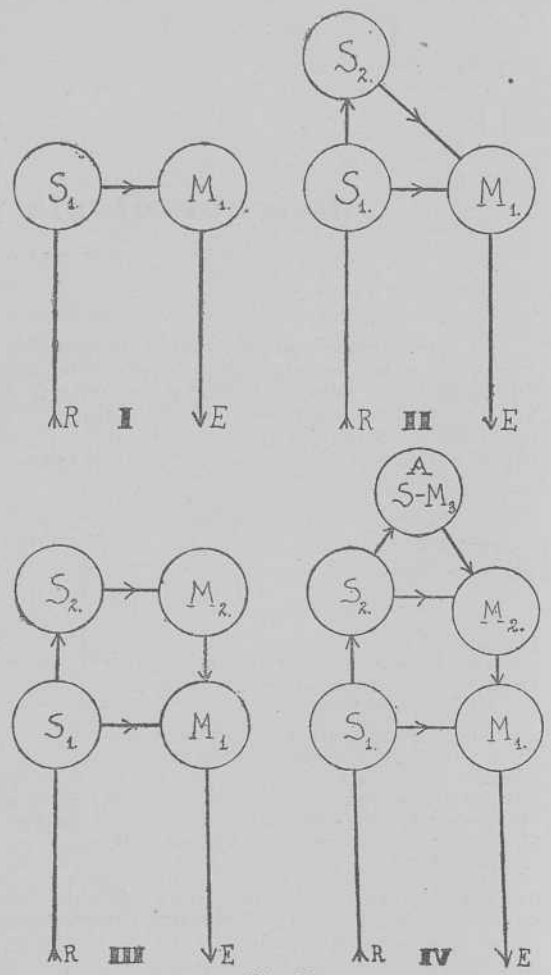



Fig. 97

Evolución de los reflejos cerebrales. En I, centros y vías para los reflejos cerebrales primarios, con los núcleos sensitivo $S_1$ y motor $M_1$, y las vías aferentes R, y eferentes, E. En II, aparece un nuevo centro sensor $S_2$, de manera que las excitaciones pueden encauzarse por una de estas dos vías: $R\text{-}S_1\text{-}M_1\text{-}E$ o $R\text{-}S_1\text{-}S_2\text{-}M_1\text{-}E$.—Con la aparición de un nuevo motorio, $M_2$ en (III), los reflejos cerebrales se complican, y las vías para su descarga están representadas por $R\text{-}S_1\text{-}M_1\text{-}E$, $R\text{-}S_1\text{-}S_2\text{-}M_2\text{-}M_1\text{-}E$, y quizá también por $R\text{-}S_1\text{-}S_2\text{-}M_1\text{-}E$, cuyo trayecto no figura en el esquema.—Por último, en IV, con la aparición de los campos, A o $S\text{-}M_3$, que podemos considerar como senso-motores de jerarquía más elevada, y que corresponden a los llamados centros asociativos, aparece, superpuesta a las vías señaladas anteriormente, una vía refleja más tortuosa y complicada, $R\text{-}S_1\text{-}S_2\text{-}A\text{-}M_2\text{-}M_1\text{-}E$.

El estudio de los epifenómenos psíquicos que acompañan a los procesos nerviosos cerebrales («como la sombra acompaña al cuerpo»), y sin los que no existirían, corresponde de lleno a la Psicología. Si por definición entendemos por «psíquico» todo acto del que

nos damos cuenta, todo acto consciente, es obvio que no pueden incluirse en el campo de la Psicología aquellos actos, por complicados que sean, que carecen de correlativo psíquico. Por esta razón no deberíamos hablar de procesos psíquicos inconscientes, conforme hacen algunos autores que distinguen, en efecto, un «psiquismo inferior», automático e inconsciente —psiquismo poligonal, según la teoría del polígono—, que tiene por substrato los campos asociativos medio y posterior de Fleschig; y un «psiquismo superior», consciente y voluntario, que tendría por sede el centro de asociación frontal. A esta teoría, cuyo principio fundamental es admitido por muchos, debe hacérsele el cargo de que los actos automáticos no son correlativos de procesos psíquicos, y por tanto, que no pueden considerarse como hechos psíquicos en sentido estricto. Lo que se designa con el nombre de psiquismo inferior corresponde, en parte, a procesos conscientes que han experimentado un proceso de regresión, y que, por esto mismo, han perdido su carácter psíquico; y en parte, a fenómenos que se realizan fuera del campo de la conciencia, es decir, a simples procesos fisiológicos nerviosos. Todo esto se comprende perfectamente si nos penetramos de que lo «psíquico» no es más que un epifenómeno de procesos nerviosos fisiológicos, procesos que en el fondo seguirían la misma marcha y se desenvolverían de la misma manera con exclusión e independientemente de todo fenómeno psicológico. Consideradas las cosas bajo este aspecto, resulta que las sensaciones y las representaciones no tienen eficacia alguna en el sentido de la determinación de los actos conscientes, sino que el efecto motor es resultado exclusivo de procesos fisiológicos del sistema nervioso. En lo tocante a la doctrina de Freud, y al papel de lo subconsciente en el determinismo de los síntomas somáticos y de los estados psiconeurósicos, véase lo que se dice en diferentes capítulos de este libro.

Nada sabemos acerca del sentido íntimo de los animales, y, por lo tanto, nuestros conocimientos en este terreno se basan exclusivamente sobre argumentos de analogía. Lo único que podemos admitir en vista de esto, es que los animales —los organismos superiores— se comportan como si experimentasen sensaciones, o en términos más genéricos, como si tuviesen una vida psíquica. Pero este razonamiento por analogía no basta para sentar afirmaciones a este respecto, y es cabalmente por tal motivo por lo que v. Uexküll ha negado que haya una Psicofisiología comparada. En realidad, sólo tenemos conocimiento de lo «psíquico» por el análisis introspectivo, es decir, en tanto tenemos conciencia de ello. Esquemáticamente, nosotros podríamos representarnos toda la vida psíquica como una sucesión de sensaciones y de representaciones de movimiento. La sensación —elemento psíquico— corresponde a aquellos epifenómenos que acompañan a la excitación de ciertas áreas de la corteza cerebral; y, por otra parte, las imágenes quinestésicas deben de ser consideradas como procesos psíquicos correlativos de otros procesos nerviosos desarrollados en territorios determinados de la región cortical del cerebro. Nosotros debemos admitir que el efecto final, las reacciones motoras, tendrían la misma eficacia, idéntica complejidad y exactamente el mismo carácter adaptativo, tanto si los procesos nerviosos corticales van acompañados de epifenómenos psíquicos correlativos, como si se desarrollasen de manera independiente. Por este camino llegamos a la conclusión de que los actos con correlativo psíquico no vienen a ser, en último análisis, más que acciones automáticas a las que se añade un proceso psíquico paralelo. Debe insistirse una vez más en que todas las reacciones motoras del organismo tendrían la misma eficacia fisiológica sin el concurso de las «imágenes psíquicas», sólo con el juego de las «imágenes nerviosas», despertadas por los excitantes periféricos.

Pero la vida del espíritu tal como se nos revela por el análisis introspectivo, es mucho más compleja. Entre las imágenes sensoriales y motoras se interpone una serie de componentes psíquicos que no vienen a ser otra cosa que representaciones mnemónicas asociadas según las leyes fundamentales del espíritu formuladas por los psicólogos ingleses, sobre todo por Bain. Gracias a los componentes psíquicos acumulados, toda nueva percepción tiende a transformarse en un componente aperceptivo, en una apercepción, dando lugar a la formación de juicios más complejos. Son cabalmente las representaciones mnemónicas y las ideas que se interponen entre la sensación y la representación del movimiento, las que pueden modificar el curso de las acciones voluntarias en uno u otro sentido; pero si se considera que todos aquellos componentes psíquicos son correlativos de procesos nerviosos fisiológicos, nosotros debemos preguntarnos si no

son éstos exclusivamente los verdaderos estímulos internos modificadores de las reacciones motoras con proceso psíquico paralelo, y no los factores psíquicos, los que, según lo dicho, no pueden tener ninguna eficacia en el sentido indicado.

Todos los fenómenos mentales, por complejos que sean, tienen una unidad de composición (Wundt). En realidad, todos los hechos psicológicos tienen por base la sensación, y, en el terreno lógico, deben considerarse como «conclusiones»; pero en tanto las premisas para la sensación más simple están representadas por estados fisiológicos, por procesos nerviosos, en los actos más complejos de la vida del espíritu —en el razonar, en el pensar—, las premisas de las que deriva la conclusión son actos conscientes. De todos modos, los fenómenos mentales más complejos no son otra cosa que un puente tendido entre las sensaciones y las representaciones conscientes del movimiento, pero con la particularidad de que pueden desarrollarse fuera de toda sensación y de toda representación kinestésica actual. Cuando trabaja en estas condiciones el espíritu, sin el concurso de sensaciones actuales —con los materiales de la memoria (representaciones mnemónicas) y con el mecanismo asociativo de las ideas—, hablamos de «meditación», de «reflexión».

Desde el punto de vista estrictamente médico, no nos interesan las doctrinas relativas a la naturaleza de la conciencia. Si la conciencia «debe mirarse como un movimiento extremadamente complejo de la energía nerviosa» (W. Ostwald), o como «un proceso nervioso que alcanza un cierto grado de tensión necesaria para la iluminación interna subjetiva de los fenómenos» (Bechterew), o bien «como función matemática de la reacción del organismo a los excitantes que le alcanzan» (Kassowitz), es una cuestión que sólo podemos plantear en el terreno puramente filosófico. En otro lugar expuse la idea de que en vez de considerar la conciencia como «una corriente que fluye», en el sentido indicado por W. James, deberíamos considerarla como «un cauce en donde fluye una serie de imágenes y de símbolos mentales, cuyo conjunto representa un pequeño fragmento de nuestra vida espiritual». Nosotros podemos concebir cómo la vida se desenvolvería en igual dirección y de la misma manera aunque desapareciese el contenido de la conciencia. Todo quedaría reducido entonces a un mecanismo de acciones e interacciones reflejas, a un delicado automatismo perfectamente adaptado a las necesidades fisiológicas del organismo. En este sentido, Maudsley advierte expresamente que la inteligencia y la conciencia son cosas completamente distintas, y hace observar que el hombre no dejaría de ser una maravillosa máquina intelectual aunque estuviese desprovisto de toda conciencia.

Consideradas las cosas desde el punto de vista de la experiencia, es claro que los procesos psíquicos, la vida del espíritu, tiene como fin primordial la conservación del individuo, según se expuso en la introducción de este libro. Fuera de la actividad mental perturbada (en los enfermos de la mente), es posible que las mismas actividades secundarias y accidentales de la psique (Arte, Filosofía, etc.) contribuyan indirectamente al fin de la conservación individual.

Para el médico tiene mucha importancia el conocimiento de los disturbios psíquicos. Toda la Psiquiatría, la Ciencia de las enfermedades mentales, se alimenta de conocimientos psicológicos; y de otra parte, la Psicología normal y patológica han recibido un gran impulso gracias al estudio de los enfermos mentales. El médico general no puede menos que conocer aquellas alteraciones más importantes de las funciones psíquicas, alteraciones de las que nos ocuparemos en las páginas que siguen.

Acerca de las relaciones entre la constitución y el temperamento, y principalmente sobre las ideas de Kretschmer acerca de este extremo, véase la pág. 397 de este mismo volumen. En lo tocante a la sistemática de las psicopatías, pueden agruparse éstas en las dos secciones siguientes (Bumke):

A. Constituciones psicopáticas y reacciones nerviosas endógenas, caracterizadas por reacciones anormales a los estímulos y situaciones de la vida.

Reacción neurasténica y neurastenia constitucional.

Reacción psicógena y constitución histérica.
Afecciones melancólicas reactivas y constitución maniaco-depresiva.
Predisposición paranoica y estados paranoicos.
Otras constituciones psicopáticas (epiléptica, impulsiva, etc.)

B. Formas de reacción exógenas y psicosis orgánicas.
Psicosis en las enfermedades generales y locales.
Psicosis sexuales.
Psicosis infecciosas.
Psicosis tóxicas, por tóxicos endógenos o exógenos.
Psicosis en las enfermedades del cerebro (traumatismos, tumores, encefalitis, etc.)
Psicosis sifilíticas.
Psicosis de la involución y de la vejez.
Reacciones y enfermedades epilépticas.
Procesos esquizofrénicos.
Procesos parafrénicos.
Debilidad mental congénita o prematura.

Por lo que respecta a la histopatología de las enfermedades mentales, hay que hacer la advertencia de que en algunas de ellas no se descubren alteraciones anatómicas groseras ni sutiles de los elementos nerviosos ni de los vasos encefálicos. Tal es el caso en la psicastenia, el histerismo, la locura maniaco-depresiva y algunas psicosis catalogadas en el grupo de las psicosis tóxicas e infecciosas. Se admite entonces que los disturbios mentales están relacionados con alteraciones bioquímicas de los elementos nerviosos. Por el contrario, en otros estados se descubren lesiones histopatológicas. Trátase, ora de procesos cerebrales consistentes fundamentalmente en una inflamación infiltrativo-exudativa, tal como se observa en la parálisis general, en la enfermedad del sueño tripanosomiásica y en la encefalitis epidémica; ora de lesiones degenerativas parenquimatosas, determinadas por agentes externos (traumatismos, intoxicaciones) o por causas endógenas (autointoxicaciones, disincretosis), como es el caso en la intoxicación alcohólica crónica, en la uremia, en la anemia perniciosa, en la pseudoesclerosis y en la enfermedad de Wilson, en la demencia senil y en parte de los casos incluidos actualmente en el grupo de la demencia precoz; ya, finalmente, de alteraciones vasculares primarias de los vasos cerebrales, como ocurre en la arterio-esclerosis y en la endarteritis sifilítica. Deben mencionarse también en este lugar los trastornos del desarrollo cerebral dependientes de factores endógenos (microcefalia, microgiria, idiocia amaurótica familiar), o secundarios a infecciones pre-o postnatales (meningitis, encefalitis) o a alteraciones de las glándulas incretoras, como es el caso en el cretinismo. Actualmente tiende a considerarse la psicosis epiléptica como una psicopatía orgánica.

## Alucinaciones e ilusiones

La alucinación es una forma estrictamente sensorial de la conciencia (W. James). Un individuo que en el silencio más completo, y por tanto, fuera de toda excitación sensorial adecuada, cree percibir la voz de una persona o el ruido de una campana, es víctima de una **alucinación auditiva.** En tanto en las alucinaciones no hay ningún componente perceptivo real, en la **ilusión** existen, por el contrario, elementos perceptivos de este orden, que sirven de base a una interpretación errónea de la sensación percibida. No hay, sin embargo, separación estricta entre las alucinaciones y las ilusiones, en las cuales la sensación se transforma cualitativamente, pues en las llamadas **alucinaciones funcionales** el estado de conciencia sensorial aparece coincidiendo con estímulos adecuados y se desvanece al cesar la percepción del estímulo. Por otra parte, es seguro que en muchas alucinaciones se descubren estímulos periféricos procedentes del órgano sensorial o de las vías tendidas entre éste y el cerebro.

Queda suficientemente definido el carácter de estos trastornos en la esfera sensorial. Las alucinaciones tienen mucha analogía con los ensueños, pues aquí también aparecen «estados sensoriales» independientemente de toda excitación periférica actual. En las alucinaciones funcionales se descubre un estímulo sensorial, de tal manera que el estado alucinatorio se presenta simultáneamente con la percepción de sensaciones reales, pero sin que se mezcle a aquél ningún componente ilusionario. El enfermo que al percibir como tal el ruido de un surtidor cree oir, al mismo tiempo, palabras distintas, que deja de percibir tan pronto cesa el ruido del agua, es víctima de una alucinación funcional, que desaparece tan pronto se agota la percepción sensorial. En las ilusiones propiamente dichas, la sensación que experimenta el sujeto no concuerda cualitativamente con el excitante sensorial, como ocurre, p. ej., cuando nos figuramos que corren el cerrojo de una puerta al percibir el silbido del viento.

Todo el mundo conoce ejemplos de ilusiones fisiológicas. Las alucinaciones también pueden observarse de manera aislada en individuos normales, especialmente en sujetos de gran fantasía. Sin embargo, cabe discutir si muchas de las sensaciones calificadas como alucinatorias no son en realidad pseudoalucinaciones (véase después), y no verdaderas alucinaciones. La característica de la alucinación reside en que el sujeto está persuadido del carácter objetivo del fenómeno, o en otros términos, en que refiere el estado de conciencia al mundo objetivo, en virtud de un proceso especial de proyección, comparable, en cierto modo, a la proyección excéntrica de los estímulos, de que se habló repetidamente en el curso de esta obra.

El fenómeno de las sensaciones asociadas merece ser tratado sumariamente, siquiera sea para hacerse cargo de la afinidad que pueda tener con los fenómenos estudiados más arriba. El ejemplo más claro de este fenómeno es lo que se ha designado con el nombre de «audición coloreada». Una excitación auditiva, p. ej., el sonido de una trompeta, despierta una sensación de amarillo, de tal suerte que la sensación real auditiva se acompaña simultáneamente de una sensación cromática puramente subjetiva. Estos fotismos no son tan raros como pudiera creerse (también existen fonismos, etc.); pero es ciertamente interesante señalar que las sensaciones visuales despertadas por sensaciones fónicas de carácter objetivo, se proyectan en el campo auditivo o en el interior de la cabeza, y a veces en el interior del ojo. En estas circunstancias, la excitación del centro cortical auditivo se irradia a la esfera visual siguiendo las vías de asociación, determinando un estado de excitación de los elementos visuales. A las alucinaciones sensoriales provocadas por sensaciones de otro orden, v. gr., alucinaciones visuales inducidas por sensaciones sonoras o tactiles, les ha dado Kahlbaum el nombre de **alucinaciones reflejas.**

Según el campo sensorial en que se proyectan los fenómenos alucinatorios se distinguen alucinaciones visuales, auditivas, olfatorias, gustativas y tactiles. El alucinado de la vista ve objetos diferentes, personajes conocidos o desconocidos, apariciones divinas, flámulas, etc., fuera de toda excitación sensorial adecuada, y hasta cuando excluye todo estímulo específico, al cerrar los ojos. Sobre el fondo sin mácula del azul del cielo, o en la habitación solitaria en donde permanece, ante él o a su lado, el enfermo proyecta las imágenes alucinatorias más variadas, cuyo contenido es penoso o agradable, indistinto, simple o complejo, fijo o mudable como una visión cinematográfica. En medio del silencio más profundo, el alucinado de oído oye ruidos o palabras que refiere al mundo objetivo, como si se tratase de audiciones reales, y no de procesos internos aislados de todo estímulo exterior. La proyección se realiza en una cualesquiera de las direcciones del espacio y a una cierta distancia, de tal manera que el enfermo localiza los ruidos o las imágenes verbales hacia uno de los lados y a una distancia próxima o remota, que a veces puede precisar exactamente. Según se comprende, los ciegos y los sordos de nacimiento no pueden ser víctimas de alucinaciones visuales y auditivas, porque falta la imagen sensorial, y por tanto, el propio contenido de las imágenes alucinatorias; pero a propósito de la relación entre las afecciones de los órganos sensoriales y la frecuencia de las alucinaciones, es particularmente interesante saber que los alienados sordos o duros de oído son presa frecuentemente de alucinaciones auditivas, y que los vesánicos ciegos o con afecciones oculares presentan con gran frecuencia estados alucinatorios visuales. Es verosímil que en algunos de estos casos la aparición de las alucinaciones esté relacionada con la existencia de estados irritativos de los órganos sensoriales o de las vías que les ponen en conexión con el encéfalo, p. ej., con la existencia de ruidos subjetivos o de fenómenos entópticos. Por lo menos en ciertos casos no hay duda alguna de que las cosas ocurren de esta manera, no quedando entonces otro recurso más que admitir que las alucinaciones se aproximan mucho a las ilusiones de que hemos hablado al principio de estas líneas. Séglas ha expuesto el punto de vista de que la alucinación no es otra cosa que una ilusión cuyo punto de partida permanece latente; y que las ilusiones no son más que alucinaciones cuyo punto de partida podemos determinar en cada caso.

Más raramente se observan alucinaciones gustativas, olfatorias y tactiles. Las alucinaciones en la esfera de la sensibilidad interna se revelan por dolores, por sensaciones de cuerpos extraños (animados o inanimados), o bien por sensaciones de carácter negativo, en cuyo caso los enfermos experimentan la alucinación de que les falta alguna víscera o algún órgano. Una categoría especial de alucinaciones, la constituyen las alucinaciones motrices. El paciente experimenta la sensación de palabras pronunciadas (alucinaciones verbales) o de movimientos realizados (movimientos de salto, de deambulación, de desplazamiento a lo alto), sin que pueda demostrarse ninguna acción motora, o yendo, por el contrario, acompañada de movimientos reales esbozados o excursivos. Por lo que respecta a

las alucinaciones motrices verbales, se distinguen las tres categorías siguientes: a), alucinaciones verbales simples, quinestésicas, consistentes en que el enfermo tiene la sensación de que pronuncia palabras sueltas o frases de diverso sentido, sin que se produzca, no obstante esto, ningún movimiento de articulación; b), alucinaciones verbales motrices, simultáneas de movimientos articulatorios apreciables; y c), alucinaciones verbales impulsivas, acompañadas de emisión de sonidos articulados. En lo tocante a la proyección de estas sensaciones, es curioso tener en cuenta el hecho de que los enfermos proyectan a veces sus imágenes alucinatorias fuera del campo en donde se localiza normalmente la articulación verbal, en tal forma que aquéllas no son referidas a los órganos vocales, como en el lenguaje hablado, ni al interior de la cabeza, como en el lenguaje interior, sino que son referidas al abdomen o a otra parte del cuerpo.

En las **pseudoalucinaciones**, el enfermo está persuadido del carácter subjetivo del fenómeno. Al paso que los alucinados consideran sus sensaciones como estados de conciencia despertados por estímulos exteriores, considerándolos derivados de percepciones reales, el pseudoalucinado declara que son las imágenes de su propio pensamiento, de su fantasía, las que surgen en el campo de la conciencia. En la pseudoalucinación, el enfermo «no ve ni oye con la vista ni con el oído físicos, sino con el ojo y con el oído del espíritu»; pero si no confunde las pseudoalucinaciones con las percepciones ordinarias dotadas de objetividad, ricas en detalles y en viveza sensorial, tampoco las asimilan a las representaciones normales dotadas de carácter subjetivo, de poco vigor y relieve, que son referidas al espacio representativo interno o imaginal, y de las que difieren por su precisión, por la riqueza de detalles, por la vivacidad y, ocasionalmente, por su aspecto artístico; y además, porque no pueden despertarse por la acción de la voluntad, al contrario de lo que ocurre con los cuadros de la imaginación (Kandinski).

Son bien conocidas las falsas percepciones, las ilusiones que se presentan en todos los individuos normales en circunstancias especiales (ilusiones acerca del tamaño y movimiento de los objetos, ilusiones tactiles); y de otra parte, es un hecho que gran número de personas —según Gurney, de cada diez, una—, han tenido alguna alucinación esporádica en el curso de la vida. Por lo demás, las alucinaciones hipnagógicas, que surgen durante ese estado impreciso entre el sueño y la vigilia, son relativamente frecuentes en individuos completamente sanos. En condiciones patológicas se desarrollan alucinaciones e ilusiones de diversa naturaleza en los febricitantes, en las intoxicaciones por el opio y el haschisch, y sobre todo, en aquel grupo de enfermedades designadas en Psiquiatría con el nombre de psicosis, por más que también deban de considerarse como psicosis transitorias los pasajeros disturbios que sobrevienen en ciertas intoxicaciones e infecciones. En los individuos histéricos pueden provocarse alucinaciones mediante sugestión. Mostrando al enfermo una cartulina con manchas de tinta, y sugiriéndole que es la fotografía de una persona conocida, verá la imagen de la persona

indicada; pero lo verdaderamente curioso, es que la imagen sugerida se modifica mediante ciertos recursos ópticos (no siempre!), análogamente a lo que ocurre con las imágenes normales. Al paso que en las alucinaciones propiamente dichas se trata de imágenes sensoriales, en las alucinaciones psíquicas, en las pseudoalucinaciones, se trata de imágenes mnemónicas (Roncorini).

Bleuler distingue dos tipos de alucinaciones. En un grupo comprende aquellas alucinaciones de origen parestésico, en las que existe, por tanto, un componente ilusionario y entre las que figuran las alucinaciones que se presentan en el delirium tremens; y en otro grupo incluye las alucinaciones consistentes en representaciones proyectadas al exterior, cuya paradigma está representada por las alucinaciones genuinamente histéricas. Los ensueños también pueden considerarse, según Spitta, como proyecciones exteriores, involuntarias y conscientes de una serie de representaciones que surgen durante el sueño y que tienen para el durmiente la apariencia de la realidad objetiva.

En cuanto a la génesis de las alucinaciones, hay quien defiende todavía una teoría exclusivamente periférica. De los elementos periféricos anormalmente excitados parten impulsos nerviosos que llegan a la esfera sensorial correspondiente, cuyos elementos neurales sufren un proceso de desintegración metabólica; pero aún admitiendo que en toda alucinación exista un componente periférico, conforme sostienen los defensores de esta teoría, no puede caber duda alguna acerca de la existencia de un componente mental, que es el que determina la forma y naturaleza de las imágenes que surgen en el campo de la conciencia. Puede sospecharse también que las cualidades de las imágenes alucinatorias —forma, naturaleza, modo de asociarse, etc.— están condicionadas por el estado de las vías por donde se encauza el proceso nervioso y por el estado de los centros de la corteza a donde llegan los impulsos anormales procedentes de la periferia. Claro está que vistas las cosas desde este punto de vista, no habría diferencia substancial entre ilusiones y alucinaciones, pues tanto unas como otras serían reductibles al mismo tipo fisiológico, al tipo a que pertenece la percepción normal (W. James). De todos modos, debemos considerar como muy probable que ciertas alucinaciones se originan a partir de estímulos centrales, de excitaciones de la corteza cerebral, independientemente de toda incitación periférica nacida en los aparatos receptores o en las vías nerviosas que los ponen en comunicación con la corteza. Que la excitación de la corteza visual puede dar lugar a la aparición de alucinaciones visuales, ha sido demostrado experimentalmente por Lafora, cauterizando la corteza de la cara externa del lóbulo occipital en monos; y por Forster en el hombre, mediante excitación eléctrica del lóbulo occipital, en sujetos trepanados por motivos operatorios. En cambio, apenas cuenta con partidarios la idea de la intervención de los centros subcorticales en la génesis de las alucinaciones.

En tanto algunos autores admiten que las alucinaciones están relacionadas con un estado de excitación anormal de los centros senso-

riales de la corteza, Tanzi considera la alucinación como un fenómeno de asociación regresiva, que nace, como representación, en la esfera asociativa, y que refluye luego a la zona sensorial, en donde surge como imagen alucinatoria.

---

## Alteraciones del lenguaje

Al médico interesa principalmente el conocimiento de las perturbaciones del lenguaje hablado y de la escritura. Aún cuando desde el punto de vista psicológico tenga importancia el estudio de las alteraciones de otras formas de lenguaje, p. ej., de la lectura tactil de los ciegos y del lenguaje mímico de los sordomudos (dactilogía), desde el punto de vista práctico tienen ciertamente muy escaso interés. Sólo diremos muy pocas palabras acerca de las perturbaciones de la mímica, mediante la cual expresamos también nuestros estados interiores.

En primer término, debe recordarse que los movimientos y actitudes que concurren a la expresión y a la acción mímicas, están comprometidos siempre que los músculos correspondientes sean asiento de parálisis o de estados hiperquinéticos. En la parálisis facial doble periférica, los estados afectivos del enfermo no se traducen por movimientos de los músculos de la cara, que son los que intervienen principalmente en la expresión mímica, de tal manera que, a causa de la inmovilidad del rostro, los enfermos «ríen y lloran como detrás de una máscara»; en cambio, los enfermos pueden expresar normalmente sus estados de ánimo mediante las actitudes del cuerpo y los movimientos de los miembros. De todos modos, si la parálisis infranuclear del facial es causa de amimia parcial, parece ser que las lesiones corticales productoras de parálisis de los músculos de la cara pueden coexistir con integridad de la expresión mímica. Fundándose sobre estos hechos de observación clínica, y apoyándose, además, en el hecho de que los movimientos afectivos no son modificados por la ablación bilateral de los centros motores, sostiene Bechterew que los centros motrices para la expresión mímica deben asentar fuera de la corteza, en el tálamo óptico. En otro lugar de esta obra se hablará de la intervención del sistema motor del cuerpo estriado en los movimientos de la mímica expresiva y gesticulatoria.

Pero fuera de las alteraciones de la mímica dependientes de lesiones de los centros y vías motores y de los músculos, deben señalarse las perturbaciones del lenguaje mímico relacionadas con la existencia de trastornos mentales. Consisten fundamentalmente estas perturbaciones, o en una exageración de la expresión mímica (hipermimia), o en disminución o abolición de la misma (hipo- y amimia, respectivamente), o en fin, en un estado de incongruencia entre el estado interno psíquico y la expresión mímica que le acompaña (paramimia). En algunos enfermos mentales todo el caudal mímico se reduce a un número limitado de actitudes y gestos estereotipados (estereotipias).

Aparte las dislalias y las afasias, de las que nos ocuparemos extensamente dentro de un momento, expondremos aquí sucintamente otros trastornos del lenguaje hablado. La pérdida absoluta de la voz, la mudez (mutismo), se observa a título de manifestación congénita, y también como un trastorno adquirido de la facultad de expresarse mediante la palabra. Como la facultad de hablar se adquiere a fuerza de oir la palabra hablada de los que nos rodean, es obvio que los individuos sordos de nacimiento serán al mismo tiempo mudos (sordomudez congénita); no obstante, la mudez puede sobrevenir cuando la sordera se instala en la época infantil, en los primeros años de la vida, en cuyo momento no está aún sólidamente establecido el lenguaje, por cuyo motivo se desvanecen a la postre las imágenes recordativas de la palabra. Asimismo, también puede existir una mudez congénita pura (sin sordera), cuando existen focos patológi-

cos que han destruído el centro motor de la palabra; y un tipo de sordomudez dependiente de lesiones congénitas (o sobrevenidas en los primeros años de la vida) del centro sensorial del lenguaje. Estos casos son reductibles en su esencia a formas de afasia. No obstante, la pérdida absoluta de la palabra y de la facultad de cuchichear, o en otros términos, la imposibilidad de emitir sonidos articulados y de articular cuchicheando, se observa también, como es natural, en la afasia motriz muy acentuada y en la anartria grave (véase después), y también en aquellos casos en que los enfermos no tienen ideas que expresar, por hallarse muy reducido o por ser nulo su caudal intelectual, tal como ocurre en los idiotas y en los dementes muy avanzados. Merece mención especial el mutismo histérico, de naturaleza psíquica, cuya duración puede ser de pocas horas, o prolongarse varios años.

La **tartamudez** se considera como un trastorno irritativo del lenguaje. En la tartamudez se trata de una perturbación espasmódica del lenguaje, caracterizada por la repetición convulsiva de una misma sílaba o por la detención convulsa del lenguaje al pronunciarla; al mismo tiempo, es común observar movimientos concomitantes de la cara, y, subjetivamente, ansiedad al hablar. Este trastorno es más frecuente en el sexo masculino, desaparece generalmente durante el canto, y se exacerba con la fatiga y durante los estados emotivos. En lo tocante a su esencia, se ha considerado la tartamudez como una neurosis del lenguaje, y según Browning, se trataría de una perturbación nerviosa secundaria, debida en muchos casos a la hipertrofia del timo. Lafora ha defendido también este mismo punto de vista.

Las alteraciones del lenguaje dependientes de trastornos intelectuales (alienados), conservándose intacta la articulación de las palabras y las funciones del lenguaje, se distinguen con el nombre de **dislogias** propiamente dichas. Se traducen las perturbaciones dislógicas del lenguaje hablado, o por modificaciones del estilo y de la sintáxis (estilo mordaz, afectado, obsceno, etc.), o por modificaciones en el timbre, en la intensidad y en la entonación de la voz (voz enfática, tímida, vacilante, declamatoria, etc.), o por otros trastornos, tales como incoherencia del lenguaje, locuacidad, dificultad para expresarse, etc. Las dislogias gráficas son superponibles a las alteraciones del lenguaje hablado que acabamos de exponer brevemente.

La compleja facultad del lenguaje comienza a desarrollarse en los primeros años de la vida. Las palabras que el niño oye son almacenadas en su memoria bajo forma de «imágenes auditivas verbales», cuyo caudal va enriqueciéndose a medida que se multiplica el número de palabras oídas. Gracias a la memoria, el niño puede retener las diversas sensaciones acústicas correspondientes a las palabras pronunciadas y repetidas a su alrededor; pero, además, y gracias a la intervención de procesos asociativos, el niño asocia las diversas sensaciones relativas a los objetos, a partir de cuyo momento se establece el «concepto», la idea completa de las cosas. Es precisamente la asociación de las diferentes imágenes sensoriales correspondientes a un objeto, cuyo nexo se establece paulatinamente, lo que constituye la idea del mismo. Cuando se pronuncia repetidamente la palabra «cuchillo», el niño posee una nueva imagen auditiva verbal, la imagen de la palabra «cuchillo»; pero la formación del nuevo concepto supone la asociación de todas las sensaciones parciales correspondientes al objeto, es decir, de las sensaciones de forma y color (visuales), de la imagen tactil y del componente sensorial acústico. A partir de este momento, cuando el niño oye la palabra aprendida, se despierta en su mente la idea del objeto correspondiente, o en otros términos, el niño comprende la palabra oída y la asocia a las restantes imágenes sensoriales relativas al objeto.

A esta primera fase de la formación del lenguaje hablado —fase receptiva, comprensiva—, sigue una segunda fase, durante la cual el niño aprende a hablar (fase motora, activa). Hasta este momento el infante no posee más que imágenes auditivas verbales, pero muy pronto va a adquirir la facultad de expresar sus ideas mediante palabras, gracias a la formación de «imágenes motoras o quinestésicas verbales» inducidas por las imágenes acústicas correspondientes. Es en el hemisferio cerebral izquierdo en donde radican los centros sensorial y motor del lenguaje, cuya zona está representada por el punteado del esquema. El centro cortical de las imágenes auditivas verbales asienta en la parte posterior de las dos primeras circunvoluciones temporales (parte del territorio de Wernicke); y el centro motor del lenguaje, es decir, el centro de las imágenes kinestésicas de las palabras, está localizado en la llamada región de Broca, que corresponde al pie de la circunvolución frontal tercera. Los impulsos coordinados que parten del centro motor del lenguaje se propagan a los centros corticales de los músculos del aparato fonador, y, desde aquí, a los núcleos motores del facial, del hipogloso, del glosofaríngeo y del espinal, que inervan los músculos que intervienen en la fonación, representados por los músculos de los labios y mejillas, por los de la lengua y faringe y por los músculos laríngeos.

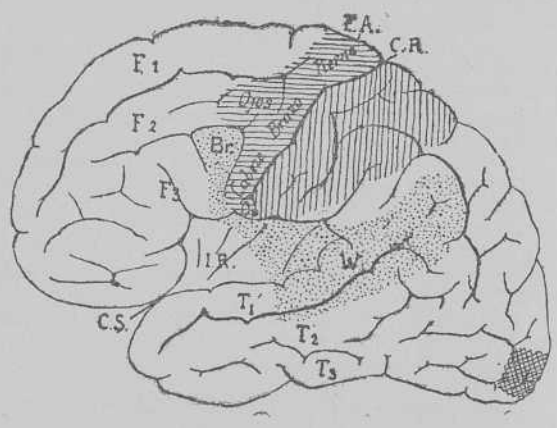



Fig. 98

La parte punteada corresponde a la zona del lenguaje. Br, centro de Broca (centro motor del lenguaje). W, región de Wernicke (centro de las imágenes sensoriales).

Se ha dicho que los centros del lenguaje radican en el hemisferio cerebral izquierdo. Esto es verdad en la inmensa mayoría de los hombres; pero en los individuos zurdos, las imágenes motoras y sensoriales de la palabra radican en el hemisferio cerebral derecho (Pick, Touche y otros). Sin embargo de que en la mayoría de los sujetos diestros radican los centros del lenguaje en el hemisferio izquierdo, se han publicado algunas excepciones a esta regla (Kurt-Mendel, Oppenheim). Como en los ambidiestros las lesiones de la zona del lenguaje localizadas a la izquierda pueden no ir acompañadas de trastornos afásicos del lenguaje (Gowers, Ross), se admite en estos casos una distribución bilateral de los centros en cuestión.

Por un mecanismo análogo aprende el niño a escribir. Las palabras escritas, en manuscrito o en impreso, producen las correspondientes «imágenes visuales» que quedan almacenadas en el centro de la memoria visual de las palabras, localizado en el pliegue curvo del hemisferio izquierdo; más adelante se establecen relacio-

nes entre esta zona y el centro que rige los movimientos de la mano, de tal manera que cuando estas conexiones se han perfeccionado lo suficiente, el niño es capaz de escribir gracias a la existencia de imágenes motoras gráficas inducidas por las imágenes visuales. De todos modos, la adquisición del lenguaje escrito sigue las mismas fases que la del lenguaje verbal, pero en tanto aquí se admite universalmente la existencia de dos centros de lenguaje —el centro sensorial y el centro motor—, no hay, en cambio, unanimidad por lo que respecta a la admisión de un centro motor para la escritura. La opinión de Exner, según la cual el centro gráfico residiría en el pie de la segunda circunvolución frontal, ha sido rebatida con éxito por otros investigadores. El hecho de que sea posible escribir con diferentes partes del cuerpo, sirviéndose de los pies (no sería sólo una metáfora la expresión «escribir con los pies»), de la cabeza, etc., demuestra por lo pronto, y de manera sencilla, que no existe un centro motor aislado para la escritura.

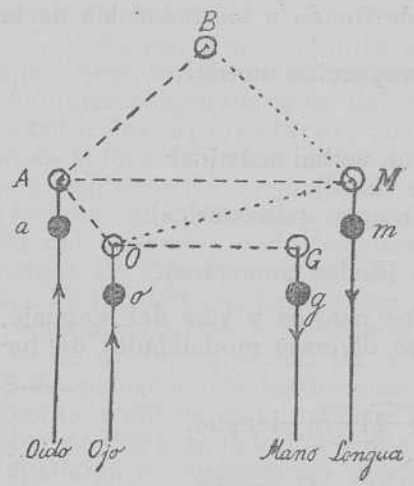



Fig. 99

Esquema destinado a explicar el mecanismo del lenguaje, según Lepmann.

Conforme demuestra la observación cotidiana, el lenguaje escrito es de formación secundaria. En efecto, todo el mundo conoce personas que dominan suficientemente el lenguaje verbal para hacerse entender y para comprender a sus semejantes, al paso que no saben servirse de la escritura para comunicar sus pensamientos; pero, al mismo tiempo, el hecho de que haya personas capaces de leer en manuscrito o en impreso y que no sepan todavía escribir, demuestra que, en el desenvolvimiento del lenguaje, es lo primero la comprensión de los símbolos verbales (oídos y vistos), y que sobre la base de esta adquisición se desarrolla la facultad de expresarse mediante palabras pronunciadas o escritas. Mediante el lenguaje podemos comunicarnos mutuamente nuestros estados interiores. Además, cada uno puede convencerse fácilmente de que durante la actividad del pensamiento, en el curso de la meditación, nos servimos de nuestras imágenes auditivas y visuales y de nuestras imágenes motrices, particularmente de un grupo de ellas, según nuestra especial constitución mental, hasta el extremo de poder decir con Taine que «pensamos todos con palabras mentalmente oídas, leídas o escritas». Todo el mundo puede convencerse por el análisis introspectivo de que existe este «lenguaje interior», que entra en actividad en todo momento en que realizamos un trabajo intelectual. En el curso de nuestros pensamientos, y lo mismo durante la lectura mental, sentimos como si resonasen las palabras en el interior de la cabeza, y más raramen-

te, como si pronunciásemos interiormente nuestros pensamientos o como si los escribiésemos. De todos modos, lo que hay que retener para la más fácil comprensión de las alteraciones afásicas del lenguaje, es que el lenguaje óptico está supeditado al acústico, según se expuso anteriormente.

El esquema de la fig. 99, tomado de Liepmann, es muy adecuado para el estudio de los trastornos afásicos y para facilitar la comprensión del mecanismo del lenguaje:

Componentes anatómicos:

*a.* Territorio acústico de proyección en la corteza cerebral.
*o.* Campo óptico de proyección.
*m.* Zona de proyección motriz destinada a los músculos de la fonación.
*g.* Parte gráfica de la zona de proyección motriz.

Componentes psíquicos:

A. Componente acústico (imagen verbal acústica).
O. Componente óptico (imagen visual).
M. Componente motor verbal (imagen quinestésica).
G. Componente gráfico-motor.
B. Componente ideológico (de los conceptos).

Considerando indemnes todos los centros y vías del lenguaje, he aquí la forma en que se realizan las diversas modalidades del hablar y escribir:

Lenguaje espontáneo: B—A—M—m—lengua.

Escritura espontánea: B— A/M —O—G—mano.

Lenguaje comprendido: Oído—A—B.

Lectura comprendida: Ojo—O— A—B / M

Palabra repetida: Oído—A—M—lengua.

Escritura copiada: Ojo—O—G—mano.

Lectura en alta voz: Ojo—O—M—lengua. (A)

Escritura al dictado: Oído—A—O—G—mano. (M)

Los trastornos del lenguaje pueden catalogarse en los dos grupos siguientes: 1. Alteraciones disártricas del lenguaje, relacionadas con trastornos de los músculos del aparato de la fonación; y 2. Perturbaciones afásicas, dependientes de lesiones de los centros y vías nerviosos del lenguaje.

## Perturbaciones disártricas del lenguaje

Las alteraciones del lenguaje relacionadas con trastornos de los músculos del aparato de la fonación, se conocen con el nombre genérico de **disartrias**; se trata, por lo tanto, de una dificultad en la articulación de la palabra, en relación con la existencia de trastornos paralíticos, espasmódicos o atáxicos de la musculatura del aparato fonador. A consecuencia de esto, la palabra resulta más o menos deformada, y, en casos graves, completamente ininteligible. El grado más acentuado de esta perturbación, es la **anartria**, la imposibilidad de articular la palabra.

Los disturbios articulatorios de naturaleza paralítica se presentan siempre que están lesionadas cualesquiera de las neuronas que forman el aparato motor del lenguaje. Toda lesión de las neuronas corticales, operculares, que inervan los músculos que intervienen en la fonación, es causa, por consiguiente, de trastornos disártricos o anártricos del lenguaje. El resultado será el mismo, ya se trate de lesiones que asienten a nivel del campo cortical motor, en la región del opérculo; o de lesiones de las fibras de proyección que emergen de esta zona, p. ej., de lesiones infra-corticales o capsulares; o en fin, de focos patológicos que destruyan estas vías a nivel de la protuberancia o de la médula oblongada. Esto es lo que se observa en las diferentes formas de parálisis pseudobulbar. Pero se comprende asimismo que las lesiones de los núcleos motores del bulbo, tal como acontece en la parálisis bulbar progresiva, en la miastenia bulbar de Erb y en la forma bulbar de la siringomielia, determinarán la aparición de alteraciones disártricas del lenguaje. Ocurrirá otro tanto en las parálisis dependientes de neuritis tóxicas o infecciosas de los nervios bulbares.

En los trastornos de la articulación de la palabra que constituyen uno de los síntomas frecuentes de la esclerosis en placas (palabra escandida, que se parece a la de un jinete que pone al trote su caballo), se trata en gran parte de perturbaciones en las que domina un componente espasmódico. Las sacudidas coreicas de los músculos de la fonación y los fenómenos atácticos de los mismos, tal como puede observarse en la ataxia de Friedreich y en la heredoataxia cerebelosa, acarrearán, según se comprende, alteraciones disártricas del lenguaje.

## Las diferentes formas de afasia, incluídos los trastornos del lenguaje escrito (alexia y agrafia)

La destrucción de los centros del lenguaje o de las vías tendidas entre ellos, así como la interrupción de los enlaces nerviosos que ponen en comunicación los mencionados centros con la esfera cortical de los conceptos, son causa de especiales alteraciones del lenguaje

designadas con el nombre genérico de **afasias.** Igualmente, los focos patológicos que interrumpen las conexiones existentes entre los centros motor y sensorial del lenguaje y los correspondientes centros corticales de proyección, son causa también de que sobrevengan perturbaciones afásicas. En vista de lo dicho al hablar del mecanismo del lenguaje, pueden distinguirse las siguientes formas de afasia:

1. **Afasia motriz,** dependiente de lesiones del aparato motor del lenguaje. Recuérdese que bajo la expresión «aparato motor del lenguaje» en sentido estricto, queremos indicar aquel territorio cortical en donde residen las imágenes quinestésicas de la palabra, juntamente con las vías nerviosas que le ponen en comunicación con el centro motriz de los músculos del aparato fonador y que lo enlazan, de otra parte, al centro de los conceptos.

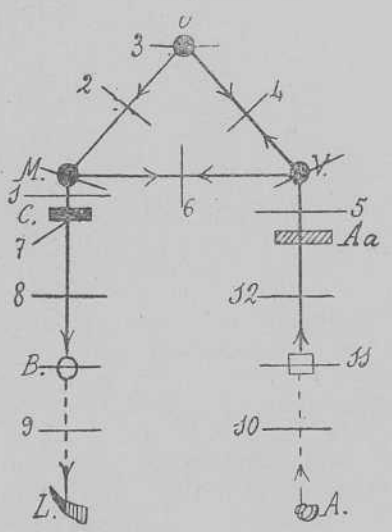



Fig. 100

Esquema destinado a explicar las alteraciones del lenguaje.

*M*, centro motor de la palabra. *C*, centro cortical para los músculos de la fonación. *B*, núcleos bulbares de los nervios que animan los músculos citados. *L*, lengua. *V*, centro sensorial del lenguaje. *Aa*, centro auditivo cortical. 11, centros auditivos mesocefálicos. *A*, oído. *O*, centro de los conceptos. Las lesiones en C, 8, B y 9 producen trastornos disártricos del lenguaje; y las lesiones en 10, 11 y 12, trastornos auditivos. Por lo que respecta a las indicaciones de las restantes cifras, véase el texto.

*a)* Afasia motriz cortical, en relación con lesiones destructivas del centro de Broca. Sin.: afasia motriz de Broca, afasia cortical motora de Wernicke (Lesión en M).

*b)* Afasia motriz subcortical, dependiente de lesiones que interrumpen las vías nerviosas que unen el centro motor del lenguaje a la zona de proyección de los músculos de la palabra. Sin.: afemia, afasia motora pura (Lesión en 1).

*c)* Afasia motriz transcortical, es decir, perturbaciones afásicas del lenguaje ligadas a la interrupción de las comunicaciones existentes entre el centro de Broca y el centro de los conceptos (Lesión en 2).

2. **Afasia sensorial.** Las lesiones productoras de este tipo de afasia radican en el trayecto del aparato sensorial del lenguaje.

Se distinguen:

*a)* Afasia sensorial cortical, por lesión del centro recordativo de las imágenes acústicas de la palabra. Sin.: afasia sensorial de Wernicke (Lesión en V).

*b)* Afasia sensorial subcortical. Sin.: sordera verbal pura, enfermedad de Lichtein (Lesión en 5).

*c)* Afasia sensorial transcortical (Lesión en 4).

3. **Afasia de conducción,** dependiente de lesiones de la vía que enlaza los centros motor y sensorial del lenguaje. También se conoce con el nombre de afasia de asociación (Lesión en 6).

4. **Afasia total,** es decir, afasia motora + afasia sensorial. Esta forma de trastorno del lenguaje es la más frecuente de todas.

En principio, la afasia se define por la dificultad o la imposibilidad de comprender el lenguaje hablado (afasia de tipo sensorial), o de expresar las ideas mediante la palabra, a pesar de conservarse indemne la comprensión de la misma (afasia de tipo motor). Las perturbaciones afásicas del lenguaje pueden presentarse independientemente de todo trastorno anártrico. Ya se ha dicho que la disartria, lo mismo que su grado más acentuado, la anartria, se presentan a consecuencia de lesiones de los centros y vías motores que inervan los músculos del aparato fonador, o a consecuencia de lesiones primitivas de éstos; pero, de todos modos, conviene saber que a la afasia pueden asociarse trastornos anártricos en todos aquellos casos en que los focos patológicos destruyen simultáneamente el centro motor del lenguaje y la neurona supranuclear destinada a la inervación de los músculos que intervienen en la articulación de la palabra. Sin embargo, se admite por algunos que los fenómenos anártricos que a veces acompañan a las afasias incompletas dependientes de lesiones parciales del aparato central del lenguaje, lo mismo que la disartria residual del período regresivo de ciertas afasias, dependen en realidad de lesiones del centro motor del lenguaje, y no de alteraciones de la zona de proyección cortical de los músculos del aparato de la fonación, como lo demuestra el hecho de que los músculos del lenguaje sólo padecen en el acto de hablar, al paso que se conservan las restantes funciones de aquéllos, en oposición a lo que ocurre en las anartrias supranucleares y periféricas. Sin embargo, es seguro que para que se presenten trastornos anártricos de esta naturaleza asociados a la afasia, es condición precisa que las lesiones no destruyan la totalidad del centro del lenguaje, o que no interrumpan todo el espesor de la vía tendida entre él y la esfera motriz del opérculo, pues en estas condiciones los impulsos verbales emanados del centro motor del lenguaje no llegan como normalmente a la zona motriz de proyección, sino, por decirlo así, fragmentados y de manera irregular, por cuyo motivo se producen especiales perturbaciones anártricas coincidiendo con trastornos afásicos incompletos.

La afasia no puede considerarse como resultado de un disturbio intelectual en sentido corriente, sino como consecuencia de alteraciones del aparato del lenguaje. Es evidente que los trastornos de la inteligencia general son correlativos de perturbaciones del lenguaje, pero no es este el caso en los sujetos afásicos. P. Marie se ha levantado contra la interpretación clásica del concepto de la afasia, y sostiene que la esencia de esta perturbación del lenguaje consiste en un déficit intelectual, por cuyo motivo los enfermos no pueden ya comprender el significado de las palabras, o lo comprenden con dificultad. Según el concepto defendido por P. Marie, no habría más que una forma de afasia cuantitativamente variable, que correspondería a la afasia sensorial de Wernicke, pues la afasia de Broca no se-

ría más que una asociación de afasia + anartria, dependiente esta última de lesiones de la zona cápsulo-lenticular. Hay que hacer observar, no obstante, que si muchos afásicos son víctimas de una restricción en la esfera intelectual, en otros permanecen intactas las funciones de la inteligencia, hallándose resentido tan sólo el mecanismo psicofisiológico del lenguaje; además, es muy verosímil, según suponen algunos autores, que el defecto intelectual que se descubre en algunos afásicos sea en realidad consecuencia de la falta del lenguaje interior, pues, según se ha dicho más arriba, las operaciones mentales se realizan en gran parte sirviéndonos de las imágenes auditivas y motoras de la palabra. En apoyo de esta manera de ver las cosas, depone el hecho de que la deficiencia intelectual se observe sobre todo en individuos afectos de afasia cortical, en los cuales está alterado el lenguaje interior, a causa de la desaparición de las correspondientes imágenes verbales; y de que no se presente, en cambio, déficit mental en las afasias subcorticales, en las que se conserva incólume el lenguaje interior.

P. Marie refiere la zona del lenguaje a un cuadrilátero limitado hacia adelante y atrás por los surcos anterior y posterior de la ínsula de Reil, respectivamente; hacia fuera, por la corteza insular; y hacia dentro, por el ventrículo lateral. La zona anterior, cuyas lesiones provocan trastornos disártricos, comprende los segmentos posteriores de las circunvoluciones frontales segunda y tercera y el tercio inferior de la frontal ascendente; y la zona posterior o de la afasia, abarca la circunvolución temporal superior, el gyrus supramarginalis y el gyrus angularis. Entre ambas zonas existe un territorio cuya lesión produce la afasia de Broca, que, según él, no es más que una asociación de afasia de Wernicke y de anartria.

Para P. Marie, lo que él llama anartria corresponde a la afasia motriz pura, descrita como afasia motora subcortical, en la que está conservado el lenguaje interior, al contrario de lo que ocurre en la afasia de Broca, en la que siempre se descubren alteraciones discretas o graves del lenguaje interior. En la anartria está sólo comprometido el lenguaje exterior, manteniéndose indemne la comprehensión de la palabra hablada, la lectura y la escritura; pero hay que advertir que la llamada «anartria» por P. Marie no tiene nada que ver con los trastornos anártricos y disártricos a que aludimos líneas más arriba, en la pág. 715.

Dada la subordinación del lenguaje óptico al lenguaje acústico, se comprende que también sobrevendrán trastornos de la escritura y de la lectura en relación con perturbaciones del lenguaje hablado; pero también es posible que sobrevengan trastornos del lenguaje escrito independientemente de la afasia. Para comprender esto, basta admitir que los focos patológicos lesionan el aparato del lenguaje escrito, cuyo esquema es fundamentalmente el mismo que el de la palabra hablada, o que destruyen las vías nerviosas tendidas entre él y los centros sensorial y motor del lenguaje, e indirectamente, a la esfera de los conceptos. Abstracción hecha por el momento de los trastornos aislados de la escritura, debe insistirse especialmente en que las perturbaciones del lenguaje escrito se observan comúnmente en el curso de aquellas formas de afasia en las que está alterado el lenguaje interior, es decir, en las lesiones de la zona cortical del lenguaje.

De manera análoga a lo que se admite para las afasias, se distinguen las siguientes formas esquemáticas de trastornos del lenguaje escrito:

1. **Agrafia**, o sea, imposibilidad, de expresar el pensamiento mediante la escritura.

*a)* Agrafia cortical. El enfermo comprende el significado de las letras y de las palabras y puede, por lo tanto, leer; en cambio, la escritura y la copia resultan imposibles.

*b)* Agrafia subcortical. Como sub. *a*, pero con la diferencia de que el sujeto conserva las imágenes quinestésicas de la escritura.

*c)* Agrafia transcortical. Incapacidad de leer y de escribir; resulta posible la copia.

2. **Alexia**, es decir, imposibilidad de comprender el significado de las palabras escritas o impresas.

*a)* Alexia cortical. Imposibilidad de leer y escribir caracteres aislados o reunidos en palabras; la copia también resulta imposible.

*b)* Alexia subcortical. No es posible leer ni copiar; la escritura resulta posible.

*c)* Alexia transcortical. El enfermo puede escribir y copiar, pero no puede leer.

3. **Agrafia de conducción**, por ruptura de las comunicaciones existentes entre el centro de las imágenes visuales de las palabras y el centro motor gráfico. Imposibilidad de copiar y escribir espontáneamente, con conservación de la facultad de leer.

4. **Agrafia total** = agrafia + alexia. Imposibilidad de leer, de escribir espontáneamente y al dictado y de copiar.

En lo tocante a la **alexia**, se distingue una alexia literal, caracterizada porque el enfermo no reconoce las letras; y una alexia verbal propiamente dicha, cuando no son reconocidas las palabras. En otros casos el enfermo comprende el significado de todas las palabras aisladas, pero, a pesar de esto, no es capaz de hacerse cargo del sentido de una frase escrita. Puede ocurrir también que el enfermo sea capaz de escribir correctamente las letras, pero que no pueda unirlas para constituir palabras, de tal suerte que la escritura resulta entonces una amalgama de letras y sílabas sin significado alguno (**paragrafia**); o que pueda escribir correctamente las palabras, pero que sea incapaz de unirlas para formar frases (**parafrasia gráfica**), de tal manera que si bien cada palabra tiene un sentido correcto, la frase está desprovista de todo sentido. La alexia no es más que la consecuencia de la ceguera verbal.

Bajo el título de **dislexia** (Berlin) se designa el fenómeno siguiente: la lectura se realiza correctamente al principio, pero al cabo de poco tiempo el enfermo es incapaz de comprender el significado de las palabras sucesivas; después de un momento de reposo puede reanudar la lectura, pero bien pronto reaparecen los fenómenos de fatiga. Se trata en estos casos de una especie de claudicación intermitente del pliegue curvo (Pick), de una fatiga del centro de las imágenes visuales de la palabra, dependiente verosímilmente de alteraciones vasculares. El lenguaje hablado y la escritura se conservan indemnes, y lo mismo el lenguaje interior.

En algunos afásicos que sufren al mismo tiempo hemiplegia derecha, se observa que si se les invita a escribir con la mano izquierda, lo hacen de tal manera que la escritura se realiza invertida; por lo tanto, en lugar de escribir de izquierda a derecha, lo hacen en sentido inverso (de derecha a izquierda), y además, las letras resultan también invertidas, en tal forma que la escritura de estos enfermos tiene el aspecto de la imagen especular de la escritura normal. Esta **escritura especular** sólo es posible a condición de que el individuo conserve el concepto de la palabra, pues de lo contrario sobrevendrá agrafia. Este fenómeno se explica por el hecho de la tendencia instintiva que todos tenemos a escribir con la mano izquierda en forma invertida, tendencia que sólo logramos corregir mediante la acción de la voluntad y en virtud de un nuevo aprendizaje. Precisamente por esto, es por lo que los afásicos con hemiplegia derecha, que escriben los primeros tiempos en forma especular, concluyen por escribir directamente, y no de manera invertida.

## Afasia motriz cortical

Las causas anatómicas productoras de esta forma de afasia consisten en lesiones extendidas al pie de la tercera circunvolución frontal izquierda, en donde reside el centro de las imágenes quinestésicas de la palabra. La comprensión del lenguaje se halla intacta; pero, a consecuencia de la desaparición de las imágenes motoras verbales, el enfermo no puede expresar sus pensamientos mediante el lenguaje hablado, de tal manera que no sólo resulta imposible la palabra espóntanea, sino también la repetición de la oída y la lectura en alta voz. En casos graves el lenguaje está tan profundamente alterado, que los enfermos, o no disponen de ninguna palabra para expresar sus estados interiores, o disponen a lo sumo de un caudal tan extraordinariamente reducido, que repiten invariablemente la misma palabra o el escaso vocabulario que todavía conservan a su alcance; en cambio, en los casos menos acentuados de afasia motriz cortical, los enfermos conservan un caudal bastante rico de imágenes motoras verbales y son capaces, por tanto, de hacerse comprender, no obstante la reducción del campo verbal. A este respecto, tiene interés recordar que en las afasias incompletas se pierden sobre todo las imágenes motoras correspondientes a ideas particulares, en tanto se conservan intactos los signos verbomotores que expresan ideas genéricas, o en otros términos, que «los sustantivos, y en particular los nombres propios y los nombres de cosas, se olvidan más fácilmente que los verbos, los adjetivos, las conjunciones y las demás partes del discurso» (Kussmaul). En los políglotas, la lengua que le es más familiar, es la menos comprometida; y cuando son víctimas de afasia completa, el retorno de la facultad de expresarse en los diferentes idiomas se hace siguiendo un orden inverso a aquél en que se realizó la disgregación del lenguaje.

En la afasia motriz cortical están afectadas todas las formas del lenguaje; hay, por lo tanto, alexia e imposibilidad de escribir espontáneamente y al dictado; pero como los enfermos pueden copiar lo impreso en manuscrito, de aquí se deduce que la imagen visual de la letra impresa despierta la imagen visual de la correspondiente letra manuscrita.

Al lado de casos de afasia motriz cortical dependientes de lesiones circunscritas al centro de Broca (v. Monakow y otros) o de lesiones más extensas que comprometían también este centro, se han descrito casos de alteraciones de la tercera circunvolución frontal izquierda sin afasia, y asimismo, casos de afasia con integridad, por lo menos aparente, de la zona motriz del lenguaje. Estas observaciones han servido precisamente de base para impugnar la doctrina clásica relativa a la afasia. Sin embargo, los partidarios de ella han tratado de explicar estos hechos contradictorios y se han esforzado en mantener el concepto clásico de la afasia. Han hecho observar que dada la relativa difusión del centro motor del lenguaje, y dada, además, la variabilidad de su extensión en los diferentes individuos, puede ocurrir que lesiones muy limitadas del mismo no determinen perturbaciones afásicas, no sólo por el hecho de permanecer indemne un territorio relativamente extenso de la corteza, sino quizás también porque se desarrollan en parte fenómenos supletorios. La existencia de semejantes procesos supletorios es, desde luego, un hecho que no ofrece duda alguna. Se han señalado, efectivamen-

te, casos de afasia que habían regresado completamente y, a pesar de lo cual, se encontraron en la autopsia lesiones en la zona de Broca.

## Afemia. Afasia motora subcortical (Wernicke)

Esta forma de afasia se diferencia de la anterior en que permanece intacto el lenguaje interior, es decir, en que el enfermo conserva la noción de la palabra. Como las lesiones productoras de afasia motora subcortical respetan el centro de las imágenes motrices verbales, al contrario de lo que ocurre en la afasia motriz tipo Broca, los enfermos se dan cuenta del número de letras o de sílabas de que constan las palabras, conforme se puede demostrar invitándoles a que aprieten la mano tantas veces como letras o sílabas hay en la palabra (Lichtein). Por lo demás, el lenguaje espontáneo, la palabra repetida y la lectura en alta voz ofrecen idénticas perturbaciones que en la afasia cortical. La comprensión de lo hablado y de lo escrito permanece inalterada, así como la escritura espontánea y al dictado y la copia.

## Afasia motriz transcortical

Wernicke ha dado el nombre de afasias transcorticales a aquellas formas de afasia dependientes de la ruptura de las comunicaciones existentes entre los centros motor y sensorial del lenguaje y el centro de los conceptos. Hay, por lo tanto, lugar a diferenciar dos tipos de afasia transcortical: la afasia transcortical motriz, ligada a una interrupción de la vía nerviosa tendida entre el centro de los conceptos (B del esquema) y el centro de Broca; y la afasia sensorial transcortical, dependiente de lesiones que destruyen las conexiones existentes entre la zona cortical de los conceptos y el centro sensorial del lenguaje. Tanto en una forma como en otra permanecen indemnes los correspondientes centros motores y sensoriales. En la afasia motora transcortical se conserva intacta la comprensión del lenguaje, la facultad de repetir lo oído, la lectura en alta voz y la escritura al dictado, y en cambio, están alterados el lenguaje espontáneo y la escritura voluntaria. Por lo tanto, lo característico de este tipo de afasia es que en tanto la palabra espontánea resulta imposible o está muy dificultada (y lo mismo la escritura), se conserva la facultad de repetir las palabras oídas y de escribir al dictado.

## Afasia sensorial cortical

Las lesiones del centro sensorial del lenguaje acarrean la pérdida de las imágenes verbales acústicas, y por ende, una forma especial de perturbación afásica que se designa con el nombre de afasia cortical sensorial. A pesar de conservarse intacta la agudeza audi-

tiva, el enfermo no comprende las palabras, lo que expresamos diciendo que está afecto de «sordera verbal». La situación del enfermo es, en cierto modo, parecida a la de un sujeto normal que oye una lengua extraña que desconoce en absoluto o de la que conoce un corto número de palabras; en otros términos: el enfermo oye las palabras como sonidos distintos, pero no las comprende. Entre las formas más graves de sordera verbal, en las que el sujeto no comprende ni las palabras más usuales, y las formas leves, en las que todavía se conserva un caudal relativamente grande de imágenes verboacústicas, existen múltiples formas intermedias.

Como las imágenes verbomotoras se conservan intactas, los enfermos son capaces de hablar espontáneamente, y en general, charlan demasiado, es decir, son muy locuaces. Mas si se recuerda que el centro motor del lenguaje está subordinado y bajo la constante vigilancia del centro sensorial, se comprende que el habla espontánea de los enfermos estará también alterada, a consecuencia de la falta de esta acción tutelar. Según se comprende, el afásico sensorial no puede repetir las palabras al dictado. Consisten tales alteraciones del habla, en que los enfermos equivocan las palabras, empleándolas de manera indistinta, p. ej., «libro» o «cuño» por «puño» (parafasia verbal); o en que alteran las letras, formándose en ocasiones palabras nuevas desprovistas de todo significado, v. gr., «medo» o «delo» por «dedo» (parafasia literal). Si coexisten la parafasia verbal y la literal, cosa, por lo demás, frecuente, los enfermos se expresan en una jerga ininteligible, formada, en parte, por palabras bien pronunciadas, incongruentes o no en el discurso, y en parte, por palabras extrañas desprovistas de todo sentido (jargonofasia). No son éstos, sin embargo, los únicos trastornos del lenguaje que se presentan en los individuos afectos de afasia cortical sensorial. Además de la sordera verbal, los enfermos están afectos de ceguera para las palabras, por cuyo motivo no comprenden lo escrito; esta ceguera verbal se limita por lo común a las letras (ceguera literal), o a los complexos literales constitutivos de las palabras (ceguera verbal en sentido estricto), de tal suerte que aun reconociendo aisladamente cada una de las letras que entran en la formación de las palabras, no reconocen éstas. La comprensión de las cifras puede estar conservada. También está perturbada la facultad de leer en alta voz, y si todavía pueden hacerlo, por no estar completamente abolida la comprensión de lo escrito, se presenta un trastorno afín de la parafasia, que se designa con el término de paralexia. La escritura espontánea y al dictado es imposible o se hace difícilmente, pero se conserva la capacidad de copiar mecánicamente.

Recuérdese que la zona sensorial del lenguaje comprende la parte posterior de la primera circunvolución temporal izquierda, el pliegue curvo (centro de las imágenes gráficas) y el gyrus supramarginalis.

## Afasia sensorial subcortical
### (Sordera verbal y ceguera verbal puras)

La destrucción de las fibras que ponen en conexión el centro cortical de la visión con el campo de las imágenes visuales del lenguaje (en el pliegue curvo), es causa de una especial forma de ceguera para las palabras. Análogamente, hay también una forma de sordera verbal subcortical pura, que se diferencia de la sordera verbal cortical por la conservación del lenguaje interior. Los enfermos con sordera verbal pura no comprenden lo que se les dice, ni pueden, por tanto, repetir las palabras que se le dictan; pero, por oposición a lo que ocurre en la sordera verbal cortical, y aparte de la abolición de la escritura al dictado, los enfermos pueden hablar y escribir espontáneamente y conservan la comprensión y la facultad de copiar lo escrito (según se dijo, sólo resulta imposible la escritura al dictado). En cambio, en la ceguera verbal pura, subcortical, los enfermos, gracias a la conservación de las imágenes verbovisuales, son capaces de leer cuando siguen con el dedo o con la punta de un lapicero el contorno de las letras, pues entonces la percepción del movimiento realizado despierta las correspondientes imágenes visuales de las letras, cosa que no ocurre en la afasia sensorial cortical. Fuera de la pérdida de la comprensión de la lectura, está conservada la comprensión del lenguaje verbal y la facultad de hablar espontáneamente (no hay parafasia), y además, se mantiene incólume la escritura espontánea y al dictado.

Si se recuerda el asiento de las lesiones causantes de ceguera verbal, se comprende que siempre que ésta aparezca, se podrá demostrar hemianopsia homónima derecha. Por lo que respecta a las lesiones productoras de sordera verbal pura, se ha hecho observar que las enfermedades del laberinto pueden presentar a veces un cuadro muy parecido; pero, fuera de tales casos, que no corresponden en rigor al cuadro de la sordera verbal, se ha visto presentarse ésta a consecuencia de lesiones corticales bilaterales del centro auditivo general (Pick) y de lesiones subcorticales (Liepmann). Según lo que se deduce del esquema, la sordera verbal pura sería consecuencia de lesiones que interrumpen la vía asociativa que une el centro acústico de proyección con el territorio de las imágenes auditivas verbales.

## Afasia sensorial transcortical

A causa de la interrupción de las comunicaciones existentes entre el centro sensorial del lenguaje y la zona de los conceptos, se halla suprimida la comprensión de la palabra; pero, por oposición a lo que ocurre en las otras formas de afasia sensorial, los enfermos repiten correctamente la palabra oída «como un loro que no comprende el significado». El lenguaje espontáneo está perturbado y es parafásico, hecho que se explica porque, a pesar de permanecer intacto el centro sensorial de las imágenes verboacústicas, falta la acción tutelar relacionada con la comprensión de las imágenes recordativas de la palabra.

## Afasia total

Los trastornos del lenguaje en la afasia total se deducen con sólo recordar que esta perturbación, quizá las más frecuente de todas, representa una suma de afasia motriz + afasia sensorial, dependiente de lesiones extendidas a toda la zona del lenguaje. Las perturbaciones senso-motoras pueden persistir indefinidamente, pero es lo más común que regresen los fenómenos de sordera verbal, en tanto persiste más o menos tiempo, o de manera indefinida, el componente motriz de la afasia.

### Otras formas de afasia. Amusia

En la **afasia de conducción** el lenguaje espontáneo es posible, pero resulta parafásico, a causa, según se comprende, de la interrupción de las comunicaciones entre el centro motor y el centro sensorial, tutelar, del lenguaje. La repetición de la palabra todavía resulta posible, pero no por la vía directa, sino dando un rodeo por el centro de los conceptos.

Bajo el nombre de **afasia óptica** (Freund) se describe un trastorno especial consistente en que los enfermos no pueden nombrar un objeto que se les presenta, y ésto a pesar de reconocerlo; en cambio, la imagen tactil del objeto despierta la imagen verbo-motriz correspondiente, y en estas condiciones el paciente puede designar el objeto por su nombre. Con frecuencia se trata, no de afasia óptica simple, sino de afasia óptico-tactil. En la afasia óptica se admite que están interrumpidas las comunicaciones entre el centro de la visión y el centro de las imágenes verbomotoras.

Aparte los trastornos afásicos relacionados con lesiones de los centros y vías del lenguaje, hay que distinguir las **afasias de naturaleza funcional**, ligadas a disturbios meramente funcionales del aparato del lenguaje. Se definen como afasias transitorias aquellas perturbaciones del lenguaje que sobrevienen a consecuencia de parálisis tóxicas de los centros en ciertas intoxicaciones exógenas (opio, belladona, etc.) y endógenas (uremia, diabetes), o como resultado de una irrigación defectuosa (en la arterioesclerosis cerebral), como expresión en este caso de una claudicación intermitente de la zona del lenguaje. Según que los trastornos funcionales se localicen en uno u otro de los centros del lenguaje, se tratará de afasia funcional motriz o sensorial. También figuran entre las formas de afasia funcional, las perturbaciones afásicas de naturaleza histérica, que pueden adoptar tipo sensorial o motor, y que desaparecen bajo la influencia de una terapéutica sugestiva bien dirigida. La **afasia amnésica** consiste en una alteración parcial de la memoria, traducida por la imposibilidad o la dificultad de evocar la palabra correspondiente a una idea. En el curso de la conversación falta la memoria de ciertas palabras (generalmente la memoria de los nombres propios y de los nombres de cosas), y por esto los enfermos utilizan palabras equivocadas (parafasia) o recurren a perífrasis para designar los objetos o personas cuyo nombre no acude a la memoria; fuera de esto, pueden repetir correctamente las palabras olvidadas cuando las oyen. La comprensión de lo hablado y de lo escrito, así como la escritura al dictado y la copia, permanecen inalteradas; pero, en cambio, al escribir espontáneamente tropiezan con las mismas dificultades que al hablar.

Los trastornos del lenguaje musical son exactamente superponibles a los del lenguaje verbal que acabamos de estudiar. Se distinguen: una **amusia motora**, revelada por la imposibilidad de cantar (amusia motora vocal) o de tocar un instrumento (amusia motriz instrumental), y además, una **amusia sensorial** (sordera y ceguera musicales). Es frecuente que la amusia coexista con afasia, pero también puede darse el caso de que se presente aquélla aisladamente, con independencia de toda perturbación afásica. También existen casos de afasia (en músicos) no acompañada de amusia.

## Agnosia, asimbolia y apraxia

Vamos a estudiar ahora ciertos trastornos emparentados con las afasias.

Se designa con el nombre de **agnosia** la pérdida de la facultad que todos tenemos de reconocer los objetos; y con el de **asimbolia**, una forma particular de agnosia relacionada con alteraciones del proceso de identificación secundaria de los objetos (Claparède). Pero al lado de estas formas de agnosia y asimbolia sensitivo-sensorial, se distingue también una forma de asimbolia motora, o por otro nombre, **apraxia**, consistente en una alteración de los mecanismos psicofisiológicos necesarios para la realización de los movimientos aprendidos. Liepmann hace observar que en tanto la destrucción de los mecanismos neuromusculares preformados congénitamente da lugar a la aparición de parálisis (o de fenómenos atáxicos, al faltar la regulación sensitiva), la disgregación de las conexiones nerviosas establecidas por el aprendizaje en el curso de la vida no se traducen por trastornos paralíticos, sino por alteraciones apráxicas. Con el término asimbolia queremos indicar que está perturbada la comprensión o la exteriorización de los símbolos, esto es, de los signos convencionales de que nos servimos para comunicar nuestros estados interiores. Según esto, hay lugar a distinguir una asimbolia motriz, o sea, la pérdida de la facultad de hacerse comprender mediante signos; y una asimbolia sensorial, o en otros términos, la imposibilidad de comprender los mencionados signos expresivos. Si ahora se recuerda que el lenguaje no es otra cosa que un complejo de signos verbales auditivos y gráficos que utilizamos para relacionarnos, salta a la vista que las alteraciones afásicas pueden considerarse en principio como formas particulares de asimbolia (asimbolia motriz = afasia motora, y asimbolia sensorial = afasia sensorial). Pero, además de las formas convencionales de expresión, existen otras formas expresivas, otros signos no convencionales, mediante los cuales logramos entendernos. En el cuadro siguiente, tomado de Pick, están agrupadas las diferentes formas de expresión:

1. Formas convencionales de expresión:
   a) Lenguaje hablado.
   b) Lenguaje escrito.
   c) Lenguaje musical.
   d) Lenguaje digital (l. óptico de los sordomudos; l. tactil de los sordomudos y ciegos).
2. Formas no convencionales:
   a) Movimientos imitativos (pantomímicos); lenguaje natural de los sordomudos y de los salvajes.
   b) Mímico, gesticulatorio (movimientos expresivos automáticos).

En relación con esta agupación de los signos expresivos, ha trazado Spamer el siguiente esquema que abarca las diferentes formas de asimbolia:

A) **Exteriorización o expresión simbólica.**

1. Alteraciones afásico-motoras del lenguaje hablado.
2. Alteraciones agráfico-motoras del lenguaje escrito.
3. Diferentes formas de amusia motriz.
   a) Fónica.
   b) Gráfica.
   c) Instrumental.
4. Perturbaciones motoras del lenguaje tactil (en los sordomudos y sordomudos-ciegos).
5. Alteraciones del lenguaje gesticulatorio.
6. Alteraciones de la mímica.

B) **Comprensión simbólica.**

1. Alteraciones afásico-sensoriales del lenguaje hablado.
2. Alteraciones afásico-sensoriales —aléxicas— del lenguaje escrito.
3. Amusia sensorial, acústica y óptica.
4. Pérdida de la comprensión del lenguaje digital (?)
5. Abolición de la facultad de comprender el lenguaje gesticulatorio.
6. Falta de la comprensión de la mímica.

Como «símbolos» deben comprenderse, no sólo los signos convencionales de que nos servimos para comunicarnos nuestros estados interiores, sino también los signos motores expresivos de carácter automático que traducen aquéllos estados. Las diferentes formas de lenguaje hablado y escrito, el lenguaje musical y el lenguaje dactilar y tactil de los sordomudos y ciegos, corresponde al primer grupo; y en cambio, incluímos en el segundo grupo la mímica gesticulatoria y expresiva. Un símbolo es una forma especial de representación indirecta de las cosas, o si se quiere, una forma expresiva de la conexión lógica de dos términos o datos, cada uno de los cuales guarda con el otro una relación particular (Marchesini). En tal sentido, nuestra vida está plena de representaciones simbólicas, y no sólo debe incluirse aquí el lenguaje en sentido estricto, sino también otra multitud de formas o expresiones simbólicas (alegorías, metáforas, parábolas, blasones, signos distintivos de las jerarquías, de la patria y de las ideas religiosas, etc.) Según Dugas, pueden considerarse como formas simbólicas todas las formas del conocimiento humano; pero también debemos reconocer que las mismas sensaciones no son, en el fondo, más que formas internas de representación de las energías captadas por los receptores sensitivo-sensoriales, es decir, signos o símbolos de los objetos exteriores; y que la acción y la expresión son meros símbolos motores de nuestros estados interiores. Desde este punto de vista, debemos considerar nuestras sensaciones y nuestros movimientos como los elementos del lenguaje que mantenemos con las cosas.

En páginas anteriores hemos estudiado algunas de estas formas de asimbolia (véase: Alteraciones del lenguaje), y en las líneas que siguen trataremos de exponer brevemente algunos pormenores relativos a la apraxia y a la asimbolia tactil, óptica y acústica. Por lo demás, conviene advertir que los trastornos que vamos a estudiar ahora no sólo se asocian frecuentemente entre sí, sino también a otros ya estudiados, p. ej., a la afasia y a las perturbaciones de la mímica.

Se dice que un sujeto está afecto de **apraxia** pura, cuando a pesar de reconocer los objetos y de poder designarlos por su nombre, no puede utilizarlos con arreglo al fin para que están destinados. El apráxico es incapaz de mover el miembro o miembros afectos conforme a un fin propuesto, y esto a pesar de conservarse incólume la comprensión del empleo de los objetos y no obstante ser capaz de ejecutar correctamente movimientos aislados. Por tanto, la apraxia se define por la imposibilidad de ejecutar ciertos movimientos a pesar de conservarse intactas la motilidad, la sensibilidad y la coordinación motora (K. Wilson). El tipo más frecuente es la apraxia del miembro superior izquierdo, sola o asociada a hemiplegia derecha; menos frecuentemente se observa apraxia derecha coincidiendo con hemiplegia sinistra (en los zurdos) y apraxia bilateral. Ya se ha dicho más arriba que ciertas perturbaciones afásicas se consideran como trastornos apráxicos de los músculos del lenguaje.

Para hacerse cargo de la patogenia de los trastornos apráxicos, debe recordarse que la realización de todo movimiento apropiado a un fin presupone la integridad de los procesos mentales relativos a la representación del acto motor y de las correspondientes imágenes motoras. Es preciso admitir que las excitaciones nerviosas correlativas de la idea, del «esbozo ideatorio» del movimiento que queremos realizar —excitaciones que se originan en los centros corticales de asociación— se encauzan hacia los centros psicomotores, en donde están almacenadas las imágenes recordativas de cada uno de los movimientos. En principio, cabe decir que se trata aquí de un proceso psicofisiológico muy parecido al que entra en juego en la inervación de los músculos del lenguaje en el momento de hablar. También aquí

se descubre una acción eupráxica prevalente del hemisferio cerebral izquierdo sobre los movimientos de ambos lados. En la mayoría de los hombres, el hemisferio izquierdo no sólo rige la motilidad del lado contralateral, sino que influye además sobre la musculatura del mismo lado, por mediación de impulsos que llegan al hemisferio derecho a través de las fibras comisurales del cuerpo calloso. Según Hartmann, la zona eupráxica radica a la altura de las dos primeras circunvoluciones frontales, y según Liepmann, a la altura de los campos asociativos del hemisferio izquierdo; pero, en los zurdos, tanto los centros del lenguaje como el campo eupráxico radican en el hemisferio cerebral derecho (Rothmann). No obstante, v. Monakow pretende que la función eupráxica está vinculada a la totalidad de la corteza.

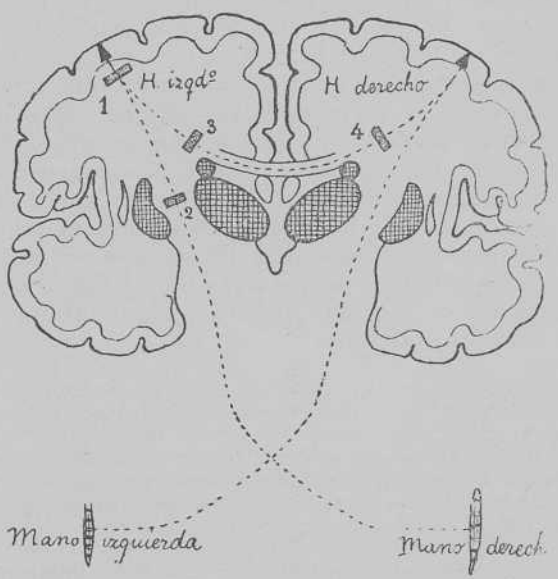



Fig. 101

Esquema para explicar la apraxia

Lesión en 1: parálisis del brazo derecho y apraxia del brazo izquierdo. Lesión en 2, a nivel de la cápsula interna: hemiplegia derecha sin apraxia izquierda. Lesión en 3 y 4, en el cuerpo calloso: apraxia izquierda.

Las lesiones del centro cortical motor izquierdo o de la substancia blanca subyacente (1 del esquema) determinan hemiplegia o monoplegia derecha y trastornos dispráxicos del lado izquierdo, pues el foco no sólo destruye la vía motora para la mitad derecha, sino también parte de las fibras comisurales que unen el centro cortical prevalente (sinistro) al territorio motor del hemisferio derecho, fibras por donde discurren los impulsos que rigen y comprueban la actividad de éste, y por tanto, la sinergia y combinación de los movimientos del lado izquierdo. Así nos explicamos también que la lesión del cuerpo calloso (en 3) vaya seguida de apraxia de la mano izquierda, sin que exista trastorno paralítico alguno.

En armonía con lo que se ha dicho acerca del mecanismo psicofisiológico de los movimientos aprendidos, se diferencian las siguientes formas de apraxia.

1. Apraxia quinética, motora, o apraxia de ejecución. La causa psicológica de este tipo de trastornos apráxicos, es la pérdida de los recuerdos quinestésicos, la disolución de la memoria de las imágenes motoras o, según la expresión de Kohnstam, de los

«remanentes» relativos a la combinación de cada uno de los movimientos. Desde el punto de vista anatómico, se trata de focos superficiales que asientan a nivel de los centros motores de la corteza y que, dadas las leves alteraciones que producen, no son susceptibles de provocar parálisis, pues cuando se trata de focos más profundos, la apraxia desaparece enmascarada por la parálisis. En la apraxia quinética no pueden realizarse ciertas combinaciones motrices aprendidas, a pesar de permanecer intacta la capacidad motora bruta del centro cortical y a pesar de que los enfermos elaboran correctamente el esbozo ideatorio del movimiento.

2. En la apraxia ideomotora o ideoquinética o apraxia de trasmisión, se conservan los remanentes quinestésicos y también permanecen intactos los procesos psíquicos que constituyen el bosquejo o plan ideal del movimiento; pero se encuentra interrumpida en mayor o menor extensión la vía asociativa tendida entre el centro psicomotor y el centro de la ideación, que, según se sabe, no forma un territorio cerrado, sino una zona extendida a gran parte de la corteza cerebral. Los focos patológicos que asientan en el lóbulo parietal izquierdo y que destruyen, por lo tanto, la vía mencionada, pueden ser causa de apraxia derecha (Liepmann). Por lo que respecta a los trastornos apráxicos dependientes de lesiones de las fibras comisurales del cuerpo calloso en su trayecto intrahemisférico o libre, recuérdese lo que se dijo hace un momento.

La extensión de los trastornos apráxicos depende de la extensión de las lesiones, o en otros términos, del número de fibras asociativas destruídas por el foco patológico (monoapraxia, hemiapraxia, etc.) Conviene recordar también que los individuos afectos de apraxia ideomotora pueden ejecutar correctamente y de manera automática actos sencillos, pero son incapaces de realizar estos mismos actos cuando se lo proponen. Depende esto de que en el primer caso se realiza el acto sin intervención de la actividad psíquica, sólo con los recursos automáticos, y de que para la ejecución de un movimiento intencional se precisa la formación de un bosquejo ideoquinético que no puede llegar a su destino a causa de la interrupción de las vías asociativas supradichas.

3. En la apraxia ideatoria o apraxia de concepción están conservados los remanentes quinéticos y, anatómicamente, las vías tendidas entre el campo cortical de éstos y el centro difuso de la ideación; se halla comprometida, en cambio, la integridad del territorio últimamente mencionado, por cuyo motivo se forma de manera defectuosa el bosquejo o plan ideal del movimiento. Se comprende que para que aparezca esta forma de apraxia se requiere la existencia de alteraciones difusas de la corteza cerebral, pues sólo así padecerá lo suficiente el centro ideatorio que ocupa una gran extensión de la corteza. Tal es el caso en la demencia paralítica y senil, en la arterioesclerosis de los vasos cerebrales, en la confusión mental, etc. Basta lo dicho para comprender que los trastornos apráxicos se presentarán extendidos a todos los territorios musculares, y que, a veces, un esfuerzo de atención por parte del enfermo podrá suprimir o atenuar la apraxia.

A consecuencia de fenómenos de shock limitados a los centros corticales motores, puede ocurrir que, sin que exista parálisis —pues aquéllos son capaces de

funcionar en condiciones favorables—, sean difícilmente excitables por la acción de la voluntad. Se habla entonces de parálisis transcortical (Wernicke), de parálisis de la voluntad o de parálisis anímica (Bruns). Se traduce esta forma de parálisis porque los enfermos no pueden mover espontáneamente el miembro o miembros paralíticos, pero sí logran moverlos cuando se les ordena enérgicamente. Para explicar esta forma de parálisis hay que admitir que los centros motores no reciben los impulsos voluntarios que parten de los centros asociativos, sobre todo el lóbulo parietal, de tal manera que, aún estando aquellos centros intactos, se encuentran, por decirlo así, bloqueados. Por tanto, sólo los impulsos muy enérgicos que pueden llegar al campo cortical motor desde las zonas asociativas, serán capaces de despertar efectos motores.

Al estudiar los trastornos del lenguaje hemos hablado de una forma especial de ceguera y de sordera psíquicas, traducida por la pérdida de la facultad de comprender el significado de la escritura (ceguera verbal) y de la palabra oída (sordera verbal). Se dice que un sujeto está afecto de **ceguera psíquica**, de asimbolia visual, cuando, a causa de la pérdida de las imágenes conmemorativas visuales —motivada por la existencia de lesiones bilaterales del lóbulo occipital que interrumpen las vías asociativas que unen el centro de la visión al resto de la corteza—, no puede reconocer los objetos, a pesar de conservar la percepción visual de los mismos. Como el reconocimiento de los objetos se realiza gracias a un proceso de asociación de representaciones parciales (ópticas, acústicas, tactiles), de ahí que se considere la asimbolia visual como un trastorno asociativo. A consecuencia de la pérdida del reconocimiento óptico, los enfermos se orientan malamente. De manera análoga, decimos que existe **sordera psíquica**, o en otros términos, asimbolia auditiva, si, a pesar de conservarse la percepción acústica, de oir toda clase de sonidos, no se reconoce el objeto que suministra la sensación. La causa anatómica de este trastorno es la existencia de focos patológicos en los lóbulos temporales.

En otro lugar de este libro se estudiarán las perturbaciones astereognósticas relacionadas con trastornos de la sensibilidad superficial y profunda. A la imposibilidad de reconocer los objetos en estas circunstancias mediante palpación, se la designa con el nombre de astereognosia perceptiva, de agnosia anestésica o de proyección (Egger). Por el contrario, se conserva el término **agnosia tactil** pura o de asociación, para designar aquellos casos en que los enfermos no pueden reconocer palpatoriamente los objetos, a pesar de permanecer intactas las vías sensitivas de proyección. Sin embargo, aun cuando en tales casos pueda demostrarse la existencia de ligeros trastornos sensitivos, no bastan éstos para explicar la pérdida del reconocimiento tactil.

La pérdida de la facultad de reconocer los objetos puede estar relacionada, desde luego, con la existencia de trastornos de los aparatos nerviosos periféricos o de los conductores que llegan a los centros sensitivo-sensoriales de la corteza. Los trastornos visuales dependientes de lesiones retinianas y de las vías ópticas, pueden hacer imposible el reconocimiento visual de los objetos; y otro tanto cabe decir por lo que respecta a la imposibilidad del reconocimiento palpatorio relacionado con alteraciones de los nervios periféricos o con afecciones de las vías conductoras en la médula. Estas alteraciones sensitivo-sensoriales no corresponden en rigor al grupo de las agnosias. Se comprende, por lo demás, que las perturbaciones agnósticas serán exactamente superponibles a los trastornos apráxi-

cos, hasta el punto de poder distinguir también aquí tres formas diferentes de agnosia:

1. Agnosia sensorial, superponible a la apraxia quinética, con desaparición de las imágenes sensoriales.

2. En la agnosia ideosensorial se conservan los remanentes sensoriales y la integridad del centro ideatorio; están lesionadas las vías asociativas que unen la zona psicosensorial al territorio de los conceptos.

3. Agnosia ideatoria, o sea, pérdida del reconocimiento intelectual, del proceso de identificación secundaria. Esta forma correspondería a la asimbolia.

Desde el punto de vista de la intensidad y extensión de las perturbaciones agnósticas, se diferencian: la agnosia o asimbolia total (v. gr., ceguera anímica total), y la agnosia parcial, cuyo paradigma lo constituye la ceguera verbal con conservación del reconocimiento de todos los objetos y símbolos, excepción hecha de los símbolos verbales-gráficos. Cabe distinguir también diferentes grados de agnosia, en relación con la intensidad de las alteraciones del reconocimiento; puede tratarse, en efecto, de una simple dificultad en el proceso del reconocimiento de los objetos, o de agnosia completa; o en fin, de trastornos agnósticos en los que todavía se distinguen las cualidades elementales, la forma, las dimensiones, el color, etc., pero, a pesar de lo cual, no se reconocen los objetos, a causa de la falta de asociación mental de estas cualidades.

En el terreno especulativo cabe estudiar aún otras formas de asimbolia. Para hacerse cargo de esto, basta recordar lo que se ha dicho a propósito del mecanismo y de las alteraciones del lenguaje.

---

## La exaltación de la memoria y las amnesias generales

Nuestra vida está llena de recuerdos. Todas las sensaciones dejan en nosotros una huella más o menos profunda que queda retenida durante un tiempo variable, y a veces durante toda la vida. El mecanismo psicofisiológico de la memoria supone, desde luego, la fijación y la conservación de estas huellas o imágenes nerviosas; pero, de otra parte, es bien sabido que mediante la evocación surgen en nuestra conciencia los recuerdos dormidos, y que somos capaces de reconocer, de identificar, nuestras sensaciones actuales con otras sensaciones experimentadas anteriormente. El proceso del reconocimiento mnemónico es muchas veces correlativo de otros procesos secundarios asociados, en virtud de los cuales somos capaces de localizar nuestros recuerdos en el tiempo y en el espacio.

En el terreno puramente psicológico hemos de prescindir del estudio de la memoria orgánica, que constituiría, según Hering, una función general de la materia organizada. En el complejo funcionamiento de la «memoria superior» hay que considerar una base fisiológica, un substrato nervioso, representado por los bosquejos motores —pues las percepciones no son, en último término, más que tendencias a la acción—, y además, un componente puramente espiritual, que corresponde a lo que designamos como «recuerdo» (Bergson). Pero, dejando a un lado toda teoría acerca de la memoria, aquí debemos concretarnos a exponer algunos hechos elementales que sirvan de base para facilitar la comprensión de los disturbios de este complejo mecanismo psicofisiológico gracias al cual somos capaces de reconocernos a nosotros mismos en el tiempo y en las diferentes situaciones de la vida. En primer término, debe señalarse el hecho de que de las múltiples imágenes que entran en la esfera de la conciencia, sólo persiste un caudal relativamente limitado de ellas en el campo de los recuerdos; un gran número de imágenes se disipa por completo, no quedando de ellas la más leve remembranza, y por tanto, no pueden surgir ya como hechos de memoria. Quere-

mos decir con esto que existe una **amnesia fisiológica**, un olvido de las cosas, y que esta amnesia depende de una defectuosa fijación y conservación de las imágenes, de que éstas han dejado una huella poco profunda en la conciencia. Reténgase en todo momento que el olvido es una de las condiciones para recordar, y piénsese, sobre todo, en la amnesia fisiológica infantil, de la que todos podemos dar fé. Sin embargo, hay un cierto número de recuerdos que parecen dormidos, un conjunto de imágenes que creemos definitivamente borradas y que un día, en condiciones especiales, se nos aparecen inesperadamente con toda lucidez. A veces un momento de peligro, una excitación cerebral intensa, etc., hacen que surja una serie de imágenes que creíamos perdidas para siempre. Este fenómeno constituye una forma de exaltación de la memoria, de **hipermnesia**. Por lo demás, todo el mundo conoce casos de individuos dotados de una memoria prodigiosa, limitada comúnmente para una especial categoría de recuerdos. A este respecto, se cita el caso de Gustavo Doré, el insigne dibujante, dotado de una memoria visual tan portentosa, que después de ver una fotografía de un paisaje alpino, la dibujó de memoria sin faltar un detalle; y el caso de Velpeau, que constituye un buen ejemplo de memoria auditiva. Obligado Velpeau a escribir un trabajo de Patología en latín, lengua que desconocía en absoluto, encargó a un amigo que tradujese la composición del francés al idioma del Lacio; al siguiente día leyó ante el Tribunal de Agregación su trabajo en el latín más correcto, teniendo ante sus ojos las cuartillas redactadas en francés y sin comprender, por supuesto, una palabra de cuanto iba leyendo ante los jueces. El fraude se descubrió porque Velpeau, a pesar de la fidelidad de su memoria, se olvidó de volver las páginas de su trabajo a medida que avanzaba en la lectura! Finalmente, el caso del calculador Inaudi, poseedor de una memoria prodigiosa para las cifras, tan extraordinaria, que era capaz de retener 42 cifras, sirviéndose para sus cálculos mentales de las imágenes auditivo-motoras de las mismas, demuestra claramente el extraordinario desarrollo que puede alcanzar excepcionalmente la memoria para una especial categoría de imágenes; en cambio, Inaudi sólo era capaz de retener 5 ó 6 letras.

Hay también ciertas ilusiones fisiológicas de la memoria, cuya exageración morbosa constituye un fenómeno paramnésico, una **paramnesia**. ¿Cuántas veces, encontrándonos en un país extraño, ante un paisaje, no experimentamos la ilusión de haber visto el mismo cuadro? Y, ¿cuántas veces, al ver por primera vez una persona, no tenemos la impresión de haberla visto con anterioridad, no sabemos dónde? Esta es la ilusión fisiológica del «ya visto». Creemos reconocer un paisaje, una persona, que no han estado nunca al alcance de nuestros ojos; pero si se piensa en el mecanismo de este fenómeno, se comprende fácilmente la causa de semejante falaz identificación. En efecto, precisa admitirse que la impresión recibida suscita la aparición de impresiones análogas experimentadas con anterioridad y en cuya constitución entran elementos comunes o afines a los que forman parte del estado actual de conciencia. La superposición de estos elementos comunes o afines es realmente la causa del error de identificación. Entra un enfermo en mi despacho y le saludo con estas palabras: «¿Cómo le ha ido desde la última vez que le ví?» El enfermo responde: «Esta es la primera vez que acudo a su consulta». Efectivamente, yo no lo dudo, pero es lo cierto que he tenido la convicción momentánea de haber visto a este enfermo en mi despacho, algún tiempo antes. Es seguro que la visión de este hombre ha evocado en mí el recuerdo de otro enfermo a quien he visto realmente, y cuyos rasgos tenían cierto vago parecido con la fisonomía y con el continente del individuo visto últimamente.

La afasia, la asimbolia y la apraxia pueden considerarse como formas de amnesia parcial. En la **amnesia** general se trata de una perturbación de la memoria caracterizada por la reducción del campo de todos los recuerdos, de la totalidad de las imágenes mnésicas, y no de la desaparición exclusiva de una categoría especial de imágenes, como es el caso para las diferentes formas de amnesia parcial ya estudiadas. Pero ya se trate de amnesias generales o parciales, la disolución de los recuerdos se realiza siempre en el mismo orden, conforme a la «ley de regresión» establecida por Th. Ribot. En la amnesia parcial limitada a los símbolos verbales desaparecen

en primer término los nombres propios; luego, los nombres de cosas; y más tarde, los adjetivos, los verbos y las interjecciones, por el mismo orden en que se han enumerado. Asimismo, en la amnesia general progresiva, tal como se observa en la demencia senil, se disgregan primeramente los recuerdos relativos a los hechos recientes; más adelante, la memoria de las ideas en general; y en último término, el recuerdo de los sentimientos y de los actos. Por lo tanto, en el proceso de disolución de la memoria son atacadas en primer lugar las imágenes más inestables, los mecanismos más laxos, y sólo tardíamente los recuerdos más sólidos, mejor organizados. Kussmaul ha hecho observar con razón que en la representación de las personas y de las cosas concretas, la representación verbal figura en plano secundario con relación a las restantes imágenes sensoriales (visuales, tactiles, etc.), al paso que las ideas abstractas están más ligadas a las imágenes verbales, que son las que le dan en cierto modo una forma consistente en la conciencia. Aquello que ha entrado menos veces en el campo consciente representa lo más frágil, y por tanto, lo que está más sujeto a disolución; y es cabalmente por este motivo, por lo que se disipan en primer término los recuerdos relativos a los nombres propios y substantivos, a los hechos recientes y a las ideas en general, y posteriormente, la memoria de las interjecciones y gestos expresivos, de los sentimientos y de los actos, que representan, por decirlo así, la parte más estable del campo de los recuerdos. En los casos en que ceden las perturbaciones de la memoria, al mejorar las lesiones anatómicas o funcionales del cerebro, entonces la reaparición de los recuerdos se realiza en un orden inverso al de su disolución.

En lo tocante a la forma y a la etiología de las alteraciones depresivas de la memoria, se distinguen las amnesias funcionales, dependientes sobre todo de trastornos circulatorios del encéfalo o de intoxicaciones pasajeras de los delicados elementos nerviosos; y las amnesias orgánicas, generalmente incurables y de marcha progresiva, relacionadas con alteraciones más o menos groseras del cerebro. Esta última forma de amnesia se observa en las lesiones destructivas difusas de las neuronas cerebrales, en la demencia senil, en la hemorragia y en el reblandecimiento cerebrales y en la demencia paralítica. Las amnesias de naturaleza funcional se presentan lo más comúnmente a consecuencia de disturbios en el riego sanguíneo (anemia cerebral primaria o consecutiva a hemorragias), de estados inhibitorios de la corteza cerebral (después de traumatismos de la cabeza), de influencias tóxicas e infecciosas variadas y, finalmente, a causa de simples trastornos funcionales, tal como ocurre en las neurosis y psiconeurosis. Según se comprende, toda amnesia de carácter regresivo debe relacionarse con trastornos del proceso de evocación de las imágenes mnésicas, pues el hecho de que la memoria se rehaga después de un período más o menos largo, demuestra desde luego que se ha conservado incólume el caudal de los recuerdos, y que sólo han padecido aquellos mecanismos en virtud de los cuales somos capaces de reproducirlos. Por este motivo se consideran como simples amnesias de evocación aquellos estados en que la memoria se reintegra completamente; y como amnesias de

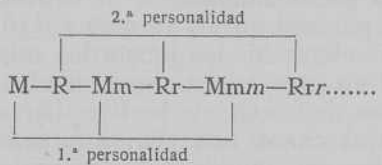
conservación, incurables, aquellas en las que se han perdido definitivamente las imágenes recordativas, a causa de lesiones destructivas de los elementos nerviosos. Claro está que no debemos confundir las amnesias propiamente dichas con la ausencia de desarrollo de la memoria o con el deficiente desarrollo de la misma, relacionado con diferentes causas, por más que algunos autores designen este estado con el nombre, a todas luces impropio, de amnesia de fijación. El defectuoso desarrollo del cerebro, tal como se observa en los imbéciles y en los idiotas, es causa de que no se fijen las imágenes como normalmente; pero es evidente que lo mismo en estos casos como en aquellos otros en que no llegan los estímulos al cerebró, a consecuencia de lesiones de los conductores sensitivo-sensoriales, no deben de considerarse en rigor como «disminución del campo de los recuerdos, como amnesia», sino como insuficiencia de desarrollo de la memoria. («No puede olvidar el que no ha aprendido»). El término amnesia de fijación debe reservarse, según veremos, para expresar aquellos estados en los que, por motivos de uno u otro orden, las huellas sensoriales y motoras son tan débiles, que se disipan enseguida, no conservándose en el registro de la memoria.

Cuando, a consecuencia de un accidente, p. ej., de traumatismos físicos o morales, desaparecen los recuerdos relativos a la época precedente al trauma, se dice que existe una forma anterógrada de amnesia. Se admite entonces que se ha perturbado prevalentemente el mecanismo psicofisiológico de la evocación, a la inversa de lo que ocurre por lo general en las formas retrógradas de amnesia, en las que están afectados los recuerdos relativos al accidente y a las circunstancias en que se ha desarrollado, y que se explican como resultado de un defecto en la fijación de las imágenes. Sin embargo, en otros casos nos vemos forzados a admitir que la perturbación amnésica está ligada a la desaparición del mecanismo evocativo, conforme se deduce del hecho de la reintegración de los recuerdos temporalmente perdidos. En la amnesia anterógrada, la «laguna» abarca un período de tiempo de extensión variable, que puede oscilar entre pocos minutos y varios años; esta laguna se presenta, o como un hiato bien definido en el campo de los recuerdos, o ya como una especie de interrupción difusa, como si entre los recuerdos vívidos situados más allá y más acá de la cadena interrumpida de imágenes recordativas, existiesen algunos eslabones borrosos que se continúan insensiblemente con los recuerdos claros y precisos que se extienden a ambas márgenes de la laguna (amnesia anterógrada crepuscular). En la amnesia anterógrada progresiva de fijación, el enfermo cree vivir constantemente en un mundo nuevo, desconocido, como si se encontrase por vez primera ante situaciones que se repiten todos los días.

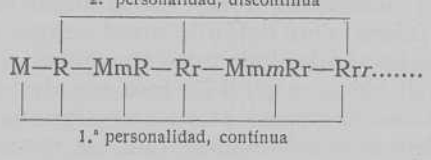
La depresión de la memoria, y su grado más acentuado, la anulación de la misma, puede sobrevenir bruscamente, de manera súbita (en los traumatismos físicos y morales), o de manera insidiosa, lentamente, como se observa por lo general en las amnesias de naturaleza tóxica. Ya se ha dicho que en tanto las amnesias regresivas son amnesias funcionales, la amnesia progresiva orgánica (de-

mencia senil, etc.) conduce irremediablemente a la completa disolución de la memoria. También se ha dicho que la amnesia temporal abarca un período de tiempo más o menos largo (psicosis tóxicas e infecciosas, psicosis histérica). En la epilepsia, p. ej., el acceso convulsivo entraña la aparición de una «laguna», de la que puede escapar el aura; y otro tanto cabe decir de los equivalentes psíquicos epilépticos, del vértigo y de los estados de automatismo mental. Finalmente, merece que dediquemos algunas palabras a una forma de amnesia periódica observada en el histerismo, que se traduce por un estado de **duplicación de la personalidad**, por un «doble espíritu». Recientemente dió a conocer W. P. Prince la historia de Doris Fischer, una mujer con quíntuple personalidad. La primera personalidad de Doris era de carácter ponderado y atractivo; pero, además de esta Doris real, en épocas sucesivas aparecieron otras personalidades subsidiarias de carácter muy distinto: díscola y traviesa una de ellas; inteligente y sumisa, otra; torpe y falta de imaginación la tercera... Y estas diferentes personalidades se substituían caprichosamente, pudiendo decirse que la Doris real no tuvo en muchos años una existencia contínua.

Consiste el hecho en que, al despertar, p. ej., de un sueño patológico, el enfermo ha perdido el conjunto de recuerdos relativos a toda la época de la vida precedente a la aparición de la crisis de hipnosis. En estas condiciones, el enfermo se vé en el caso de un niño que aprende a conocer por vez primera las cosas y las personas que le rodean y que realiza el aprendizaje de su educación intelectual (aprende a leer, a escribir, etc.) Este período dura más o menos tiempo; pero un día, repentinamente, al despertar de un nuevo acceso de sueño, el paciente se encuentra en las mismas condiciones que precedieron al primer ataque, y se ha olvidado por completo de las adquisiciones realizadas en el intervalo de ambos, es decir, «vuelve a vivir su primera personalidad». Consecutivamente a una nueva crisis, el enfermo despierta con los recuerdos adquiridos en el intervalo de los dos primeros ataques, es decir, vuelve a la vigilia con su segunda personalidad, con su segundo espíritu. Las imágenes adquiridas en cada una de las fases se incorporan a la conciencia de la personalidad correspondiente, según se indica en el siguiente esquema:




Al lado de esta forma completa, se distingue una forma incompleta, en la cual una de las fases abarca la totalidad de los estados de conciencia; y la otra, un grupo restringido y aislado por completo, de la siguiente manera:




Dejando a un lado las formas de amnesia parcial ya descritas en páginas anteriores (asimbolia, afasia, etc.), debemos señalar ahora la existencia de perturbaciones amnésicas limitadas a una categoría especial de recuerdos, a los nombres propios o de lugares, a las fechas, etc., etcétera.

La historia de Doris, la de Félida, la de Leonisa y la de otras muchas mujeres que vivieron distintas personalidades en un mismo cuerpo y en la conciencia única e inmutable, constituyen otros tantos documentos probatorios de que lo que da carácter personal a la conciencia son los elementos y los complejos psíquicos que irrumpen en su dominio, pero no la conciencia en sí, que se mantiene homogénea y contínua a través de todas las fluctuaciones y de la discontinuidad de la existencia personal. Al romperse el eslabón que anuda todos los elementos y constelaciones que integran nuestra personalidad y al organi-

zarse otras personalidades subsidiarias, que quizá se desconozcan mutuamente, nos encontraríamos en situación análoga a la de dos caminantes que, desconociéndose y marchando por distintas sendas, les guía, sin embargo, la misma luz que alumbra por igual los caminos que van recorriendo separadamente.

Recapitulado en pocas palabras lo relativo a los diferentes tipos de amnesia, se distinguen generalmente las tres formas siguientes de depresión (hipomnesia) o abolición de la memoria (amnesia):

1. Amnesia de fijación o de conservación.—Para poder hablar de amnesia de fijación precisa admitirse que las huellas sensoriales y quinestésicas son tan poco profundas, que se disipan momentáneamente, o a lo sumo, al cabo de muy poco tiempo. Por lo tanto, no pueden incluirse en este grupo, según ya se ha indicado, aquellos casos calificados como de «deficiente desarrollo de la memoria» y que están relacionados con alteraciones de los órganos y vías sensoriales, o con defectos congénitos de los propios centros de la corteza cerebral. Naturalmente, nosotros no podemos considerar como amnesias puras aquellos estados de la memoria en los que los excitantes periféricos no suscitan, por uno u otro motivo, huellas o imágenes conscientes; pero, por otro lado, también es cierto que las alteraciones de las vías y centros nerviosos pueden ser causa de que las imágenes lleguen tan debilitadas, con tan poco vigor, que, precisamente por esto mismo, no tardan en desaparecer definitivamente del campo de la consciencia. Por estas razones es por lo que convendría quizás calificar estas amnesias como «amnesias de conservación», pues la fijación de las imágenes constituye, desde luego, un hecho necesario en el proceso de la memoria. Claro está que cuanto más hondamente se ha fijado una imagen, tantas más probabilidades habrá de que se conserve indefinidamente en la memoria, y por tanto, podemos decir que existe un estrecho paralelismo entre la intensidad o profundidad de la huella y la persistencia de ésta en la esfera de los recuerdos. Aparecerán trastornos amnésicos de este carácter cuando a causa de una debilitación morbosa de la atención, no puedan fijarse vigorosamente las imágenes (véase después: Patología de la atención), o cuando éstas se fijen débilmente, a causa de la existencia de trastornos sensoriales o de lesiones anatómicas o funcionales de los territorios de la corteza. En ocasiones existen, a la vez que amnesia de conservación, disturbios amnésicos evocativos.

2. Amnesia de evocación o de reproducción.—Se conservan las imágenes mnésicas, pero no pueden ser evocadas. La prueba de que en estas circunstancias se conserva intacto el caudal de los recuerdos, se tiene en el hecho de que en las formas curables, al desaparecer la causa de la amnesia, reaparecen los recuerdos olvidados, en el orden indicado más arriba. Las amnesias retrógradas regresivas de que se habló anteriormente, corresponden a trastornos en el proceso psicofisiológico de la evocación o reproducción de las imágenes. Sóla o asociada a la forma descrita sub 1, se observa esta amnesia evocativa consecutivamente a infecciones e intoxicaciones (tifus abdominal, viruela, sarampión, tabaquismo crónico), a choques morales y a traumas físicos, y además, en las psicosis y psiconeurosis.

3. Amnesia de identificación.—Con el nombre de «fenómeno de lo ya visto» (dèjá vu, de los autores franceses), se designa el siguiente curioso fenómeno, que consiste en creer que todo estado realmente nuevo ha sido experimentado con anterioridad. Una situación nueva de la vida, un paisaje o una persona vistos por vez primera, una conversación o una lectura..., se consideran como hechos recordados, reconocidos, cuando, en rigor, son hechos que ingresan por primera vez en el terreno de la experiencia. («Nada nuevo en la vida»). Los enfermos afectos de esta perturbación creen reconocer todas las nuevas situaciones como situaciones ya vividas, o en otros términos, localizan en el pasado los estados actuales de conciencia.

Puede pensarse, entre otras cosas, que este especial disturbio de la memoria, calificado como **paramnesia**, no es, en el fondo, más que la exageración de un proceso ilusionario bastante corriente en la vida ordinaria. La impresión actual despierta recuerdos dormidos, con los que tiene ciertos elementos comunes, y la identificación del estado actual y del estado pretérito es causa de que se considere aquél como simple repetición de un estado anterior, cuando en realidad es algo nuevo que entra en la conciencia del sujeto. Para explicar el fenómeno de la «falsa memoria» también podría admitirse que, al formarse dos imágenes nerviosas, la que es secundaria en el orden cronológico aparece con tanta intensidad, que deja en segundo plano la imagen primaria, por cuyo motivo el enfermo considera ésta como un recuerdo, y no como la imagen actual.

Por lo que respecta a la exaltación de la memoria, a la **hipermnesia**, es muy poco lo que podemos decir. Se ha observado que algunos degenerados inferiores (imbéciles, idiotas) poseen una memoria muy precisa para una categoría especial de recuerdos (fechas de accidentes, cifras, etc.), lo que contrasta, desde luego, con su estado de pobreza mental, y sobre todo, con el deficiente desarrollo del resto de la memoria. Fuera de estos casos, también se observa un estado de sobreactividad parcial de la memoria en individuos afectos de delirio persecutorio. En cambio, la hipermnesia general, extendida a todos los recuerdos, se presenta coincidiendo con la exaltación general de la inteligencia en la fase inicial de algunas intoxicaciones (opio, haschisch) e infecciones, en la excitación maniaca, en el histerismo y al comienzo de la demencia paralítica. Se ha señalado también el mismo fenómeno en el momento que precede de cerca a la muerte.

## Alteraciones de la voluntad y de la atención

Hemos definido los actos voluntarios como movimientos reaccionales adaptados y previstos. La diferencia entre los procesos reflejos puros y las acciones voluntarias está en que aquéllos siguen inmediatamente (por supuesto, después de un breve período de latencia) a los estímulos periféricos, conservando un aspecto uniforme y sin que se produzca ningún proceso psíquico paralelo; en tanto las reacciones voluntarias son modificadas en su curso por excitaciones intercurrentes y por representaciones mnemónicas que funcionan como excitantes internos o endógenos. Sabemos de antemano como reaccionará la pupila de un individuo normal al iluminar el ojo, pero no podemos prever de qué manera reaccionará una persona a quien herimos en su amor propio. ¿Contestará con una repulsa violenta, o se mostrará indiferente, o nos hará ver una sonrisa despectiva? Esto depende de su especial constitución mental y de los elementos que entren en juego en el breve momento que precede a la reacción. Pero también puede ocurrir que, a pesar de la momentánea impasibilidad del ofendido, la «resolución», la respuesta al insulto, acaezca transcurrido mucho tiempo después de haber recibido la ofensa, después de una deliberación más o menos larga acerca de la mejor manera de responder al estímulo. A pesar de la complejidad de los actos de la vida consciente, el examen imparcial de los hechos nos induce a afirmar que las reacciones voluntarias no son, en último término, más que un conjunto de «reflejos» más o menos complicados acompañados de correlativo psíquico, cuyo período de latencia puede ser extraordinariamente duradero y cuya marcha puede ser modificada por «excitantes internos».

La actividad voluntaria se nos ofrece como un estadio en la evolución progresiva de los procesos nerviosos, cuyo acto elemental está representado por las manifestaciones de naturaleza refleja. Entre los actos reflejos y las acciones conscientes encontramos como nexo las acciones automáticas, de las que tenemos infinitos ejemplos en la vida diaria; pero, aunque parezca paradójico, es lo cierto que la voluntad se nos presenta como un eslabón de paso entre dos formas de automatismo: una, elemental, primitiva; y otra más compleja y mejor adaptada a las exigencias de la vida. Si la actividad voluntaria se presenta como una forma de actividad de categoría superior, como un momento en la evolución progresiva de los seres, es evidente, de otra parte, que los actos primitivamente voluntarios regresan, a fuerza de repetirse, a la categoría de reacciones automáticas adaptadas con exquisita precisión al fin que ha sido previsto. Por lo demás, está al alcance de todos que en la generalidad de las acciones que calificamos como voluntarias, sólo tiene este carácter el impulso inicial, pues la serie de procesos que siguen se desenvuelve automáticamente, y por tanto, con el simple concurso de los mecanismos automático-reflejos.

En otra ocasión hemos hablado de la «fuerza motora de las ideas» (Münsterberg), con cuyo término se quiere indicar que toda idea (y lo mismo, todo estímulo) tiende a exteriorizarse en forma de reacción motora. Si cada excitante o cada idea tienden a despertar un impulso, es lo cierto que, al mismo tiempo, tienden a suscitar otras ideas, con lo cual vienen a sumarse al elemento primero otros elementos ideatorios con sus impulsos característicos. Se deduce de esto que la acción subsiguiente a la excitación o a la idea excitadora primaria estará modificada, desde luego, por las restantes tendencias motoras suscitadas por las representaciones que han entrado en combinación, de tal suerte que la realización del acto es la resultante de todas las tendencias, primarias, secundarias, etc., que han entrado en juego en el proceso mental. Entre la preparación al acto voluntario y la ejecución del mismo hay interpolada una serie de procesos. En primer término, la deliberación o juego de motivos, y posteriormente, la resolución, es decir, la orientación en un sentido de todos los elementos activos, y la inhibición de las tendencias opuestas a la ejecución del acto. En este caso, al ejecutar el acto deseado, la voluntad funciona como «acción»; mas también sabemos por la experiencia cotidiana que no es ésta la única forma de funcionamiento

de la voluntad, pues al lado de la Voluntad-acción debemos colocar la Voluntad-inhibición. La fórmula de ambas modalidades de la actividad voluntaria es ésta: «Yo quiero» y «Yo no quiero».

Con arreglo a la fortaleza de voluntad acostumbramos a distinguir voluntades fuertes y flojas, constituyéndose, por decirlo así, diferentes temperamentos psicológicos con arreglo a la cuantía de la fuerza de voluntad. No creemos necesario definir estos términos. Lo que sí, debe hacerse notar que el adagio «querer es poder» responde a la realidad, dentro de la limitación natural de la esfera voluntaria. Así y todo, ocurre muchas veces que se halla muy cercenada la «eficacia del querer», y esto a pesar del deseo intensamente sentido, cuando surgen otros elementos con sus respectivas fuerzas motoras que tienden a dirigir nuestras acciones; o en otros términos: es posible querer intensamente una cosa y, sin embargo, no poder ajustar la conducta a nuestros deseos. El enfermo que tiene un miembro paralítico y que no puede moverlo a pesar de su voluntad, porque los impulsos nerviosos no se trasmiten a los órganos motores, a causa de lesiones de los nervios o de las vías de proyección motriz, se diferencia del histérico paralítico en que éste no sabe o no puede querer a pesar del sentimiento volicional que experimenta. Hablando en términos rigurosos, el «yo quiero» es un estado de conciencia completamente ineficaz desde el punto de vista ejecutivo, un estado superpuesto a las tendencias motoras suscitadas por los estímulos exteriores e interiores y determinado por ellas, pero que no tiene ninguna eficacia en la realización del acto.

Bastan estas prenociones para hacerse cargo de lo que se va a decir acerca de la voluntad morbosa.

El retardo de desarrollo de la voluntad conduce a una especie de infantilismo psicológico que se traduce por el predominio de los estados emotivos y por la falta de decisión, es decir, por la indecisión, en el momento del tránsito a la ejecución del acto. A causa de la débil o nula capacidad inhibitoria de la voluntad sobre los estados sentimentales, el sujeto presenta carácter tímido y vergonzoso, o triste y preocupado, o en fin, taciturno y susceptible; pero, andando el tiempo, y a partir del instante en que la voluntad alcanza su desarrollo normal, lo que ocurre en una época tardía en relación con el desarrollo volicional de la mayoría de los hombres, se atenúa secundariamente el tono sentimental exagerado y regresa paralelamente ese estado que designamos con el título de indecisión morbosa. El carácter irresoluto, indeciso, traduce por lo pronto un defecto del poder personal; y otro tanto cabe decir del carácter caprichoso, que forma el fondo temperamental histérico, y que es la expresión de una forma elemental de voluntad en la que está retraído en grado sumo el proceso de deliberación. Todas estas perturbaciones se designan como debilidad de la voluntad.

Desde el punto de vista del mecanismo de los disturbios de la actividad voluntaria, se distinguen dos formas de **abulia**. En una primera categoría se estudian aquellos casos en los que las tendencias motoras despertadas por estímulos endógenos o exógenos se manifiestan obligatoriamente, sin que se suscite al mismo tiempo el estado de conciencia volicional, de tal suerte que los impulsos motores descargan a través de los centros y vías nerviosos como si se tratase de un reflejo más o menos complicado, cuyo punto inicial no surge en la consciencia como idea o representación, sino que permanece como simple «imagen nerviosa» en los centros corticales. Los impulsos que obedecen a este mecanismo reflejo cortical puro corresponden a la forma más elemental de **impulsiones** morbosas, con

cuyo término queremos indicar la tendencia imperiosa, muchas veces irresistible, a la ejecución de un acto. Un tipo más complicado de estas tendencias de carácter patológico, está representado por las impulsiones psicomotoras e intelectuales. Aquí se intercala, entre el estímulo y el acto, un estado de conciencia formado generalmente por complejos emotivos e ideatorios; pero el poder represor, coercitivo, de la voluntad es tan débil, que el fenómeno motor sigue al estímulo, a pesar de la oposición de la voluntad y en contra del modo de ser y de pensar del individuo. De todas suertes, si consideramos como abúlico al que «quiere y no puede ejecutar un acto», a causa de la debilidad de los impulsos voluntarios, también debemos considerar como enfermo de la voluntad al que «no quiere y, sin embargo, no puede dejar de ejecutarlo». En esta última categoría de abúlicos, el conflicto que se suscita entre la tendencia a la acción y las tendencias coercitivas o inhibitorias opuestas, es causa de un especial estado de angustia, que desaparece o se alivia consecutivamente a la ejecución del acto.

La fórmula: «quiero, pero no puedo», corresponde a la segunda categoría de las formas de abulia. Al paso que en las formas anteriores la tendencia motora se impone fuera de todo estado de consciencia, a pesar del ejercicio de los mecanismos inhibitorios (debilitados), en el caso que ahora estudiamos aparece la abulia como efecto de la escasa fortaleza de los impulsos, o bien como resultado de la intervención de enérgicos factores coercitivos que neutralizan la tendencia a la ejecución del acto. La aparición de estos factores inhibitorios es precisamente la causa de una perturbación parabúlica especial que se designa con el nombre de **negativismo**, observada con frecuencia y de manera especialmente intensa en la forma catatónica de la demencia precoz. Consiste el fenómeno en que la reacción voluntaria que tiende a producirse es inhibida por la aparición de tendencias contrarias y, en casos más acentuados, reemplazada por un efecto motor inverso, es decir, por la fuerza motora de una idea contraria que surge secundariamente (Weygandt); así, cuando se ordena al enfermo que abra la boca, que se persigne, que ande, que se desabotone el chaleco, etc., la excitación, o no va seguida del efecto motor solicitado (negativismo pasivo), o bien se produce una reacción de carácter opuesto (el enfermo apretará fuertemente los labios si se le invita a abrir la boca, o cerrará la mano si se le ordena que la abra: negativismo activo). Kræpelin ha insistido sobre lo que él llama bloqueo de la voluntad en la demencia precoz, que consiste en que el individuo termina por ejecutar la orden al cabo de un instante, tan pronto se disipan las tendencias inhibitorias, negativistas, que surgen momentáneamente.

Afín del negativismo, es la respuesta verbal de los enfermos afectos de síndrome de Ganser, en el cual, aparte los trastornos en la esfera de la memoria y de la conciencia, se descubren alteraciones mentales de carácter histérico. Por ejemplo, a la pregunta: «¿Cuántos años tiene Vd?», la respuesta es ésta: «Ayer fuí al teatro». No hay, por tanto, congruencia entre la pregunta y la respuesta. Otras veces la respuesta es congruente, pero absurda, como cuando el enfermo, al contestar a la pregunta sobre su edad, dice tener doscientos años. Finalmente,

en otras ocasiones, el paciente responde a la cuestión planteada con un «no entiendo la pregunta», o con otra contrapregunta: «¿Qué a dónde fuí ayer?»

El negativismo se circunscribe a veces a ciertas reacciones; pero, de todos modos, debe señalarse que la «oposición» no sólo se limita a las órdenes dadas por las personas que rodean al enfermo, sino que también puede extenderse a los propios deseos (*hétero-y autonegativismo*, respectivamente); así, al tratar el enfermo de comer, de vestirse, etc., es víctima de la misma tendencia inhibitoria o contraria de que se habló más arriba.

Para explicar el negativismo cabe pensar en una de estas eventualidades: o que la idea del acto que se trata de ejecutar despierta una idea contraria con su tendencia motora específica opuesta (Weygandt); o que funcionan malamente o no funcionan ya los mecanismos inhibitorios de las tendencias antagonistas que surgen en la realización de todo movimiento (Pick). Esta última explicación está de acuerdo con lo que sabemos acerca de la inervación motora. Sherrington ha visto, en efecto, que en la ejecución de los movimientos coordinados no sólo hay que tener en cuenta los impulsos motores encauzados hacia los músculos que han de contraerse, sino, además, la relajación de los músculos antagonistas. Estudiando los movimientos voluntarios de los músculos oculares y el efecto motor consecutivo a excitaciones eléctricas de la corteza, ha visto que la contracción de uno de los rectos es simultánea del relajamiento del músculo antagonista, lo cual quiere decir que el mismo territorio cortical que produce la contracción de los músculos al dirigir la mirada a la derecha, p. ej., determina relajación, inhibición, de los que mueven el bulbo en dirección contraria, hacia la izquierda. De acuerdo con esto, podemos pensar que, en el negativismo, la representación motora del acto que se trata de ejecutar no va acompañada del efecto inhibidor sobre las tendencias antagonistas, las que actúan, por tanto, neutralizando o sobreponiéndose a los impulsos motores originarios.

Se consideran también como trastornos de la actividad voluntaria los *gestos y actitudes estereotipados*, las **estereotipias**, por más que en muchos casos parece tratarse más bien de manifestaciones de carácter exclusivamente automático. Los enfermos permanecen horas, días y hasta meses enteros guardando la misma actitud general o parcial, o repitiendo invariablemente el mismo gesto, el mismo movimiento. La **perseveración** y la **ecolalia** no representan más que formas particulares de estereotipia.

Afín de la ecolalia es la *imitación*, por parte del enfermo, de los gestos y de los movimientos que adoptan y realizan las personas que les rodean (*ecomimia*).

En el cuadro siguiente están incluídos los disturbios de la voluntad, con arreglo al plan expuesto en líneas precedentes:

A. *Voluntad impulsiva.*
   1. Por predominio de las tendencias automáticas. Impulsión motriz.
   2. Por defecto de los mecanismos inhibidores voluntarios. Impulsiones psicomotoras; impulsiones intelectuales, psíquicas. Defecto de la voluntad como poder inhibidor: «No quiero, pero no puedo dejar de hacer».

B. *Voluntad obstruccionada.* «Quiero, pero no puedo».
   1. Por debilidad o falta de impulso.
   2. Por exceso de inhibición.

La insuficiencia de la voluntad constituye un síntoma común a diferentes procesos psiconeurósicos (psicastenia, histeria), psicóticos (melancolía, confusión mental) y demenciales. El carácter veleidoso, excesivamente movible, de las histéricas, que las hace ser inconstantes en sus deseos, mudables en sus ideas y versátiles en sus afectos, depende más que nada de su voluntad defectuosa. «Todas las diversas modalidades de su estado mental pueden reasumirse en estas pa-

labras: las histéricas no saben, no pueden, no quieren querer» (Huchard). El estudio de las parálisis histéricas —calificadas como funcionales, y designadas también con el nombre de parálisis de origen psíquico— es, sin disputa, el más adecuado para discurrir acerca del mecanismo psicofisiológico de los trastornos de la actividad motora voluntaria. En las líneas que siguen prescindiremos en absoluto de la exposición de los diferentes tipos y de los caracteres de las parálisis histéricas, acerca de cuyo asunto se darán algunos pormenores en el segundo volumen de esta obra, y nos ocuparemos solamente del mecanismo de estas parálisis.

Si los impulsos nerviosos que se desarrollan en ciertas zonas de la corteza cerebral (lóbulo frontal?) y que acompañan al estado de conciencia que constituye el «yo quiero», no pueden llegar a los campos motores corticales que deben entrar en actividad durante la ejecución del movimiento, entonces se produce una forma especial de parálisis voluntaria que podemos calificar, por analogía con lo que ocurre en otros estados de que ya hablamos, como parálisis transcortical. Admitiendo que la parálisis obedezca a este mecanismo, resulta que las tendencias motoras no pueden resolverse en acción precisamente porque los impulsos se encuentran bloqueados y no pueden llegar a los centros motores de la corteza. Puede admitirse también que no teniendo el estado de conciencia volicional, el «yo quiero», ninguna eficacia en la ejecución de los actos motores, las parálisis psíquicas dependen de un desarrollo muy deficiente de las tendencias motoras de las sensaciones y de las ideas, con lo cual se establece, por decirlo así, un estado de disociación entre el efecto motor y el efecto de conciencia. La interpretación del mecanismo de estas parálisis varía, naturalmente, según el juicio que se tenga acerca del proceso psicofisiológico de la actividad voluntaria. Las dos explicaciones anteriores son útiles, desde luego, para hacerse cargo del posible mecanismo de ciertas perturbaciones motoras histéricas; pero no estamos seguros, ni mucho menos, de que las cosas ocurran en la forma indicada. Cuando el enfermo quiere mover su miembro paralítico, ¿quiere realmente? Él dice querer, en efecto; pero podemos suponer que por el hecho de creerse paralítico no puede ya querer ejecutar el movimiento, de tal suerte que el enfermo experimenta la ilusión de que quiere movilizar el miembro o miembros afectos cuando, en rigor, está incapacitado para querer. Empleando una fórmula breve, podríamos decir que en estos enfermos está anulada la «voluntad de querer», o, según la expresión de Mœbius, que la representación del «no poder» es causa de que los enfermos no puedan mover realmente sus miembros.

La ejecución de actos impulsivos presupone la anulación o el debilitamiento de la voluntad como poder inhibidor. Los enfermos —epilépticos, histéricos, degenerados inferiores, dementes, sujetos afectos de psicosis tóxicas e infecciosas— tienen o no conciencia del acto realizado. Sin embargo, aun cuando por comodidad en la exposición no se distingan las impulsiones propiamente dichas de otros estados en apariencia similares, es lo cierto que, desde el punto de vista psicológico, deben separarse las impulsiones relacionadas con

el deficiente poder inhibidor de la voluntad, de los actos ejecutados con arreglo a una dirección querida, siendo esta dirección impresa por perturbaciones en el mecanismo del juicio, de la ideación o de la esfera sensorial. La diferencia se comprende comparando lo que pasa al alucinado místico que busca a las personas que juzga impías y que atenta contra ellas obedeciendo a un mandato divino, con el enfermo que experimenta una tendencia invencible a matar a una persona, que lucha contra esta tendencia y que, en algunos casos, sintiendo que la voluntad le abandona, reclama él mismo que impidan la ejecución del acto delictivo, de cuya significación tiene plena conciencia.

Las impulsiones pueden manifestarse en cualesquiera de las esferas de la actividad. Se trata de impulsiones al homicidio o al suicidio, de impulsiones al robo o al incendio, de fenómenos impulsivos que conducen a la realización de actos sexuales anormales y perversos, de fugas impulsivas, etc. En el noctambulismo y en el automatismo ambulatorio, los actos, a veces muy complicados y aparentemente espontáneos, se desarrollan sin intervención de la voluntad, maquinalmente, como los movimientos de un autómata. En el momento de despertar, el noctámbulo, y lo mismo el histérico que ha tenido una crisis de sonambulismo, no recuerdan nada de lo que han ejecutado; pero, por oposición a lo que ocurre en la fuga de los epilépticos, que deja en pos de sí una amnesia completa, en el automatismo ambulatorio histérico es posible despertar el recuerdo de la fuga durante el estado de hipnosis, reapareciendo la amnesia al despertar del sueño hipnótico. Por lo tanto, debemos admitir que la fuga epiléptica está determinada por la aparición de simples «imágenes nerviosas» no acompañadas de correlativo psíquico; y que las crísis de automatismo ambulatorio histérico no hacen más que traducir la actividad subconsciente de la psique, o en otros términos, que representan la objetivación de las tendencias motoras de los complejos que yacen en el campo de la subconsciencia. Esto es precisamente lo que nos hace pensar que las acciones se sucederían en la vida con la misma precisión y con idéntica orientación general aunque no fuesen acompañadas de procesos psíquicos paralelos, es decir, aun cuando no tuviésemos conciencia de los móviles que las determinan y del fin a que nos conducen.

En el lenguaje ordinario decimos que nuestra voluntad es en ocasiones lo bastante fuerte para inhibir las tendencias impulsivas que nos acometen súbitamente, p. ej., cuando contenemos el impulso a responder con un acto de violencia a una ofensa que se nos ha inferido; mas, ¿cómo reaccionaríamos si la fortaleza de nuestra voluntad no fuese lo bastante intensa para contrarrestar la primera tendencia impulsiva? Queremos decir con esto que además de las impulsiones automáticas puras, que no dejan rastro alguno en la conciencia, o que dejan a lo sumo en ella una ligerísima huella, como ocurre a veces en el sonambulismo histérico, existe también un tipo de impulsión consciente relacionada con un estado de impotencia de la actividad inhibidora de la voluntad. Sin motivo aparente, o al contrario, por motivos apreciables, pero fútiles, el enfermo se siente

impulsado a huir, a emprender un viaje, etc.; pero antes, y lo mismo durante el acto impulsivo, tiene conciencia de él y conserva el recuerdo vívido de lo que ha hecho. Si se le pregunta por qué ha realizado tal viaje, responderá: «He sentido el deseo imperioso de hacerlo, pero no me ha guiado finalidad alguna, como no fuera la satisfacción de un deseo tan vano como irresistible». O bien: «Un motivo fútil hizo nacer en mí el deseo de huir; he luchado contra él, porque a nada conducía realmente el viaje, pero el deseo fué más fuerte que la voluntad, y ésta terminó por rendirse».

Se distingue, entre otras formas de la atención, una atención sensorial involuntaria, que se manifiesta por la acomodación refleja de los órganos receptores a los estímulos periféricos; y una atención interna, intelectual, voluntaria, que consideramos como una modalidad de la voluntad, como «voluntad intelectual» (Th. Ribot). El ejercicio de la atención se traduce subjetivamente por una especial sensación de tensión, comparable a la que experimentamos esforzándonos en ver un objeto mal iluminado (Höffding), y por una sensación de peso o constricción en el cráneo (Fechner); y objetivamente, por un estado de tensión de la musculatura y por la adopción de actitudes especiales, que calificamos genéricamente como «actitud atenta». En el proceso de la atención voluntaria interna, la orientación de la actividad psíquica hacia el grupo de ideas que se quiere fijar vivamente en la conciencia, no sólo presupone la concentración de la atención sobre las imágenes que le interesan, sino la inhibición simultánea de los elementos que queremos relegar momentáneamente de la esfera atentiva, y además, de todos los mecanismos sensoriales acomodativos, esto último con el objeto de ocluir las vías para todas las impresiones perturbadoras.

Todo el mundo puede hacerse cargo de la distancia que hay entre un intenso esfuerzo de atención encauzado hacia un estímulo externo o interno, y ese estado de vaga laxitud a que a veces nos abandonamos y en el que la conciencia parece como vacía de todo contenido, estado al que W. James dió el nombre de «atención dispersa». En las líneas que siguen estudiaremos sucintamente las alteraciones de la atención de carácter morboso.

El menoscabo de la actividad atentiva, y su grado más acentuado, la **aprosexia**, reconocen diferentes mecanismos psicopatogénicos. En primer lugar, se describe un estado aproséxico relacionado con la incapacidad de orientar la atención en una dirección determinada (idiotas, dementes, psicasténicos, histéricos), y además, una aprosexia o pseudoaprosexia dependiente de que, estando la atención del sujeto concentrada permanentemente en un solo orden de ideas, no puede desviarla en ningún otro sentido, resultando, por lo tanto, incapaz de movilizar su actividad atentiva en otra dirección que no sea la señalada por sus ideas obsesionantes, delirantes o prevalentes. Este estado es comparable en cierto modo al que experimentamos cuando perseguimos con insistencia la resolución de un problema que nos preocupa y sobre cuyos elementos está constantemente enfocada la atención, de tal suerte que ésta, atraída por el asunto que nos interesa, no puede ser encauzada por ningún otro camino. Sin embargo, no son estas las únicas formas de aprosexia que pueden observarse. Ya se ha dicho que el proceso de fijación de la atención supone la exclusión de tendencias inhibitorias y perturbadoras, representadas, sobre todo, por estados de conciencia que pueden surgir en el momento de dirigir la actividad atentiva en determinado sentido. Es natural que en todas aquellas circunstancias en que el campo de la atención no pueda restringirse al contenido deseado,

en todas las circunstancias en que penetran en él elementos perturbadores extraños, es decir, ideas y sentimientos que no concuerdan con el contenido del campo que se desea fijar, se desarrollará un estado de incapacidad atentiva, impropiamente designado como movilidad de la atención. Esto es lo que ocurre en los estados de excitación intelectual, sobre todo, en la excitación maniaca y en los estados de sobreactividad determinados por el alcohol y por el opio.

Aparte de los estados patológicos enumerados anteriormente, se observa menoscabo del poder fijador de la atención en las lesiones del lóbulo frontal y, con gran frecuencia, en los niños afectos de vegetaciones adenoideas y de catarro crónico de las fosas nasales.

---

## Patología de las emociones

Según la teoría periférica de las emociones (James, Lange, Sergi), la emoción no representa primitivamente más que la conciencia de las modificaciones orgánicas reflejas despertadas por los estímulos emocionales. A la vista de un peligro tenemos miedo y palidecemos; pero, según los partidarios de la doctrina periférica (Lange), el orden en que se suceden cronológicamente las cosas, es éste: 1. Visión del peligro (estímulo).—2. Vasoconstricción (palidez).—3. Emoción, es decir, estado de conciencia emocional despertado por el angostamiento de los vasos. Sirviéndonos de otro lenguaje, diríamos que el miedo no nos hace palidecer, sino que la palidez determinada por vía refleja es causa de que sintamos miedo. Sin embargo, en la génesis de la emoción intervienen, aparte las modificaciones vasculares, un conjunto de fenómenos reflejos cuyo término se encuentra en todos los órganos regidos por los centros situados en el bulbo (Sergi), y además, los efectos orgánicos, los impulsos motores, vasomotores, etc., despertados por los razonamientos y las ideas que surgen en el momento del peligro, ideas y procesos mentales que funcionan como estímulos internos (James). Los partidarios de la teoría sensorial de la emoción sostienen que el estado emotivo surge secundariamente como expresión consciente de todas las modificaciones reflejas y de todas las tendencias centrífugas ligadas a la situación mental despertada por el excitante, de tal suerte que podríamos decir que en tanto la sensación es un estado de conciencia despertado por estímulos externos de cierta intensidad, la emoción representa un estado de conciencia suscitado por excitaciones corporales periféricas, por excitaciones internas, cuyo punto de partida se encuentra en los músculos, en los vasos y en el sistema visceral del cuerpo. Así, cuando estamos frente a un peligro, el miedo que nos acomete es un estado emocional suscitado por todas las mutaciones orgánicas (temblor, palidez, movimientos viscerales) que se desarrollan reflejamente bajo la acción del estímulo, p. ej., ante la vista de un malvado que avanza hacia nosotros con ánimo de agredirnos. Por otra parte, basta adoptar voluntariamente la expresión de la tristeza o de la alegría, para que al cabo de un instante se modifique nuestro estado emocional en el sentido correspondiente.

La doctrina sensorial de las emociones ha sido criticada por diferentes investigadores (Stumpf, Baldwin, Sollier, etc.) Desde el punto de vista psicológico, puede hacérsele el reparo de que los estímulos no son causa de emociones sino en tanto nos representamos el efecto del objeto o del acto que produce la emoción. El cañón de una pistola cargada apuntando a un niño o a un salvaje que no tienen la menor noción del arma ni de sus efectos, no producirá en ellos el menor

sentimiento, al paso que nosotros nos sentiremos presa de temor. Según esto, un objeto no nos asusta por sí mismo, sino por lo que representa en el orden de la experiencia o del conocimiento. Naturalmente, el argumento que se desprende de la consideración de este hecho puede ser fácilmente salvado admitiendo que la imagen sensorial del objeto suscita una serie de representaciones y de ideas cuyas tendencias poseen un efecto orgánico en cierto modo específico, y que la emoción de miedo no es más que el sentimiento de las mutaciones orgánicas sobrevenidas en estas circunstancias. La fórmula del desarrollo del estado emocional sería entonces ésta: 1. Sensación.—2. Representación del efecto e ideas asociadas.—3. Mutaciones orgánicas, es decir, procesos fisiológicos despertados por el factor 2.—4. Emoción.

A la teoría sensorial de las emociones se han puesto otros reparos. En primer término, que en los animales descerebrados pueden producirse las manifestaciones periféricas de la emoción (emoción física), sin que se suscite naturalmente ningún estado emocional (emoción psíquica; Bechterew); y además, también se ha señalado la posibilidad de obtener expresiones emotivas en los animales excitando ciertos territorios de la corteza cerebral (Horsley, Ferrier). Sin embargo, estos hechos nada prueban en contra de la génesis periférica de las emociones, pues lo único que se deduce de ellos es que en la corteza del cerebro existen centros reflejos superiores para la expresión emocional, y, de otra parte, que la extirpación de los centros encefálicos hace imposible todo proceso de conscientización de las mutaciones orgánicas reflejas emocionales. Tampoco se puede conceder gran valor a argumentos basados en observaciones fisiológicas y patológicas. Los animales cuya médula cervical y cuyos pneumogástricos han sido seccionados, responden a ciertos estímulos con una mímica expresiva de estados emocionales, y esto a pesar de que con la sección de la médula y de los vasos se ha excluído una serie nutrida de reacciones reflejas (Sherrington). Si en estas circunstancias el animal se emociona, como parece demostrarlo la expresión de los ojos y los movimientos de los músculos de la cabeza, única parte del cuerpo que se conserva sensible, ¿hasta qué punto se emociona? Porque debemos admitir forzosamente que la intensidad de la emoción debe de guardar cierto paralelismo con la extensión de las reacciones despertadas por el estímulo, y esto no es posible averiguarlo por vía experimental. En este sentido tendrían mucho más valor demostrativo las observaciones realizadas en hombres que estuviesen privados de sensibilidad en una gran extensión del cuerpo, caso que se da en todas aquellas circunstancias en que, a causa de accidentes traumáticos o de lesiones tumorales, se encuentra destruída la médula cervical inmediatamente por debajo del bulbo. Todavía no se ha estudiado con todo el rigor deseable lo que ocurre en casos de esta índole, en los que se encuentra anulada gran parte de las reacciones periféricas que constituyen la base fisiológica de la emoción. De acuerdo con lo que sostiene la teoría sensorial, los individuos deberían experimentar en estas circunstancias emociones menos intensas que si se encontrasen en condiciones normales, es decir, con la sensibilidad interna y externa totalmente indemnes; pero, desgraciadamente, carecemos a este respecto de documentos de valor, y por tanto, no es posible fundar sobre datos incompletos y poco vigorosos una prueba decisiva acerca del valor de la sensibilidad interna general como base fisiológica de las emociones. Sin embargo, no sería imposible que los enfermos experimentasen o creyesen experimentar en estas circunstancias estados de conciencia emocionales igualmente intensos que en condiciones de completa sanidad; pero, así y todo, esto no diría nada en contra de la doctrina periférica de las emociones, en tanto no contásemos con una medida segura de la intensidad de las mismas, y en tanto no se demostrase que no son suficientes las reacciones motoras, vasomotoras y nutritivas de la cabeza para despertar estados emotivos.

Modernamente se han establecido ciertas relaciones entre la vida afectiva y el funcionamiento de las glándulas vasculares-sanguíneas. Desde luego, es un hecho conocido de antiguo que los sujetos hipertiroideos son de reacciones vivaces, muy emocionables, al paso que los individuos afectos de hipotiroidismo son de carácter tórpido y poco emotivos. Münzer pretende que la vida afectiva está condicionada en gran escala por las secreciones internas del tiroides y del lóbulo posterior de la hipófisis, y Cannon, por su parte, ha demostrado que en los animales coléricos o aterrorizados, las glándulas suprarrenales vierten en la sangre

mayor cantidad de adrenalina. Marañón ha descrito con el título de reacción emotiva a la adrenalina, el hecho de que los individuos constitucionalmente emotivos reaccionan a la inyección de adrenalina con un estado de verdadera emoción psíquica. El autor hace observar que el conjunto de las reacciones somáticas producidas por la adrenalina se aproxima mucho al estado característico de las emociones, particularmente de las emociones deprimentes de miedo y de tristeza. Al paso que en ciertos sujetos aparecen solamente las conocidas reacciones farmacológicas, sin que se produzca correlativo psíquico alguno (reacción de primer grado), en individuos especialmente sensibles las causas afectivas habituales provocan la emoción con mucha mayor facilidad cuando están bajo la acción de la adrenalina (r. de segundo grado). Hasta puede ocurrir que se despierte un estado de verdadera emoción psíquica, con llanto, congoja, tristeza, etc., en individuos particularmente emotivos (r. de tercer grado). Las reacciones emotivas más intensas se observan en diferentes neurosis, sobre todo, en las neurosis emotivas, en el hipertiroidismo y en las mujeres durante la época del climaterio.

Debemos admitir que las emociones pueden desarrollarse con entera independencia de los cambios fisiológicos que las acompañan habitualmente. En apoyo de esto habla el hecho, ya señalado, de que los animales con la médula cervical y los vagos seccionados, respondan con reacciones mímicas emotivas a los estímulos emocionales (Sherrington). Estos resultados deponen también en contra de la llamada teoría endocrina de las emociones. De otra parte, Kieley ha observado que en los psicasténicos no desaparece la emoción patológica de miedo cuando se les propinan repetidas inyecciones de apocodeina.

Las **crísis espasmódicas de llanto y de risa** se observan a título de fenómeno irritativo en algunos casos de lesiones del sistema nervioso, principalmente en las lesiones de los núcleos grises centrales. Estas crísis sobrevienen al parecer espontáneamente, o bien en virtud de causas insignificantes, o a consecuencia de esfuerzos musculares; pero, en todo caso, sin que sean provocadas por emociones ni por ideas que despierten estados emocionales. Según la teoría fisiológica de las emociones, estas crísis espasmódicas de llanto o de risa deberían ir acompañadas del correspondiente estado de conciencia emocional, y, sin embargo, nada de esto parece ocurrir, lo que depone en contra del principio según el cual la expresión emotiva es la base física de la propia emoción. Si el paroxismo de risa o de llanto no es despertado por ningún estímulo adecuado (y sí sólo por estímulos orgánicos que irritan la vía refleja o el centro de los movimientos emocionales mímicos), y esto parece seguro, no sabemos, en cambio, con certeza si durante la crisis, y como consecuencia de ella, surge el correspondiente tono afectivo, conforme hace suponer la teoría. Esta cuestión no ha sido suficientemente estudiada. En un enfermo que tuve ocasión de ver recientemente, las crísis de risa espasmódica no iban acompañadas de sentimiento de bienestar o de alegría, sino de un sentimiento de «ironía y de tristeza», según expresión del enfermo. En cambio, las crísis de llanto coincidían con sentimientos de angustia y de tristeza.

En este mismo volumen se habló del «sentimiento de salud» y del sentimiento de enfermedad, cuestiones sobre las que no vamos a insistir. En las páginas siguientes nos ocuparemos principalmente de los sentimientos patológicos de alegría y de tristeza, de los estados de angustia y de la interpretación de las crísis de histeria, consideradas como reacciones emocionales, y finalmente, de los disturbios conocidos con el nombre de obsesiones.

La llamada **constitución emotiva** (Dupré) se caracteriza, no sólo por la existencia de signos psíquicos accesionales, contínuos o remitentes (irritabilidad, enervamiento, trastornos psico-sexuales, estados obsesivos, fobias, etc.), sino, además, por un complejo de síntomas funcionales relacionados con alteraciones inervatorias en la esfera del sistema vegetativo neural. Entre estos síntomas figuran: aumento permanente o accesional de la frecuencia del pulso; labilidad de la acción cardíaca y fenómenos vasomotores por parte de la piel; sensación de calor o de enfriamiento local, sobre todo a nivel de las extremidades; instabilidad de las funciones glandulares; trastornos víscero-motores, consistentes en calambres y espasmos locales, o por

el contrario, en estados atónicos de la musculatura lisa del esófago, estómago, intestino, etc. Aparte esto, se descubren también síntomas relacionados con alteraciones de la inervación cerebro-espinal, especialmente temblor, hiper-reflexia e hiperestesia sensitivo-sensorial.

Las emociones morbosas son reductibles a los dos tipos fundamentales siguientes: emociones depresivas y emociones exaltativas. El dolor y la tristeza, y su reverso, el placer y la alegría, constituyen las formas emotivas elementales, de las que nos ocuparemos concisamente en las líneas que siguen.

En la locura circular maniaco-depresiva figuran la tristeza y la alegría como fenómenos esenciales, figurando, en cambio, como simples estados accidentales, episódicos, en el curso de otras enfermedades funcionales y orgánicas del cerebro (histeria, demencia senil, parálisis general, etc.) Los estados depresivos del espíritu, y, naturalmente, la expresión objetiva de los mismos, constituyen el fondo de la melancolía o lipemanía. El enfermo ofrece un aspecto abatido (actitud de abatimiento), permanece inmóvil y experimenta un sentimiento de laxitud, de total abandono, que le hace indiferente a todo lo que ocurre a su alrededor, como si estuviese aislado del resto del mundo. La impresión que causa el enfermo es fundamentalmente la que nos causaría la contemplación de una persona que acabase de sufrir un choque moral rudo y que se encontrase sumida en ese estado tan conocido de resignación y de abandono que sucede a las desgracias irreparables. Coincidiendo con este fondo sentimental depresivo, puede comprobarse un estado de pereza mental, que se traduce por el escaso vigor y por la lentitud extraordinaria de los procesos espirituales; pero, de todas suertes—y aparte la paresia de los mecanismos asociativos y evocativos, de la voluntad y de la percepción, y aparte el decaimiento del instinto de conservación—, se comprueba además la existencia de perturbaciones fisiológicas, tales como respiración superficial y acelerada (o, por el contrario, lenta), pulso raro y blando, disminución de las secreciones, tendencia a la hipotermia, trastornos vasomotores, debilitamiento de la sensibilidad, resolución muscular, etc. El enfermo se queja ordinariamente de su indiferencia afectiva, de su anestesia moral; pero, en otros casos, precisamente en aquellos que calificamos como melancolía activa, por oposición a la tristeza pasiva que acabamos de describir, el paciente experimenta un dolor moral más o menos vivo y oscilante, que puede disiparse en ciertos momentos, pero que constituye el carácter esencial de esta forma de tristeza morbosa. Sobre el sentimiento de impotencia y de inercia psíquicas que constituye el elemento fundamental, se levanta un sentimiento de dolor moral intenso que domina la consciencia y que absorbe, por decirlo así, toda la personalidad. Este estado, que se ha calificado como una forma de «anestesia dolorosa psíquica» —porque, en medio de su impotencia afectiva, se levanta un sentimiento de vivo dolor mental—, se traduce por lamentaciones, por crisis de llanto y, de ordinario, por la confesión de que toda nueva sensación que se experimenta despierta y aviva el estado morboso, el dolor del alma torturada. A veces afirman que su tortura mental no cederá jamás, ni aún

después de la muerte, y que todos los dolores van a repercutir en su alma enferma.

La excitación mental dolorosa es causa de que los enfermos vean en todos los sucesos motivos de sufrimiento, de tal suerte que aún cuando la actividad de la mente resulte estrecha y perezosa, los enfermos son víctimas de un trabajo mental activo contraído a la esfera de su disposición algocéntrica. El dolor se inicia por una sensación penosa del «sentimiento de la vida», y, poco a poco, se organiza y se transforma en una sensación de dolor espiritual penetrante que arranca lamentaciones y que hace la existencia dolorosa. Cuando el dolor mental se disipa, entonces queda como fondo el sentimiento de impotencia y resignación que caracteriza la forma de melancolía pasiva; pero, al encenderse de nuevo la sensación de dolor, el enfermo experimenta otra vez el suplicio del Dolor que todo lo inunda. En los versos siguientes de Maurice Rollinat, el poeta neurasténico, puede verse un caso de esta índole:

*Oui! Dans le grondement formidable des nues*
*mon âme entend parfois l' infini sangloter.*
*Mon âme! Où vont s' unir et repercuter*
*tous les frissons épars des douleurs inconnues!....*

(De *Les Plaintes*).

Sí! En el sordo ruido formidable de las nubes—mi alma escucha a veces el infinito sollozar—Mi alma! Donde van a unirse y a repercutir—todos los escalofríos dispersos de los dolores inconocidos.

El punto de partida de estos trastornos debe buscarse en perturbaciones de la sensibilidad interna. El problema de la génesis de las emociones llamadas fisiológicas vuelve a plantearse en este momento, con motivo de la interpretación patogénica de los sentimientos de carácter morboso. Si aceptamos la teoría sensorial de las emociones expuesta anteriormente, nos vemos en la precisión de admitir que los estados depresivos del sentimiento no son más que la expresión psíquica, consciente, de disturbios primarios de las reacciones motoras, vasomotoras y viscerales que constituyen la base fisiológica de la emoción; o bien, de alteraciones primitivas de las vías sensitivas que conducen normalmente al cerebro las excitaciones provocadas por aquellas reacciones. Naturalmente, cabe también la suposición de que las fuentes del dolor moral sean las modificaciones orgánicas que sobrevienen a consecuencia de representaciones mentales de carácter depresivo (ideas de culpabilidad, de remordimiento, etc.) Sin embargo, en contra de que sean realmente estas representaciones la causa del dolor mental profundo y penetrante de los enfermos, depone el hecho de que a veces exista el componente doloroso activo sin que le acompañe ningún fenómeno delirante de naturaleza depresiva. Parece, pues, que lo primario es el elemento doloroso, el dolor mental, y que el delirio es un fenómeno derivado que se presenta a título de reacción asociada, y que, en virtud de un círculo vicioso, despierta y aviva más todavía el tono sentimental impreciso primario. Estas ideas delirantes secundarias —ideas de incapacidad, de ruina, de auto-acusación, ideas de remordimiento, etc.—, estas representaciones penosas que surgen muchas veces en la melancolía activa, deben de considerarse como efecto del dolor moral, y no como causa de éste. Por lo que respecta al delirio de negación —tan frecuente en los estados de melancolía ansiosa, y que se traduce porque los enfermos afirman estar desprovistos de

algún órgano (corazón, estómago, etc.) o de la totalidad del cuerpo—, se considera como resultado de la existencia de trastornos más o menos extensos del sentido general corpóreo, del sentido cenestésico.

El estado angustioso, la **angustia**, constituye un síntoma característico de ciertas formas de neurosis y psicosis, de la neurosis angustiosa, de la forma angustiosa de la histeria y de la melancolía ansiosa. Para Hartenberg, que considera la angustia como resultado del agotamiento del sistema nervioso simpático, habría que distinguir una forma de angustia caracterizada simplemente por un sentimiento de inquietud difusa, indefinible; y además, un tipo de angustia consistente en un complejo estado emotivo acompañado de síntomas físicos, tales como opresión precordial y torácica, disturbios respiratorios y cardíacos, etc. Hecker ya había hecho observar que durante las crísis de angustia que sobrevienen en los neurasténicos se descubre una serie de síntomas (palpitaciones, sudor frío, alteraciones del ritmo respiratorio, diarrea) análogos a los que presentan los individuos normales cuando son presa de esa angustia indefinible que aparece ante la espectación de una gran desgracia; y Flatau ha insistido a su vez sobre la importancia de las alteraciones vasomotoras que acompañan a los estados angustiosos. Quien haya experimentado una sola vez en la vida ese sentimiento de angustia opresiva que estalla cuando se espera un acontecimiento funesto, sobre todo en ese momento en que estamos con la duda de que se va a cernir una desgracia irreparable sobre nosotros, tendrá una imagen bastante exacta del complejo psico-orgánico que constituye el fondo de los estados angustiosos patológicos. Pero tal estado de «espera» acompañado de angustia, que se designa con el término de espectación ansiosa, no tiene muchas veces un objeto, un contenido definido —por ejemplo, el temor concreto de que ocurra tal acontecimiento—, sino que se presenta como espectación vaga, inconcreta, indefinible. Ciertos recuerdos que se evocan, lo mismo que ciertas situaciones actuales, pueden ser causa de sentimiento de angustia.

Cuando se trata de explicar la génesis de los estados angustiosos, nos encontramos con el mismo problema expuesto al principio de estas líneas, al discutir las teorías de la emoción. Los trastornos afectivos e intelectuales, es decir, la ansiedad, la inquietud y la turbación mental, deben de considerarse como un estado de conciencia despertado por los mutaciones orgánicas, por los trastornos motores, vasomotores y viscerales. Según el criterio que implica la aceptación de la teoría sensorial de las emociones, precisa admitirse que la base fisiológica del estado de angustia está representada precisamente por la astenia, el temblor y la incoordinación de los músculos, por los trastornos vasomotores periféricos y profundos (opresión precordial, palidez), por las perturbaciones del ritmo respiratorio, por las modificaciones que experimenta el trabajo de las glándulas y de los músculos viscerales, y en fin, por los disturbios de la nutrición general. Las modificaciones corporales que constituyen la base física de los estados angustiosos están, sin duda, relacionadas muchas veces con intoxicaciones endógenas o exógenas. Fuera de las formas angustiosas de la neurastenia y del histerismo, pueden observarse estados melan-

cólicos, acompañados o no de espectación ansiosa, en las autointoxicaciones intestinal y hepática, en la tireotoxicosis, en el curso de la diabetes sacarina y de otras enfermedades de la nutrición, en cuyo caso nos vemos compelidos a admitir que los venenos procedentes de la cavidad entérica o los productos derivados del cambio material perturbado, determinan el conjunto de modificaciones orgánicas que constituyen la base física del sentimiento de angustia.

Hartenberg habla de un primer grado de angustia, caracterizado por el fenómeno subjetivo de sentimiento de inquietud, sin acompañamiento de síntomas físicos; pero a esta concepción puede objetarse que las mutaciones orgánicas que forman el substrato fisiológico del estado de conciencia son tan poco intensas, que se escapan a un análisis grosero, pero que pueden, no obstante, despertar el elemento subjetivo, el sentimiento de angustia.

Acerca de la influencia de las substancias químicas sobre nuestros estados sentimentales, es bien conocida la acción que algunos productos ejercen sobre el estado de ánimo, excitándole o deprimiéndole. Kowalewski supone que los síntomas neurasténicos representan un estado de intoxicación del organismo, determinado por especiales «substancias fatigantes» que se originan a consecuencia de una sobreactividad anormal, y de la fatiga subsiguiente de algunos grupos celulares del cerebro. Según esto, los síntomas físicos de la angustia serían producidos por la penetración en el torrente circulatorio de productos especiales de desintegración de los elementos nerviosos. La opinión de Freud, para cuyo autor figuran en la etiología de la neurosis angustiosa factores exclusivamente sexuales (coito interrumpido, excitaciones sexuales frustradas, abstinencia, etc.), no es compartida por otros neurólogos, entre ellos, por Oppenheim.

La angustia morbosa constituye el fundamento de las obsesiones fóbicas y de las ideas obsesivas. El temor morboso, **fóbico**, puede aparecer en los sujetos de constitución psicopática (histéricos, neurasténicos, etc.), a consecuencia de choques emotivos intensos, o subsiguientemente a una pesadilla, a un ensueño angustioso, que no deja rastro alguno en la memoria. En estos casos es lo común que el asunto de la fobia se circunscriba al tema de la causa provocadora real cuyo recuerdo queda grabado en el espíritu, o al contenido del ensueño cuya imagen permanece en la subconsciencia, de tal suerte que la fobia se manifiesta paroxísticamente en todas aquellas circunstancias en que se repite la impresión sensorial o en que se evoca el recuerdo de la situación emotiva originaria, y también cuando las impresiones reales o el estado interno coinciden con el contenido de los sueños que han obrado como traumas iniciales subconscientes. Sin embargo, las obsesiones fóbicas pueden aparecer sin causa aparente, o con ocasión de circunstancias fútiles, que están muy lejos de tener la importancia de choques emotivos. Pero, sea lo que fuere, lo que puede darse por seguro es que el tema de la fobia está de ordinario en relación con la causa real o imaginaria determinante de la misma y con la disposición emotiva constitucional del sujeto. De aquí se deduce cuán numerosas deben ser las obsesiones fóbicas sistematizadas, dada la riqueza de motivos reales susceptibles de provocarlas. Mas si la obsesión fóbica permanece en muchos casos limitada, perfectamente circunscrita, en otros casos se trata de fobias difusas, inconcretas, que sólo se sistematizan fugazmente, al azar de las circunstancias y situaciones de la vida, variando a cada paso de tema (panofobia). El enfermo que experimenta miedo invencible a atrave-

sar una gran plaza o una gran avenida (agorafobia), pero que en todas las demás circunstancias se comporta desde el punto de vista emotivo como un sujeto normal, es víctima de un temor morboso sistemático, que se reproducirá siempre que se vea en el trance de atravesar el amplio espacio que tiene ante los ojos. En cambio, las fobias no sistemáticas —que no habrá que confundir con las fobias sistematizadas múltiples, en las que los diferentes temas del estado obsesivo se mantienen perfectamente limitadas— se traducen por un temor difuso, que puede concretarse momentáneamente a un tema determinado, pero que varía a cada paso, en relación con las circunstancias en que se encuentra el enfermo. De esta manera, sobre un fondo de espectación ansiosa, el panofóbico es presa de una crisis de temor por cualquier motivo; si sale a la calle, temerá ser aplastado por el primer carruaje, o que se derrumbe sobre él un soporte, o que se precipite una persona asomada a una ventana; en el momento de sentarse a la mesa, tendrá miedo de que se le atragante un bocado, o de sufrir una herida al cortar las viandas o al llevarse el alimento a la boca; si alguno de sus allegados cae enfermo, hará presa en él el temor de ser contagiado, de que ocurra un accidente funesto, de que sea víctima de un envenenamiento por las drogas; en el momento de acostarse, le asaltará, p. ej., el temor de que le sorprenda la muerte, etc. A partir de estos estados obsesivos difusos se organizan con frecuencia temores morbosos sistematizados, de los que se habló hace un momento.

El miedo patológico, es decir, desproporcionado a la causa motivadora, o que aparece hasta sin motivo ostensible, constituye la base de las obsesiones fóbicas. Se reserva, en cambio, el nombre de **ideas obsesivas** u obsesiones ideativas para designar aquellos estados en los que el componente angustioso se manifiesta por una idea, es decir, por una representación mental ideativa que se fija sólidamente en la conciencia, de donde no puede ser excluída. Aunque no es posible establecer una separación estricta entre las obsesiones fóbicas y las ideas obsesivas, pues existen realmente formas mixtas e intermedias, los estados puros se diferencian porque, en tanto las obsesiones fóbicas son reductibles en principio a un sentimiento morboso de temor, inmotivado o desproporcionado, las ideas obsesivas u obsesiones intelectuales se manifiestan por un estado especial cuyo contenido no es primariamente un sentimiento de temor, sino un elemento ideativo incoercible que se impone a la conciencia y que es correlativo de un estado emocional de ansiedad, base común de todos los estados obsesivos. Según esto, la obsesión fóbica pura representa un estado emocional; y la idea obsesiva, un estado ideo-emocional.

Sería completamente inútil enumerar todas las formas fóbicas. Ora se trata de un temor morboso a encontrarse en grandes espacios (plazas amplias, avenidas, etc.: agorafobia); o en lugares reducidos y cerrados (claustro y clitrofobia, respectivamente); de miedo a las enfermedades en general (patofobia), o a un grupo de éstas (sífilofobia, tisiofobia, etc.), o a la muerte (tanatofobia); de temores fóbicos relativos a los animales (zoofobia), a objetos y hechos diversos, p. ej., a la suciedad (rupofobia), a las substancias medicamentosas (toxicofobia), a los alfileres (belenofobia), etc.; y en fin, de obse-

siones fóbicas cuyo tema son los elementos de la Naturaleza (fuego, agua, etc.) Tampoco reportaría utilidad alguna la enumeración de las múltiples obsesiones ideativas, multiplicidad que se comprende con sólo pensar en el sinnúmero de ideas que forman el contenido de la conciencia; sin embargo, debe hacerse notar que las representaciones intelectuales que entran en la constitución de la obsesión son, por lo común, ideas de duda, en el sentido más amplio (duda angustiosa).

Falret ha descrito bajo el nombre de «locura de duda con delirio del tacto», un proceso caracterizado por un estado de perplejidad consciente, irresistible y angustioso, acompañado de temor ante la idea de tocar objetos determinados. El enfermo duda de todo. Se pregunta si habrá cerrado la puerta, si habrá cumplido bien una misión que le han encomendado, si no habrá olvidado su cartera, si habrá caído la brasa del cigarro sobre la alfombra, etc.; y esta duda angustiosa que le asalta de modo incoercible, es precisamente la causa de la reiteración, de que trate de cerciorarse de los actos ejecutados. Así, el dudador volverá sobre sus pasos una y otra vez para comprobar que ha dado la vuelta a la llave; hundirá repetidamente la mano en el bolsillo para cerciorarse de que lleva efectivamente la cartera; mirará y tocará la alfombra para convencerse de que no ha prendido el fuego, etc. La vida puede ser para estos enfermos un gigantesco interrogante: «¿He cumplido bien mis deberes? ¿He pecado? ¿Tengo familia? ¿Por qué he nacido?»..... Es el «suplicio de la interrogación». A este estado de duda puede asociarse un estado de obsesión fóbica tactil. El enfermo experimenta una angustia indefinible cuando toca ciertos objetos o cuando es tocado por otras personas; el temor a la suciedad y a la contaminación es causa de que los pacientes eviten el contacto directo de sus manos con los objetos mediante el empleo de guantes o guardando constantemente las manos en los bolsillos, o bien de que se laven repetidamente las manos después de cada contacto.

La relación de las ideas obsesivas con los trastornos de la voluntad, se comprende recordando lo que se ha dicho al tratar de las impulsiones (obsesiones impulsivas). La paresia de la voluntad, que resulta impotente para desterrar de la conciencia las representaciones mentales obsesionantes y para impedir la explosión de las descargas motoras, interviene con seguridad en la génesis de las ideas obsesivas.

En la exaltación maniaca se experimenta un sentimiento general de bienestar y de fortaleza que se traduce por una marcada tendencia a la actividad mental y física. «El contenido de la conciencia es el placer, el bienestar psíquico... El enfermo se siente feliz y dice, cuando está curado, que no se ha sentido jamás tan exuberante y satisfecho como durante la enfermedad... En la sensibilidad general se encuentra un sentimiento exagerado de bienestar corporal, de fuerza vigorosa y de capacidad funcional elevada. El enfermo no halla palabras suficientes para expresar su bienestar maniaco, su «hipersalud»; jamás entra en su estado un sentimiento de fatiga física, ni aun después de marchas forzadas o de realizar esfuerzos de otro género. Al contrario, el enfermo está siempre dispuesto, parece rejuvenecido, su expansión vital es mayor, su aspecto es bello, sus funciones vegetativas se cumplen rápidamente, su apetito aumenta, y el paciente no llega a satisfacer plenamente el placer de moverse». Esta descripción, tomada de Krafft-Ebing, representa el cuadro de la emoción morbosa exaltativa, de la **alegría** activa. Los síntomas físicos de este estado son opuestos a los de la tristeza morbosa descrita anteriormente, y el estado de conciencia emocional que suscitan se traducen por un estado de ánimo también opuesto, es decir, por un sentimiento de bienestar físico y por una sensación de placer moral indefinible.

El sentimiento de bienestar que aparece en el **éxtasis** debe de considerarse como una forma de placer extrafisiológico y, en algunos

casos, como un placer morboso (histeria, demencia, etc.) Como esta alegría silenciosa se acompaña de mutaciones orgánicas de carácter depresivo, tales como inmovilidad, retardo cardíaco, respiración lenta y superficial, hipotonia muscular, tendencia a la hipotermia, etc., W. James trata de explicar estos estados admitiendo la aparición de imágenes alucinatorias de contraste, en tal forma que el sujeto experimenta el sentimiento de placer gracias al desarrollo de alucinaciones motrices y cenestésicas de carácter exaltativo.

Desde el punto de vista del análisis psicológico del estado de éxtasis, tienen gran valor los documentos místicos y las referencias de los sectarios budhistas perseguidores del Nirvana. El éxtasis descrito por Sta. Teresa de Jesús es un modelo de análisis refinado y brillante del estado del alma durante las diferentes fases de aquél. En el primer período de la oración cuesta recoger los sentidos, acostumbrados al esparcimiento exterior, y hasta se experimenta a menudo fastidio y disgusto; pero en la segunda fase ya se siente el placer de la contemplación, «el alma pierde de repente el deseo de las cosas de este destierro y ve claramente que un solo instante de esta alegría sobrenatural no puede provenir de este mundo». En el tercer período se realiza la «unión del alma entera con Dios». «Es un sueño de las potencias (voluntad, entendimiento, memoria, imaginación), en el que, sin estar completamente confundidas con Dios, no saben explicar por qué funcionan. El alma experimenta incomparablemente mayor dicha, suavidad, placer, que en el pasado... Para el alma, es una agonía llena de inexplicables delicias, en la que se siente morir para todo lo de este mundo y se duerme arrobada en el goce de Dios». Finalmente, la conciencia del mundo se desvanece casi por completo, los movimientos resultan penosos y se pierde la facultad de apreciar las sensaciones, de tal suerte que «el alma es incapaz de leer, por más que lo desee; percibe bien las letras, pero como el espíritu no funciona, ni las puede distinguir, ni reunirlas; cuando se le habla, oye el sonido de la voz, pero no palabras distintas». «El arrobamiento os acomete con tal impetuosidad, con tal fuerza, que veis, sentís, esta nube celeste, este águila divina que os coge y arrebata». Lo que se llama arrobamiento es una especie de sentimiento de trasporte a lo alto, de ascensión, que algunos enfermos pueden también experimentar cerrando los ojos y aspirando profundamente.

Con el ansia de sumirse en el Nirvana terrestre, único accesible en esta vida —la única anulación posible en este mundo— los ascetas budhistas autoprovocan el éxtasis, en el que se distinguen también cuatro grados diferentes. Se trata aquí de un éxtasis pasivo, que, si en las fases primeras procura al asceta un sentimiento íntimo de dicha, el placer puro de la satisfacción interior y un vago sentimiento de bienestar físico, concluye por cegar la sensibilidad y por anular la memoria, el sentimiento de bienestar y aún el mismo sentimiento de su indiferencia. Se ha llegado al aniquilamiento máximo, a la única muerte posible dentro de la vida.

En la etiología de las crísis histéricas figuran especialmente los choques emotivos intensos (cólera, miedo, penas, etc.) y, en ciertos casos, los ensueños terroríficos. Las crísis histéricas estallan, o inmediatamente de haber acaecido el trauma emocional, o bien al cabo de un período de latencia más o menos largo; pero, de todas suertes, no hay que perder de vista que la aparición de manifestaciones histéricas inmediatamente o algún tiempo después de sobrevenir un choque psicoemotivo, presupone desde luego la existencia de una constitución especial, que calificamos como disposición histerógena. Bernheim ha insistido particularmente sobre la índole afectiva de los trastornos histéricos, considerándolos como una derivación patológica de estados emotivos. Según esto, la **histeria** se define como un especial estado emotivo morboso (sea cualesquiera

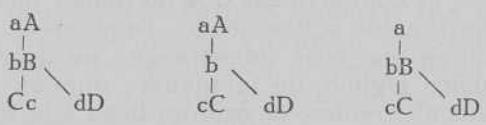
su forma), no representando los accesos histéricos más que la exageración de fenómenos psicofisiológicos de origen emocional. Al paso que en los individuos provistos de un sistema nervioso ponderado, de una constitución psíquica normal, todas las reacciones emocionales se agotan espontáneamente, volviendo el sujeto a su estado anterior de equilibrio, en los sujetos afectos de disposición histerógena las reacciones adquieren una intensidad anormalmente alta bajo la influencia de los estímulos emocionales, dejando al sujeto en un estado de prolongada susceptibilidad para los excitantes de orden emotivo. En los histéricos las reacciones emotivas son anormalmente intensas y durables, y a causa precisamente de la persistencia y exageración morbosa de los fenómenos post-emocionales, acrece de manera progresiva la permeabilidad de las vías conductoras, con lo cual resulta cada vez más fácil la aparición de las reacciones emotivas que constituyen el lado formal de la constitución histérica. Aparte la emotividad exagerada, existe en los histéricos un defecto psíquico consistente en una insuficiencia del juicio de valoración (Dubois), que se traduce por un juicio erróneo acerca del valor real del suceso primitivo, que tiende a exagerarse en sentido pesimista.

Según la teoría de Freud, que tantas críticas ha levantado en todas partes, la histeria reconocería un origen sexual, pudiendo referirse a traumas psíquicos de este carácter ocurridos generalmente en la infancia, no desempeñando la emoción que desencadena los accidentes histéricos más que el papel de simple causa ocasional. Freud ha insistido sobre la gran importancia de los procesos subconscientes, y sobre todo, de la actividad sexual subconsciente, en la génesis del fondo histérico. Insiste, además, en que la carga afectiva de los traumas psicosexuales —carga que puede disociarse de las representaciones mentales correspondientes y ser relegada a la subconsciencia, en donde permanecerá latente durante más o menos tiempo— es capaz de transformarse, de convertirse, en fenómenos físicos, es decir, en manifestaciones histéricas. La concepción freudiana admite que el síntoma histérico es el equivalente físico de la carga emocional latente hasta entonces en la subconsciencia, y admite, además, que representa la expresión simbólica más o menos deformada de la tendencia a la satisfacción de un deseo sexual.

## Perturbaciones del proceso asociativo. Delirio

Es sabido que las representaciones no surgen espontánea- y simultáneamente en el espíritu. Una sensación o un recuerdo evocado pueden suscitar una serie más o menos compleja de representaciones, en virtud de la tendencia que tiene todo proceso nervioso a propagarse a otros territorios nerviosos con los que está en conexión fisiológica. La asociación de las imágenes —asociación o engranaje que se establece, en parte, por semejanza, y en parte, por contigüidad— para formar complejos ideativos más o menos exuberantes, depende exclusivamente de las asociaciones que se establecen entre procesos neurofisiológicos que se desenvuelven conforme a las leyes de la Fisiología general del sistema nervioso. El elemento A suscita la aparición del elemento B, y éste, a su vez, la de los elementos C y D; el componente fisiológico de A (a), es decir, el proceso ner-

vioso al que acompaña el epifenómeno psíquico correspondiente, tiende a propagarse, siguiendo el cauce más fácil, al territorio b, cuya excitación hace surgir el componente psíquico B, y así sucesivamente, de tal suerte que puede erigirse en principio que «cuando dos procesos cerebrales elementales han actuado, activa y conjuntamente o en sucesión inmediata, al reaparecer uno tiende a propagar su actuación al otro» (W. James). Establecido esto, no cabe ya admitir la existencia de representaciones libres, no asociadas, pues aun en los casos en que el proceso asociativo no se hace patente, el engranaje de unos elementos con otros, o si se quiere, la inducción de unos sobre otros, se realiza en virtud de mecanismos asociativos exclusivamente nerviosos, no acompañados de epifenómenos psíquicos. En el esquema siguiente figuran diferentes combinaciones: A, B, C y D representan los componentes psíquicos, y a, b, c, d, los componentes fisiológicos nerviosos:




En el curso de las operaciones intelectuales no prosiguen indefinidamente las asociaciones, sino que, en virtud de un proceso de simplificación, el espíritu tiende a reunir los elementos asociados por contigüidad y semejanza en una totalidad, en una «conclusión».

Una defectuosa asociación de las representaciones mentales se observa en los estados depresivos en general, en la melancolía y en todos los estados de déficit mental profundo relacionados con lesiones difusas de la corteza cerebral o con defectos congénitos de desarrollo del cerebro. Se observa, por el contrario, una sobreactividad del proceso asociativo en todos los estados de excitación cerebral difusa, cuyo paradigma lo constituye la excitación maniaca. A consecuencia del rápido desfile de imágenes, que se suceden como un torbellino, el individuo no tiene tiempo de expresarlas de manera ordenada y completa, de tal suerte que los enfermos presentan una incoherencia muy grande del lenguaje, incoherencia que no hace más que traducir el flujo desordenado de las ideas (ataxia de las ideas). A causa de esto, el lenguaje resulta atropellado, exuberante, constituyendo un flujo de palabras y frases inconexas. De todos modos, la falta de encadenamiento de las imágenes mentales y la «fuga de ideas» que se observan en estas circunstancias, deben de considerarse como resultado de perturbaciones en el mecanismo asociativo. En este rapidísimo desfile de imágenes, las ideas no pueden ser fijadas por la atención, pues apenas aparecida una representación cualquiera en el campo de la consciencia es suplantada inmediatamente, como si las ideas huyesen unas tras otras, como si escapasen ante el empuje de las que surgen de contínuo. Al mismo tiempo, las sensaciones experimentadas por el enfermo despiertan, por asociación, un cúmulo de recuerdos, cuya dirección cambia a cada paso, no sólo bajo el estímulo de nuevas excitaciones sensoriales, sino también bajo la influencia de las representaciones asociadas inducidas por éstas. Un tipo frecuente de asociación morbosa en la manía, es la asociación por asonancia, consistente en que una palabra pronunciada ante el enfermo le induce a pronunciar otras palabras de terminación igual o parecida, consonantes o asonantes, y a construir frases rimadas incoherentes.

Además de la disgregación que se opera en el curso del pensamiento, consistente en la falta de encadenamiento asociativo, de tal manera que aparecen intercaladas ideas que no guardan relación lógica alguna con las ideas precedentes y subsiguientes en el discurso, hay que considerar también la interrupción o bloqueo en el curso de las ideas, que se define por la aparición de pausas de mayor o menor duración en el flujo del pensamiento. No parece existir diferencia substantiva entre estas dos formas de alteraciones de la asociación, es decir, entre la disgregación y el bloqueo, pues en las pausas interceptativas características del bloqueo del pensamiento se descubren por lo común ideas que no tienen nexo alguno con el pensamiento interrumpido o bloqueado. También ocurre a veces que el enfermo sustituye una cosa por otra que no guarda con la sustituída relación lógica alguna, de tal manera que, en virtud de mecanismos asociativos aberrantes, el espíritu llega a la identificación absoluta entre elementos dispares para el común sentir de las gentes. Califícase este trastorno como desplazamiento, siendo una de sus formas particulares la simbolización, o sea, la transferencia a un símbolo determinado de los atributos del objeto o cosa simbolizada.

En la asociación por asonancia, la parte final de la palabra oída o pronunciada despierta la aparición de palabras de terminación análoga, es decir, que se trata de una asociación por semejanza. Afín del negativismo, del que se habló en otra ocasión, es la asociación por contraste, observada en la demencia precoz catatónica, que consiste en que la percepción de una palabra induce la emisión de la palabra de significado opuesto (p. ej., blanco-negro; húmedo-seco). En los imbéciles se observa frecuentemente una forma especial de asociación por sinonimia, que se traduce porque la palabra oída suscita la aparición de una imagen verbal sinónima; p. ej., si oyen decir «sólido», ellos dirán «duro» o «rígido».

Existen de hecho analogías entre los ensueños y ciertas formas de **delirio.** Si nos fijamos en lo que constituye lo más peculiar de los ensueños, observaremos que la actividad mental que les sirve de base se desarrolla en forma incongruente, de tal manera que las asociaciones propias del ensueño se nos aparecen desprovistas de los principales caracteres de la realidad, a causa de la disgregación de los procesos de reproducción cronológica y espacial, y a causa de las asociaciones fantásticas que resultan. Régis ha insistido especialmente acerca de la analogía que se descubre entre los ensueños y los fenómenos delirantes que se presentan en las infecciones e intoxicaciones endógenas y exógenas. El delirio onírico puede ser considerado como un ensueño que aparece en el curso de ciertos sueños patológicos, esto es, durante el dormir morboso en los estados infecciosos y tóxicos. El tema de estos ensueños patológicos es muy variable, pero no se diferencia fundamentalmente del contenido de las asociaciones que se realizan en circunstancias normales. Como manifestación objetiva de estas asociaciones automáticas subconscientes, el individuo habla y ejecuta actos en relación con el contenido de sus ensueños (ensueños agradables, indiferentes o penosos; móviles o dotados de cierta fijeza; y en fin, fantásticos o más o menos en armonía con la realidad posible). De todos modos, y sea cuales-

quiera el tema de las imágenes que flotan en la subconsciencia, en los casos menos acentuados el delirio aparece tan sólo durante la noche y a la hora crepuscular, cuando el enfermo es presa del sueño o de ese estado de modorra bien conocido en los que sufren una infección grave; pero en los casos más pronunciados, los fenómenos delirantes no ceden ni aún en los momentos de mayor lucidez aparente, al salir del sueño inquieto de la noche. A pesar de que el enfermo yazca en un estado de profunda torpeza, de confusión mental absoluta, la actividad automática subconsciente sigue su curso y se manifiesta, según lo ya dicho, por la emisión de palabras y por la ejecución de actos en armonía con las imágenes constitutivas del ensueño. Por lo demás, cabe aquí la expresión de que, al curar, los enfermos despiertan de su delirio, de su ensueño patológico, de la misma manera que ceden los ensueños al despertar de un individuo sano, no dejando en pos de sí más que un recuerdo muy vago, o no dejando quizás huella alguna en el espíritu.

No hay, en rigor, diferencia substancial entre las ideas prevalentes patológicas y las ideas fijas normales. Quien se haya sentido dominado alguna vez por una pasión violenta o por el anhelo profundo de resolver un problema que interesa al espíritu, tendrá una noción clara de lo que es una idea prevalente. En estas condiciones toda la actividad mental está, por decirlo así, concentrada en el tema de la idea directriz que ha venido a ocupar el espíritu; todo lo demás, el cúmulo de representaciones cuyo contenido difiere de la imagen que se alza fijamente en la conciencia, queda relegado a un plano muy secundario y viene a ser en cierto modo excluído de la esfera de la actividad mental. «Estoy absorbido en la resolución de un problemo; tal idea me obsesiona»: éste es el lenguaje que oímos casi a diario y el que a veces empleamos nosotros mismos. Pero cuando nos preguntamos ahora qué diferencia hay entre las ideas prevalentes fisiológicas y las ideas fijas morbosas, nos vemos en la necesidad de confesar que no hay diferencia de fondo entre unas y otras, sino una separación simplemente formal. Las preocupaciones tenaces e inmotivadas, las ideas fijas, se consideran como «ideas delirantes». Estas ideas delirantes pueden permanecer aisladas, sea cualesquiera el grado de su fijeza y de su duración; pero, de ordinario, se combinan las representaciones de un mismo orden para formar asociaciones homogéneas más o menos complejas, cuyo conjunto se designa con el nombre de delirio. Sin embargo, sea cual fuere el contenido de las ideas delirantes, se diferencian de las ideas obsesivas en que éstas se imponen a la conciencia del sujeto como algo anormal, extraño e incongruente con su «yo», del que se esfuerza en excluírlas; al paso que las primeras son consideradas por el enfermo como verdaderas, siendo, por lo tanto, identificadas a la conciencia. Las ideas delirantes se reconocen porque no son influídas en modo alguno por observaciones, advertencias y conclusiones lógicas que se le expongan, y casi siempre, por la imposibilidad real de su contenido. De otra parte, si en la idea obsesiva prevalece el componente afectivo sobre el elemento intelectual, la idea delirante va acompañada a su vez de un tono emotivo postvalente en relación con el contenido de aquélla.

«Al tratar de atravesar una plaza se despierta en mí una angustia indefinible que me paraliza. Me hago cargo de la situación, reconozco lo infundado de la idea que tiende a imponérseme con una pujanza irresistible, lucho contra ella, pero no puedo realizar mi propósito». El enfermo que habla de este modo, que tiene conciencia del carácter anormal de su estado, es víctima de una idea obsesiva, de una obsesión. En este caso, al lado de la síntesis mental fundamental se instala una nueva síntesis secundaria incongruente con la primera y que no se funde con ella: el enfermo tiene conciencia de la anormalidad de su idea obsesiva. Por el contrario, la idea delirante queda desde luego incorporada a la conciencia, formando parte de una única síntesis mental, de tal suerte que el enfermo no se da cuenta de su perturbación: el paciente ignora su mal. Dice, p. ej.: «Soy descendiente del primitivo Emperador de China. La dinastía actual, temerosa de que hiciese estallar la revolución para ocupar el puesto que me han usurpado, ha tenido la osadía de desterrarme. No importa. Poseo dos millones de minas de oro en California y un par de miles de yacimientos de diamantes en Africa. Espero que todo se arreglará, pues el Zar de Rusia me ha ofrecido poner bajo mi mando doscientos millones de hombres, y cuento, además, con la ayuda de mi directo ascendiente, el gran Budha». El enfermo está convencido de la realidad del contenido de sus ideas delirantes.

Desde el punto de vista de la extensión de las ideas delirantes, se distingue un tipo difuso, proteiforme, de delirio; y además, formas circunscritas, esto es, sistematizadas a un conjunto homogéneo de ideas. Por lo que respecta al contenido de las ideas delirantes sistemáticas —que forman, según se ha dicho, un complejo ideativo cuyos elementos versan sobre el mismo tema, constituyendo una asociación más o menos lógica y coherente—, debemos limitarnos a indicar que se trata, ora de ideas delirantes de carácter depresivo (ideas hipocondríacas, de autoacusación, de persecución), ora, por el contrario, de ideas expansivas, de grandeza, de satisfacción. Estos términos indican por lo pronto que a los complejos ideativos delirantes viene a sumarse un estado sentimental que está en armonía con el contenido de las ideas que lo integran. Pero, aparte el tono emotivo despertado por las ideas morbosas, debemos mencionar en este momento las reacciones provocadas por ellas, pues es evidente, en vista del principio de la exteriorización de los estados mentales, que toda idea, y lo mismo todo estado afectivo, tienden a resolverse en acción. A este respecto, huelga decir que las reacciones de los enfermos estarán en armonía con la naturaleza de sus concepciones delirantes.

La existencia de alucinaciones y de ilusiones puede ser causa de la aparición de ideas delirantes. Por otra parte, los disturbios en el proceso asociativo que se han descrito con el nombre de asociación por asonancia, así como los ensueños patológicos de que se habló en líneas precedentes, constituyen a su vez la base de fenómenos delirantes de contenido variable. Queda, no obstante, por estudiar una forma especial de delirio a la que se ha dado el nombre de **delirio de interpretación** (y también, de interpretación delirante), que consiste en que, en virtud de una perturbación especial de los mecanismos asociativos, el enfermo establece razonamientos falsos a partir de una base sensorial real. La diferencia que existe entre la idea delirante y la interpretación delirante consiste en que la primera constituye una concepción imaginaria, o por lo menos, sin ninguna base objetiva, al paso que la segunda se apoya sobre datos

exactos suministrados por los sentidos, pero que son interpretados torcidamente. Como a partir de premisas exactas, representadas por los datos sensoriales, los enfermos sacan conclusiones falaces, conclusiones que en el orden lógico representan el contenido de las ideas delirantes, de ahí que pueda considerarse el delirio de interpretación como un disturbio del sentido lógico, del espíritu crítico. Sin embargo, en la patogenia de la interpretación delirante parece que debe hacerse intervenir un componente emotivo. Bleuler sostiene que los datos objetivos, es decir, los incidentes de la vida diaria, se asocian al sistema prevalente de representaciones (que tienen un correlativo afectivo), de tal manera que en el juego de asociaciones entran tan sólo aquellos elementos concordantes con el sistema ideo-afectivo prevalente. Empleando una fórmula concisa, podría decirse que los mecanismos asociativos están encauzados en un sólo sentido, o en otros términos, que tienen una orientación unilateral en relación con el contenido del sistema y con las tendencias que figuran en primer plano de la conciencia.

Fuera de las interpretaciones delirantes y de las reacciones que de ellas derivan, los enfermos conservan a veces notablemente su capacidad mental. El interpretador delirante juzga falsamente hasta los incidentes más minúsculos que ocurren a su alrededor. El que se cree deprimido y perseguido, interpreta los hechos en un sentido concordante con su delirio. La sonrisa del interlocutor es interpretada como un desprecio o como una burla; tal palabra tiene un sentido oculto de amenaza; una mirada casual es considerada como una muestra de desprecio; si se le ofrece un cigarro será con el ánimo de hacer patente su miseria o quizá de envenenarle; un papel encontrado en la calle, ha sido puesto de intento para advertirle que le quieren mal; los transeuntes que pasan a su lado hablando en voz baja, hablan de él en tono de mofa o están tramando un acto que va contra su vida; una persona que escupe al pasar, lo ha hecho para indicarle que le desprecia; una pieza de ropa tendida a secar en un balcón, es la señal convenida para una maniobra de sus enemigos... La interpretación delirante se extiende a veces a la esfera de su propio cuerpo o de su propia actividad mental; así, p. ej., si el enfermo vomita, podrá interpretarlo como que se ha tratado de envenenarle; si tiene prurito, deducirá que le han rociado la ropa, mientras dormía, con algo prurigi-noso; la sensación de «moscas volantes» será indicio de maquinaciones odiosas de sus enemigos; un ensueño lo interpretará como una predicción en el sentido de la idea cardinal de su delirio, etc., etcétera.

Basta lo dicho para hacerse cargo de la manera de razonar, de la falta de sentido lógico, de los enfermos con delirio de interpretación. Lo que hemos dicho es suficiente para comprender lo que ocurrirá en otras concepciones delirantes (delirio de grandeza, delirio místico, etc.) Las ideas hipocondríacas, que pueden adoptar formas muy variadas —delirio de posesión corporal por animales, delirio de negación corporal, de trasmutación, etc.—, se basan frecuentemente sobre disturbios reales de algún órgano o de una función determinada, y, en tal sentido, se consideran también como ideas delirantes de interpretación.

Ya se ha dicho que las ideas delirantes se organizan a veces en complejos sistematizados, cuyo contenido, variable según los casos, está condicionado no sólo por factores psicológicos comunes a todos los individuos (inclinaciones, deseos, temores, etc.), sino también por factores relacionados con el ambiente de la época y con el caudal intelectual y la forma de actividad mental del sujeto. Algunos psiquiatras alemanes, Mendel entre ellos, designaron las locuras sistematizadas con el término genérico de **paranoia**, término que ha sido luego aceptado por casi todos los médicos-psiquiatras. La apari-

ción de estos complejos delirantes sistematizados, cuyo contenido tiene escaso valor desde el punto de vista del discernimiento clínico de las especies morbosas (Kræpelin), constituye un carácter común a multitud de estados psicopáticos. Esto quiere decir que los conceptos morbosos de superestimación, de culpabilidad y de persecución, así como los complejos sistematizados de contenido místico, erótico o egocéntrico, no son peculiares de especies morbosas determinadas.

Al paso que en la vida normal hay siempre congruencia entre las cosas y situaciones de la vida y los complejos ideativos del sujeto, en las locuras sistematizadas no se corresponden ambos términos de la relación. En un principio, la actividad mental del enfermo se orienta en el sentido autoanalítico, y, por un mecanismo más o menos lógico, llega a conclusiones erróneas acerca de su situación en relación con las cosas y los hechos de la vida. Estas conclusiones no pasan al principio de simples sospechas, que luego se transforman paulatinamente en convicciones inconmovibles, incapaces de ser influidas por observaciones juiciosas y razonamientos lógicos aducidos por el médico o los allegados. Posteriormente, alrededor de lo que pudiera llamarse «núcleo o tema fundamental» del delirio, se organiza todo un complejo de ideas delirantes, cuyo contenido concuerda con el núcleo fundamental. Durante este período de organización sistemática de las constelaciones delirantes, el enfermo es víctima casi constantemente de alucinaciones, que guardan relación con el tema del delirio; pero, según hace notar Kræpelin, aún en el caso de que existan alucinaciones aisladas o estados alucinatorios, éstos juegan papel muy secundario en el conjunto de la enfermedad. Más tarde, a los complejos delirantes (sexuales, místicos, persecutorios) vienen a sumarse alteraciones profundas del conjunto de la personalidad, de tal suerte que en este período de transformación de la personalidad (Régis), y sobre la base de los complejos ideológicos morbosos, se establece un juicio erróneo acerca del valor de la persona, que se traduce por un nuevo sistema conceptual de superestimación. Esta última fase evolutiva de la paranoia crónica primitiva tardía, corresponde a lo que se designa con el nombre de «delirio de grandezas» o megalomanía, en el cual las ideas delirantes anteriores se combinan con el nuevo complejo para formar un sistema homogéneo más extenso.

---

## Los dos términos de la escala de la inteligencia: estrechez de espíritu y genialidad

Todo el mundo se hace cargo de la enorme diferencia que existe entre el estro creador y la mísera capacidad intelectual de los idiotas y de los imbéciles. Entre estos términos extremos existen multitud de formas intermedias, representadas por los hombres de talento, por los de capacidad media y por los pobres de

espíritu; por lo tanto, con arreglo a las dotes naturales, puede establecerse una serie descendente y otra ascendente en la que figurarán los hombres cuyo nivel mental está por debajo y por encima, respectivamente, de un término medio que consideramos como tipo (Galton). En tanto los términos medios de la serie total forman la mayoría de la Humanidad, los términos extremos son excepcionales, constituyendo una insignificante minoría. Uno de estos términos de la escala de la inteligencia es el genio, es decir, el «hombre que imagina actividades nuevas aun no practicadas hasta que él las realiza, o bien que practica actividades conocidas según un método completamente propio y personal» (Max Nordau). Desde el punto de vista psicológico se caracteriza el genio por un desarrollo general extraordinario de todas las capacidades psíquicas y por la tendencia a las generalizaciones y a la actividad creadora. La capacidad de organizar las representaciones, de formar nuevos complejos imaginativos y de transformarlos en actos y en creencias, es lo que conocemos con el nombre de imaginación creadora; pero como la imaginación puede referirse a un criterio objetivo, a la consecución de un éxito real, o también a un criterio puramente subjetivo, al sentimiento, de ahí que se distingan dos formas de imaginación creadora: la imaginación técnica y científica (inventores, investigadores) y la imaginación estética y filosófica (poetas, artistas, filósofos). Al paso que Höffding hace extensivo el genio a las formas imaginativas emocionales, a la imaginación artística, Max Nordau lo restringe a las actividades científica, moral y filosófica. De todas suertes, lo que es inconcuso, es la intervención de factores subconscientes o inconscientes en la inspiración, y, según Freud, de factores predominantemente sexuales.

Debe considerarse el genio como una variación divergente progresiva o como una neurosis o una psiconeurosis especial? Según la teoría degenerativa de C. Lombroso, el genio debe de ser considerado como una psicosis epileptoide. Tamburini acepta en principio la doctrina degenerativa lombrosiana, y supone que la causa eficiente del genio radica en una condición anómala congénita del cerebro, en una condición hereditaria, degenerativa, neuropática. Sin embargo, del hecho que los hombres de genio presenten con gran frecuencia síntomes neurósicos, no puede deducirse la conclusión de que el genio constituya una neurosis independiente o una forma larvada de una neurosis o de una psiconeurosis, p. ej., de la epilepsia, pues no hay motivo alguno para dejar de creer que se trate en rigor de una neurosis coexistente. El genio debe mirarse como una mutación progresiva de los elementos nerviosos de la corteza del cerebro, y no como un estado degenerativo. El concepto de anormalidad no se circunscribe solamente a los estados morbosos, sino también a otros hechos excepcionales, que se salen de la norma común, pero en los que no puede descubrirse carácter patológico alguno. Admitimos por lo pronto que todo hecho anormal que acarrea una minoración de las actividades físicas y mentales del individuo, o que repercute malamente sobre la capacidad generativa, constituye un estado accidental morboso; pero difícilmente puede concebirse que sea éste el caso tratándose del genio, a no ser que se pretenda que el desarrollo excesivo del poder de organizar las representaciones y de objetivarlas, constituye una disposición perniciosa para el individuo y para la especie.

En su libro sobre los hombres de genio, Kretschmer establece estrecha relación entre la constitución y las formas geniales, en el sentido de que las manifestaciones del genio están condicionadas por el carácter temperamental nativo. Se pregunta también Kretschmer si el genio es genio a pesar de los componentes neuróticos o psiconeuróticos que se descubren en él, o si tales componentes actúan, por el contrario, en sentido favorecedor sobre las manifestaciones geniales. En otros términos: se plantea el problema, al que ya se aludió más arriba, de la doctrina psiconeurótica del genio. Por último, en lo tocante al genio femenino, se plantea la cuestión siguiente: ¿es la genialidad una cualidad ligada al sexo, al sexo masculino exclusivamente; o es capaz la mujer de alcanzar también la cumbre de la genialidad? Aparte de que las mujeres excepcionalmente dotadas desde el punto de vista intelectual no resisten la comparación con los hombres de genio, parece que debemos admitir el hecho de que en tales mujeres se da una forma de inversión sexual de las cualidades mentales.

En el otro polo de la escala figura la **oligofrenia**, es decir, la **debilidad mental congénita** o adquirida en época temprana, en cuyo grupo se incluyen la idiocia completa, la imbecilidad y la debilidad mental simple. Entre

el idiota completo, en el que la actividad intelectual es nula, y el simple atrasado, que dispone de un caudal intelectual relativamente abundante, existen estados intermedios, representados por los idiotas de segundo grado y por los imbéciles, en los que existen lagunas numerosas y profundas en la inteligencia y una marcada tendencia a la imitación. La causa de la nulidad o de la debilidad mental congénita está en anomalías de desarrollo del cerebro (microcefalia, porencefalia, etc.), en lesiones esclerósicas más o menos extensas del mismo, etc. En cambio, reservamos el término **demencia** para expresar la debilitación adquirida de las facultades intelectuales. Empleando la frase clásica de Esquirol, podemos decir que el idiota ha estado siempre en la indigencia, y que el demente es un arruinado, un rico que ha venido a menos. La pérdida del capital intelectual adquirido es lo que caracteriza los estados dementiales, estados que deben de considerarse como expresión de lesiones de los elementos nerviosos del cerebro. Por lo tanto, las lesiones del cortex —ya se trate de lesiones primarias de las células, tal como ocurre, en parte, en la involución senil de la corteza; o bien de lesiones secundarias dependientes de alteraciones vasculares (arterioesclerosis), de focos de reblandecimiento, de hemorragias, de esclerosis placular, de sífilis vascular y gomosa, de lesiones consecutivas a inflamaciones meníngeas, etc.— acarrean fenómenos de déficit intelectual, es decir, una retracción más o menos considerable de la esfera psíquica. A esta forma de ruina mental, dependiente de alteraciones orgánicas del cerebro, se le da el nombre de demencia primitiva, para distinguirla de la demencia secundaria (demencia vesánica), consecutiva a las enfermedades mentales funcionales, es decir, a las psicosis, por más que en la actualidad, y bajo la influencia de las ideas de Kræpelin, se tienda a considerar la demencia vesánica (postmaniaca, postconfusional, etc.), no como la fase terminal de las psicosis, sino como estados demenciales primitivos. De todos modos, el carácter común a todas las variedades de demencia, ya sean primitivas o secundarias, consiste en un debilitamiento global de la actividad psíquica (disminución de la voluntad y del juicio, debilidad de las representaciones y de los procesos asociativos, amnesia y parálisis de la afectividad), cuya marcha progresiva conduce a la anulación de la inteligencia. En esta fase terminal la ruina es completa, no quedando ya nada del capital intelectual poseído en otro tiempo.

La demencia puede ser motivada por lesiones infecciosas o tóxicas de la corteza cerebral (sífilis, intoxicación saturnina, alcoholismo, etc.), y además, por otras lesiones (trombóticas, hemorrágicas, etc.) ya señaladas en líneas precedentes. Debemos indicar ahora de pasada la influencia que los disturbios de las glándulas vasculares-sanguíneas ejercen sobre el funcionamiento del espíritu, asunto que ya hemos tratado en esta misma sección y en el capítulo consagrado al estudio de la Patología del sistema endocrino-simpático. Recordaremos en este momento la llamada idiocia mixedematosa y el torpor mental que se observa en los adultos con insuficiencia tiroidea, trastornos que mejoran o ceden con el tratamiento opoterápico; la astenia mental de los addisonianos, etc. Según Kræpelin, la demencia precoz estaría relacionada con una autointoxicación de origen sexual, que determinaría lesiones corticales.

También debemos mencionar de pasada los trastornos depresivos de la actividad mental que sobrevienen en el curso de las autointoxicaciones, disturbios que no pueden considerarse como demencia puramente tóxica. El torpor intelectual que se observa a veces en el curso de la diabetes sacarina y del envenenamiento urémico, y que mejora o cede completamente al instituir un régimen antidiabético (Campbell) o al mejorar la función depuradora de los riñones, debe de considerarse, no como un debilitamiento demencial, sino más bien como expresión de fenómenos inhibitorios de la corteza, de naturaleza tóxica. Por lo demás, el cuadro verdaderamente demencial que se observa ocasionalmente en las enfermedades que acabamos de citar, y que no cede al tratamiento antidiabético o a los recursos que favorecen la eliminación de los venenos urinosos, depende por lo común de lesiones corticales de origen vascular. Por lo que respecta a la génesis de la demencia precoz, se admite por algunos un mecanismo tóxico (Monakow), y Holmes supone que se trata de venenos derivados de la histidina originados en el tracto intestinal bajo la influencia de las bacterias.

## Trastornos del sueño. Sueños de carácter patológico, incluída la hipnosis

El sueño normal debe considerarse como una función positiva, que impide que el organismo llegue al agotamiento (Gemelli, Claparède). Todavía no contamos con una teoría explicativa aceptable del sueño fisiológico, pues las que se han emitido hasta ahora presentan muchos puntos vulnerables. Según la teoría neurotrópica, el sueño estaría relacionado con la retracción de las expansiones de los elementos nerviosos, y por tanto, con la desarticulación de las neuronas (Mathias Duval); en cambio, según los defensores de la teoría autotóxica del sueño, éste sería debido a la acción que sobre el protoplasma nervioso ejercen los productos derivados del metabolismo cerebral vertidos en la linfa (Sherrington) o a una hipnotoxina, cuya existencia habría sido puesta de relieve en la sangre, en el líquido céfalo-raquídeo y en el plasma cerebral, y que ha sido asimilada a un polipéptido, cuya actividad se destruye a la temperatura de 65° (Weichardt). Dentro de esta doctrina, que tanta boga ha alcanzado, no pueden explicarse gran número de hechos de observación diaria, tales como la anticipación y el retardo voluntario del sueño, la influencia de la sugestión, de la obscuridad y del silencio sobre su aparición, el momento de su máxima profundidad, etc. Las mismas objeciones pueden dirigirse a otras teorías, p. ej., a la teoría endocrina, según la cual en el determinismo del sueño intervienen ciertos productos de secreción interna, en especial el hormón hipofisario. Salmon insiste, en efecto, sobre la frecuencia con que presentan perturbaciones del sueño (insomnio o hipersomnia) los individuos con tumores hipofisarios, y sobre las curaciones y mejorías que se obtienen en algunos de estos casos mediante la administración de extractos hipofisarios, por la radioterapia local o por la hipofisectomía parcial.

Cierto que no puede negarse la intervención de factores internos endocrinos en el determinismo del sueño. Particularmente interesante es el hecho de que el erizo en estado de sueño invernal despierta cuando se le inyecta jugo tiroideo, permaneciendo en este estado durante horas o días, hasta que, al destruirse o eliminarse la tiroidina inyectada, vuelve el animal a caer en estado de sueño. También en clínica humana sabemos que los enfermos con hipotiroidismo propenden a la modorra y al sueño, y en cambio, los hipertiroideos presentan tendencia a la agitación y al insomnio. Aparte el tiroides, influyen de hecho en la regulación de la periódica actividad del sueño, las increciones de otras glándulas, en especial de la hipófisis (Salmon) y de las suprarrenales; pero parece seguro que la influencia de las glándulas incretoras constituye uno de los mecanismos reguladores del sueño, pero no el único, ni el más importante. Debemos de considerar la vigilia y el sueño como funciones periódicas, en relación con los cambios físicos ambientales que determinan la periódica sucesión del día y de la noche. Acerca del centro regulador del sueño, véase lo que se dirá más adelante.

Durante el sueño se retardan los movimientos del corazón, disminuye el número de movimientos respiratorios, la presión arterial desciende, disminuye el tono muscular, la pupila está en miosis (miosis paralítica), los reflejos cutáneos y tendinosos están disminuídos, observándose a veces el fenómeno plantar de Babinsky; la temperatura central baja algo y los procesos nutritivos se realizan con más lentitud que en el estado de vigilia. El durmiente que no sueña puede compararse a un organismo descerebrado, desprovisto de toda conciencia; al paso que en los ensueños se tiene conciencia, pero no la conciencia de sí, que sería un atributo del estado de vigilia (Spitta).

El **insomnio** o agripnia se presenta accidentalmente en sujetos sanos a consecuencia de preocupaciones, de excesos intelectuales, de transgresiones dietéticas, del abuso de excitantes psíquicos y, finalmente, en la convalecencia de numerosas enfermedades. Fuera

de esto, la agripnia es un síntoma común a gran número de procesos morbosos, por cuyo motivo apenas tiene valor desde el punto de vista diagnóstico. El insomnio puede observarse en las enfermedades orgánicas y funcionales del sistema nervioso (sífilis cerebral, tumores cerebrales, meningitis, neurastenia, histeria), en las afecciones del tracto gastroentérico, en las afecciones del corazón y del aparato respiratorio, en los estados febriles de muy diversa naturaleza, en ciertos estados autotóxicos dependientes de un defectuoso funcionamiento del hígado, de los riñones, etc., y en fin, en el curso de algunas intoxicaciones exógenas. Cuando ahora nos preguntamos a qué mecanismo obedece el insomnio observado en las circunstancias dichas, debemos responder que está relacionado con un estado de sobreactividad morbosa de los elementos nerviosos de la corteza cerebral. Una tal sobreactividad de las neuronas cerebrales puede depender fundamentalmente de alguna de estas causas: 1. De que lleguen al cerebro excitaciones suficientemente intensas para mantenerlo en estado de excitación, tal como ocurre en todas las afecciones dolorosas, en cuyo caso el mejor hypnagogo serán los medicamentos sedantes del dolor (morfina, pantopón). En las afecciones pruriginosas y en los catarros de las vías respiratorias acompañados de tos pertinaz, el insomnio reconoce un mecanismo análogo.—2. De un estado de excitación de los elementos nerviosos de la corteza, dependiente de influencias tóxicas externas o internas (café, té, toxinas, venenos endógenos), de influencias térmicas (hipertermia febril), de una defectuosa nutrición de las células ganglionares (relacionada con alteraciones de la crásis sanguínea o con una irrigación deficiente de las mismas células), o en fin, con lo que se ha dado en llamar debilidad irritable neurasténica.—3. Finalmente, puede descubrirse a veces como causa de agripnia, la aparición de ideas fijas, de preocupaciones morbosas, sobre todo, el temor a no conciliar el sueño o el miedo al sueño, tal como se observa en algunos neurópatas y psicópatas. Sea cual fuere la causa y la forma del insomnio —ya se trate de una tardanza mayor o menor en la conciliación del sueño, de un sueño entrecortado repetidamente o de insomnio completo—, los individuos experimentan un sentimiento de malestar, que no es otra cosa que la traducción de una especie de fatiga nerviosa, de la falta de reparación nutritiva de las células ganglionares que han trabajado en exceso. Sin embargo, algunos enfermos son tan resistentes al insomnio, que pasan semanas enteras sin conciliar el sueño y sin que por ello se resientan, a lo menos aparentemente. Los hechos de esta última categoría se explican admitiendo que los enfermos ya no son capaces de experimentar la sensación de fatiga, a consecuencia de profundas alteraciones funcionales de los centros nerviosos.

Tiene cierta importancia el conocimiento del sentido de los ensueños, pues las asociaciones mentales que se realizan durante el dormir traducen en parte el contenido de la subconsciencia, constituyendo, por decirlo así, una revelación de las tendencias ocultas. No sabemos hasta qué punto pueden considerarse como anormales los ensueños eróticos, acompañados o no de sensación de placer, que experimentan gran número de individuos de ambos sexos a par-

tir de la detumescencia sexual (Moll); pero lo que sí puede afirmarse, es que los ensueños eróticos, cuya fábula corresponde habitualmente a los ideales sexuales del sujeto vigil, son en ocasiones un signo revelador de la constitución psicopática del individuo. A lo sumo, sólo podrá hablarse del carácter morboso de estas manifestaciones de autoerotismo inconsciente, en el caso de que surjan, no a título esporádico, sino con frecuencia inusitada, pues entonces quizá debamos interpretar los ensueños muy reiterados de contenido erótico como expresión de una especial constitución psicosexual, que, no obstante, puede permanecer en estado latente. A este respecto será conveniente insistir una vez más en que las histéricas no son presa de ensueños eróticos con mayor frecuencia que los individuos sanos o que otros enfermos (tampoco está más desarrollada en ellas la líbido); y que los ensueños, sea cualesquiera su fábula, no significan en todo caso la tendencia a la satisfacción de un deseo sexual, conforme ha expuesto Freud. Partiendo de su doctrina psicosexual sobre la histeria, Freud pretende, en efecto, que todo ensueño constituye un símbolo erótico más o menos deformado, y ha establecido, dejándose llevar de esta idea directriz, todo un simbolismo de los sueños, que, a lo que parece, no tiene más defecto que el de ser inferior a la interpretación simbólica y multiforme establecida por ciertas adivinadoras. Pero dejando a un lado la cuestión relativa al simbolismo de los ensueños, lo que no ofrece duda es que éstos constituyen una revelación de lo subconsciente, y que influyen a veces de manera decisiva en la orientación de los sentimientos y de las ideas durante el estado de vigilia, y esto a pesar de que el enfermo no haya conservado el menor recuerdo de las imágenes surgidas durante el dormir.

Durante el sueño se experimentan a veces emociones de carácter deprimente o expansivo (tristeza, vergüenza, alegría, etc.), que pueden llegar a tener una viveza extraordinaria, a juzgar al menos por las huellas que dejan y que perduran aún durante el estado subsiguiente de vigilia, a pesar de no conservarse recuerdo alguno de la fábula. Las pesadillas, esto es, los ensueños angustiosos, se presentan a título episódico en individuos perfectamente sanos, coincidiendo por lo común con impedimentos respiratorios o circulatorios dependientes de una mala actitud o de la mala posición de las ropas (al dificultar la respiración); pero, con mayor frecuencia, se observan en los niños bajo forma especial de terrores nocturnos. El pavor nocturno se observa especialmente en niños nerviosos y en chicos afectos de vegetaciones adenoideas, y se traduce porque, a consecuencia de ensueños terroríficos, los enfermitos despiertan sobresaltados y buscan la protección de las personas que duermen en su proximidad; semejantes ensueños terroríficos se presentan a veces a consecuencia del uso de excitantes psíquicos (té, café, vino) o de lecturas y espectáculos que hieren vivamente la imaginación del infante durante el estado de vigilia (films terroríficos, lecturas y cuentos pavorosos), o bien están ligados a la existencia de trastornos dispépticos, de vermes intestinales, etc.; pero, sobre todo, a la presencia de vegetaciones adenoideas (Rey). Los ensueños que constituyen el delirio alcohólico agudo adoptan de ordinario carác-

ter terrorífico y consisten, sobre todo, en visiones alucinatorias de animales, de bandidos, de incendios, de escenas macabras, etc. Mencionaremos, para terminar, los ensueños que aparecen a veces como único «equivalente» de los ataques epilépticos, ensueños que pueden ir acompañados de incontinencia de orina.

La actividad psíquica que es propia del ensueño se desenvuelve sin esa precisión en el engarce de las asociaciones que caracteriza la actividad vigil, precisión que supone, desde luego, un esfuerzo; y además, sin que las imágenes vayan acompañadas de movimientos corporales. «El sueño es la vida mental completa, con la ausencia de la tensión, del esfuerzo y del movimiento corporal» que entran en juego cuando el espíritu está despierto (Bergson). Mas del mismo modo que las excitaciones de los sentidos pueden dirigir la actividad mental durante el estado de vigilia, también los ensueños pueden ser orientados momentáneamente por las impresiones sensitivo-sensoriales que hieren al durmiente. La voz de una persona conocida puede hacer surgir la imagen hípnica de ella; el sonido de un timbre o de una campana, encauzará el sueño en una dirección determinada (el durmiente soñará, p. ej., que acaba de fallecer uno de sus familiares y que oye la campana funeral); una excitación cutánea, la picadura de un parásito, p. ej., provocará quizá la aparición de un ensueño en el que el propio durmiente se verá agredido por un bandido armado de un puñal. En la esfera de los ensueños angustiosos es posible encontrar muy frecuentemente el origen de la pesadilla; así, los sujetos afectos de disnea sueñan con frecuencia que son víctimas de animales monstruosos que les oprimen el pecho, o de accidentes por aplastamiento; los individuos dispépticos se ven corroídos por llagas interiores o atacados por animales que les devoran las entrañas; las personas que son víctimas de calambres de los músculos de las pantorrillas, pueden soñar, en el momento que sobreviene la contractura, que les están sometiendo a un suplicio con el ánimo de arrancarles una confesión, etc. En las cardiopatías orgánicas, es común que sobrevengan ensueños de contenido terrorífico acompañados de ansiedad y angustia. Todo esto prueba que en el desenvolvimiento de esta vida psíquica estrecha que es propia del ensueño normal, intervienen mecanismos asociativos, mecanismos que no funcionan con la regularidad y precisión que en el estado de vigilia, a causa de la parálisis de la voluntad y del proceso aperceptivo. Generalmente las imágenes que constituyen los ensueños tienen escasa fuerza motora a pesar de la viveza con que en ocasiones parecen presentarse, pero esto no excluye que en ciertos individuos sanos se exterioricen a veces los ensueños mediante la palabra o mediante actos más o menos complejos. No haremos más que citar en este lugar el sonambulismo histérico y el delirio onírico, de los que se trató en otra ocasión.

Sábese de antiguo que ciertas manifestaciones morbosas se exacerban o se presentan exclusivamente durante la noche o durante el sueño nocturno. Desde luego, no es infrecuente que los accesos epilépticos estallen exclusivamente durante el sueño, de tal manera que algunos sujetos nunca han tenido una sóla crisis comicial diurna (epilepsia nocturna). También es conocida la frecuente presentación o agravación nocturna de las crísis de asma bronquial, de disnea cardial y de angor; la exacerbación de los dolores osteóscopos de origen sifilítico y de los ataques de artritis úrica; la presentación de crísis sudorales nocturnas en los tuberculosos; la exacerbación de las sensaciones pruriginosas en los pruritos de la más variada naturaleza, etc., etc. La explicación de estos hechos no es igual para todos los casos; pero, entre otros factores, hay que contar con las oscilaciones automáticas periódicas del tono del sistema neural vegetativo, oscilaciones que se producen en el sentido de un incremento del tono vagal durante las horas de la noche.

No debemos pasar por alto el papel etiológico de los ensueños. Con esto queremos indicar que las representaciones que constituyen los ensueños pueden ser causa en ocasiones de disturbios somáticos y viscerales que aparecen durante la vigilia, y que a veces se mantienen por largo tiempo. Esto se ha observado exclusi-

vamente en el histerismo y en otras psiconeurosis. Aparte los casos consignados en la literatura, yo puedo recordar el de una enferma que, soñando que uno de sus hijos se precipitaba desde un balcón, fué presa de gran terror y no pudo dar un paso para acudir en socorro del hijo precipitado: al despertar, tenía paraplegia histérica. Otro enfermo sueña que tiene una grave afección del pecho, y desde este momento aqueja neurosis de tipo respiratorio, con disnea subjetiva, opresión y dolores erráticos en el tórax y abdomen, sin que pudiera descubrirse lesión orgánica alguna. Los ejemplos podrían multiplicarse, y yo mismo podría añadir algunos más a los ya señalados; pero juzgo que basta esta somera indicación para hacerse cargo del valor etiológico de los ensueños, cuya influencia se hace sentir por vía exclusivamente psicógena. Por un mecanismo en cierto modo análogo actúan como factores etiológicos en la explosión de las crísis histéricas o en la aparición de trastornos histéricos permanentes, las emociones y ciertos complejos psíquicos subconscientes de los que no se hacen cargo los enfermos, pero que casi siempre pueden ponerse de relieve mediante un psicoanálisis bien conducido.

La **somnolencia** se presenta de ordinario como sintomática en los tumores encefálicos, en la encefalitis epidémica, en los trastornos circulatorios del cerebro (anemia cerebral, arterioesclerosis), en multitud de estados autotóxicos e infecciosos (autointoxicación hepática, envenenamiento urémico) y en ciertos estados de insuficiencia endocrina, particularmente en el mixedema. Durante la vigilia pueden sobrevenir **crísis narcolépticas**, cuyo número y duración varían de un caso a otro. Semejantes accesos de narcolepsia se instalan bruscamente o de manera insidiosa, tienen una duración que oscila entre pocos segundos y algunas horas, y ceden poco a poco o de manera repentina, para repetirse quizá dos o más veces durante el día. Estas crísis de sueño patológico se observan en individuos afectos de tumores cerebrales, en la polioencefalitis superior de Wernicke, en los disturbios de algunas glándulas de secreción interna (sobre todo, en el hiperfuncionamiento hipofisario), en la enfermedad del sueño dependiente de la infección por el *Trypanosoma gambiense,* y en otros estados infecciosos, especialmente en la forma cerebroespinal de la grippe y en la llamada forma letárgica de la encefalitis epidémica, y además, en las enfermedades funcionales del sistema nervioso. A este respecto, deben señalarse las crísis narcolépticas que aparecen como equivalente epiléptico, y que pueden alternar con manifestaciones epilépticas de otro carácter (convulsiones, vértigos), y además, las crísis de narcolepsia de naturaleza histérica, que se presentan en ocasiones consecutivamente a crísis convulsivas, o bien de manera aislada, a título de equivalente de los ataques convulsivos.

Según el aspecto que ofrece el enfermo, se distingue el sueño histérico propiamente dicho de la **letargia.** Durante el sueño, el pulso se mantiene normal, los movimientos respiratorios son superficiales y frecuentes, o por el contrario, lentos y calmos, y existe anestesia sensitivo-sensorial completa; la presión sobre zonas histerógenas puede provocar el desarrollo de una crisis convulsiva y la cesación del sueño. En la letargia, que tiende a considerarse siempre de

naturaleza histérica, los movimientos respiratorios y la actividad del corazón son tan poco aparentes, y el enfriamiento periférico tan marcado, que el enfermo da la impresión de un cadáver. La mayoría de los enterramientos realizados en vida se refieren a sujetos sumidos en letargia.

Al contrario de lo que ocurre en la agripnia, debemos admitir que la somnolencia y las crísis narcolépticas son la expresión de estados parésicos o paralíticos de aquellos territorios cerebrales que constituyen el substrato fisiológico de los procesos psíquicos. Los fenómenos de inhibición cortical que se traducen por la aparición de crisis de narcolepsia, pueden estar relacionados con lesiones anatómicas del cortex (encefalitis, esclerosis placular, tumores, lues cerebri), o bien con simples lesiones funcionales ligadas a trastornos circulatorios del encéfalo o a la presencia de especiales venenos en el torrente circulatorio, y también a la existencia de peculiares disturbios psíquicos. Claro está que para explicar los accesos de sueño que sobrevienen bruscamente en caso de lesiones corticales o de tumores encefálicos, hay que conceder participación esencial a los trastornos de la irrigación sanguínea, pues de lo contrario no podríamos explicar satisfactoriamente los hechos. Sin embargo, al intentar estatuir una teoría racional que explique todas las formas patológicas de sueño, tropezamos con dificultades insuperables. Un factor al que no se ha concedido toda la importancia que realmente tiene, está representado por las perturbaciones de la sensibilidad, conforme se deduce de las observaciones clínicas de algunos autores (Ziemssen, Strümpell), quienes han tenido ocasión de observar la aparición del sueño tan pronto se impedía llegar al cerebro las excitaciones periféricas sensoriales que mantenían la actividad del enfermo. La importancia que tienen estos hechos desde el punto de vista psicológico, estriba precisamente en que permiten suponer que el aislamiento de la conciencia, al apagarse sus relaciones con el mundo exterior y con el propio cuerpo, es un factor esencial para la aparición de las crísis de sueño que se desarrollan en circunstancias especiales.

A propósito del «centro del sueño», ya Mauther admitía la existencia de un tal centro en la substancia gris del tercer ventrículo, cuya fatiga o agotamiento periódico conduciría al estado de sueño. En el determinismo de las crísis narcolépticas, Redlich hace intervenir alteraciones del tálamo y de las partes vecinas del tercer ventrículo; y más modernamente pretende Pette que el sueño morboso sintomático de algunas enfermedades, en especial de la encefalitis epidémica, está relacionado con lesiones de la substancia gris de la parte posterior del tercer ventrículo y de la zona próxima del acueducto silviano. En el esquema de la fig. 102, imitado de v. Economo, la zona limitada por la línea de puntos, correspondiente a la región mesencéfalo-diencefálica, corresponde al centro regulador del sueño y la vigilia; las lesiones limitadas a la zona rayada verticalmente provocan sueño morboso, y las alteraciones circunscritas a la zona rayada en sentido horizontal determinan insomnio. Experimentalmente se ha visto que la picadura de las paredes del tercer ventrículo, así como la galvanización anódica de la región infundíbulo-ventricular y la inyección de cloruro de calcio en los ventrículos laterales, determina un estado de sueño. Desde el punto de vista clínico, Marinesco y sus colaboradores han hallado lesiones de los núcleos del tuber en enfermos con meningitis tuberculosa de forma hipersómnica.

Durante el sueño anormal no sólo están bloqueadas las funciones superiores del cerebro (consciencia, sensorium y motorium), sino

que hay también una depresión de las funciones vegetativas, de tal manera que puede admitirse que el sueño total es el sueño psíquico, del cerebro, más el sueño somático. Si existe a veces una disociación de estas funciones hípnicas, es lo que parece ocurrir en la **cataplexia**, que coincide en ocasiones con las crísis narcolépticas, pero que puede presentarse a título independiente. Durante las crísis cataplécticas, que estallan bruscamente, ya a consecuencia de una emoción, ya sin causa externa ostensible, el enfermo pierde la regulación del tono postural y de actitud (flexión del tronco y flexión de la cabeza, si está sentado; flexión de las rodillas, que puede conducir a la caída), como ocurre durante el sueño; pero conserva, en cambio, la consciencia. Creo yo que estas crísis cataplécticas, que duran sólo segundos o pocos minutos, son afines de las crísis astáticas de la epilepsia postural, precisamente de las crísis no acompañadas de obnubilación de la conciencia.

Examinando ahora comparativamente las circunstancias en que se desarrollan los dos estados opuestos, el insomnio y la narcolepsia, se puede establecer el siguiente resumen:

| Insomnio, agripnia | Somnolencia. Narcolepsia |
|---|---|
| Dependiente de enérgicas excitaciones periféricas de carácter doloroso o pruriginoso. Las fuertes excitaciones sensoriales (ruidos, luz viva) impiden o retardan la conciliación del sueño en los sujetos sanos, y con mayor motivo, en las personas irritables. | Relacionada con el apagamiento de la sensibilidad general cuando se excluyen, al mismo tiempo, las vías sensoriales por las que el enfermo está en comunicación con el mundo exterior. El silencio y la oscuridad anticipan o favorecen la aparición del sueño en el sujeto sano. |
| La agripnia puede estar relacionada con fenómenos de excitación de la corteza, producidos por venenos endógenos o exógenos o por trastornos circulatorios. Las lesiones limitadas a ciertos segmentos del cerebro intermedio (véase el esquema) provocan un sueño morboso, como parece ser el caso en la encefalitis letárgica. | Determinados venenos externos e internos provocan el sueño, y también producen el mismo efecto los disturbios circulatorios muy pronunciados de la corteza cerebral que acarrean la parálisis funcional de los centros psíquicos. Las lesiones de una zona circunscrita del cerebro intermedio, son causa de insomnio. |
| Ciertas preocupaciones e ideas morbosas conducen al insomnio. También en el individuo sano, las ideas fijas y las preocupaciones de toda índole suficientemente intensas, influyen sobre el sueño en sentido desfavorable. | Es indudable que ciertos factores psíquicos (sugestión) y determinados procesos subconscientes, pueden determinar crisis de sueño patológico, de sueño histérico. «Dormir es desinteresarse». (Bergson). |

Ya se dijo que la vigilia y el sueño son considerados como funciones periódicas relacionadas con los cambios físicos ambientales que determinan la periódica sucesión del día y de la noche. Acer-

ca del mecanismo del ritmo periódico, recuérdese lo dicho en la Introducción, en las págs. 21 y siguientes de este mismo volumen. Pero debemos de advertir ahora que a veces se produce una **inversión del sueño.** Trátase en ocasiones de una inversión provocada experimentalmente o intencionalmente, como ocurre, v. gr., en los individuos que se ven obligados a trabajar durante la noche; pero otras veces se trata de una inversión de tipo patológico, tal como es el caso en algunos enfermos que duermen durante el día, y en cambio, permanecen vigiles o excitados durante las horas de la noche. La explicación de estos hechos hay que buscarla en una inversión periódica del ritmo normal del organismo, cuya causa inmediata no conocemos por ahora.

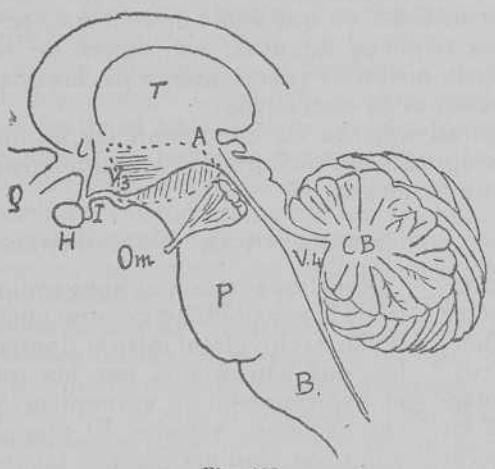



Fig. 102

Q, quiasma óptico. T, tálamo. H, hipófisis. I, Infundíbulo. Om, nervio óculomotor. $V_3$, tercer ventrículo. $V_4$, cuarto ventrículo. P, protuberancia. B, bulbo. CB, cerebelo. A, zona limitada por la línea de puntos, que corresponde al centro del sueño. V. el texto (pg. 768).

Este es el momento de dedicar algunas palabras al estudio del **sueño hipnótico.**

Los caracteres psicológicos de la hipnosis permiten diferenciarla por lo pronto del sueño natural, con el que no tiene más que un parentesco puramente externo. El estado hipnótico está caracterizado por la suspensión de ciertas actividades del espíritu, sobre todo, por la parálisis de la voluntad y de la apercepción (Wundt), coincidiendo con la exageración simultánea de otros procesos mentales; pero lo que le distingue ante todo del sueño fisiológico, es la existencia de un lazo espiritual que liga al hipnotizado con el hipnotizador, el cual puede influir sobre las representaciones y sobre las funciones corporales del primero mediante sugestión. Por «sugestión» debe entenderse, no «el acto por el cual una idea es introducida en el cerebro y aceptada por éste», conforme sostiene Bernheim, sino, en un sentido más restringido, la aparición irreflexiva e involuntaria de procesos psicofísicos inducidos por el hipnotizador.

Es seguro que hay un tanto por ciento bastante elevado de sujetos no hipnotizables. Los histéricos y los niños, cuya vida mental normal tantas analogías tiene con la psíque histérica, figuran en primer término entre los que poseen mayor capacidad para ser hipnotizados. Por otra parte, es digno de notar que la mayoría de los individuos incluídos en el grupo de la demencia precoz no son hipnotizables, y que en la mayor parte de los psicasténicos sólo puede provo-

carse un sueño tan superficial que apenas merece el calificativo de hipnótico. De todos modos, en los sujetos hipnotizables puede producirse la hipnosis, ya de manera fortuita, espontánea (auto-hipnosis), ya mediante excitaciones sensitivo-sensoriales de muy diversa índole, haciéndoles fijar la mirada sobre un pequeño objeto brillante, haciéndoles percibir el ruido monótono de un reloj, estimulando las terminaciones olfatorias mediante ciertos perfumes o provocando excitaciones tactiles suaves (pases) a nivel de los párpados, de la frente, etc. En la superficie del cuerpo, a nivel del cráneo, del tronco y de los miembros, se descubren a veces zonas circunscritas cuya presión provoca inmediatamente la hipnosis (zonas hipnógenas), o bien, si el sujeto está dormido, la cesación brusca del sueño hipnótico (zonas hipnofrenas). Estas zonas corresponden, en principio, a los territorios histerógenos e histerofrenatrices de que se habló en otra ocasión. Bernheim, y lo mismo Wundt, sostienen que todos los recursos empleados para provocar la hipnosis, todos los medios hipnógenos, actúan por simple sugestión, despertando la idea del sueño.

Cuando se duerme al sujeto con la simple orden «Dormid!», la idea del sueño es sugerida desde el primer momento, y lo mismo ocurre cuando al emplear los diferentes procedimientos hipnógenos señalados, se previene al sujeto que intentamos dormirle. Sin embargo, en todos aquellos casos en que sobreviene el sueño sin que se sugiera directamente la idea de dormir, ¿en qué forma una excitación sensitiva o sensorial es capaz de hacer surgir esta idea? Debería admitirse, p. ej., que la presión sobre una zona hipnógena despierta la idea del sueño, y por tanto, que se trata de un fenómeno autosugestivo; pero, a la verdad, el análisis psicológico no ha avanzado lo suficiente para explicar los hechos de esta manera exclusivista. Parece que debe admitirse que ciertas excitaciones periféricas pueden determinar en los individuos de constitución hipnotizable, un estado peculiar de inhibición de ciertos territorios de la corteza, y consiguientemente, la suspensión de ciertos procesos mentales, dejando intactas otras zonas cuya actividad fisiológica está normalmente inhibida por los territorios parésicos. De otra parte, los hechos de hipnotismo animal (Preyer, Richet y otros) no armonizan con la teoría expuesta por Bernheim acerca de la reductibilidad de todos los medios hipnógenos a la sugestión. Los reflejos de inmovilización estudiados en los animales (artrópodos, crustáceos, reptiles, aves, mamíferos) —determinados mediante excitaciones del tegumento, o colocando a los animales en ciertas posiciones, o imprimiéndoles movimientos pasivos—, constituyen un buen ejemplo del fenómeno de hipnosis animal.

Con arreglo a la profundidad del sueño, pueden distinguirse en la hipnosis las siguientes fases (Bernheim):

I. Al despertar del sueño se conserva el recuerdo de lo que ha acaecido durante él. Por lo que respecta al estado de otras actividades psíquicas, se distinguen en esta primera fase dos períodos, según el grado de parálisis de la voluntad:

1. El hipnotizado todavía es capaz de esfuerzos voluntarios más o menos intensos. Los diferentes grados de este período pueden reasumirse de la siguiente manera:

*a)* Entorpecimiento, pesadez de cabeza.

*b)* Igual apariencia que en *a;* el durmiente no puede abrir los ojos espontáneamente.

*c)* Estado cataléptico. El sujeto conserva la actitud que se le sugiere o provoca, pero es capaz de cambiar de actitud si se le ordena.

2. Parálisis completa de la voluntad.

*d)* Catalepsia más profunda. Imposibilidad de romper las actitudes provocadas o sugeridas. Si durante este estado se imprime a los miembros superiores un movimiento rotatorio (o si se sugiere), el movimiento continúa indefinidamente.

*e)* Aparte los signos precedentes, pueden provocarse contracturas por sugestión.

*f)* Obediencia automática. El sujeto que, abandonado a sí mismo, permanece inmóvil, ejecuta los actos que se le ordenan (andar, sentarse, etc.)

II. Los sujetos no conservan, al despertar, recuerdo de lo que ha pasado (amnesia al despertar).

*g)* No es posible sugerir alucinaciones.

*h)* Alucinabilidad. Pueden sugerirse alucinaciones durante el sueño.

*i)* Pueden despertarse alucinaciones durante el sueño (intrahipnóticas) y alucinaciones posthipnóticas.

En el estado de hipnosis, sobre todo en los grados más profundos del mismo, puede sugerirse la realización de determinados movimientos y la adopción de diversas actitudes; pueden sugerirse asimismo alucinaciones e ilusiones en las diferentes esferas sensoriales y sensitivas (alucinaciones visuales, auditivas y tactiles; dolores, sensación de hormigueo) y, de manera mucho menos constante, modificaciones en los órganos y en los aparatos no sometidos habitualmente al imperio de la voluntad, por ejemplo, trastornos vasomotores limitados, hemorragias nasales y oculares, modificaciones de la temperatura corporal, etc. La sugestión hipnótica de estados afectivos hace variar la frecuencia del pulso (Astruck) y produce modificaciones del cambio material (Grafe). De otra parte, Heyer ha visto que la curva de la secreción gástrica durante la hipnosis guarda estrecha relación con el carácter del alimento sugerido, pues la sugestión de una comida de carne, de grasas o de hidratos de carbono determina una curva de secreción comparable a la que provocan estos alimentos ingeridos por el sujeto vigil.

Después de un período de latencia de cinco a doce minutos aparece la secreción de jugo gástrico en los sujetos en hipnosis a quienes se sugiere la ingestión de alimento. Heyer ha visto que la cantidad y la composición del jugo segregado en estas condiciones guarda relación con la calidad de la alimentación sugerida. También se influye por vía sugestiva sobre la motilidad y el tono gástricos. Otros investigadores (Langheinrich, Luckhard y Johnston) estudiaron asimismo la secreción gástrica en hipnosis, y Jaso, que repitió estas investigaciones en mi clínica, vió que una enferma a la que sugería la ingestión de un vaso de leche segregaba 45 c. c. de jugo con una acidez total de 2 por mil, y 75 c. c. de jugo con una acidez de 0,9 por mil durante la sugestión de una comida de carne. Delhougne y

Hansen probaron que también se provoca la secreción de un jugo duodenal adecuado mediante sugestión hipnótica; así, en tanto la sugestión de una comida albuminoidea dió lugar a la secreción de un jugo de elevada capacidad tríptica, la sugestión de una comida grasa condujo a la secreción de jugo rico en lipasa, y la sugestión de una comida hidrocarbonada determinó la secreción de un jugo dotado de elevada potencia amilolítica. La secreción de jugo se inicia después de un período de latencia de uno a dos minutos de realizada la sugestión.

Wittkower estudió la influencia de los afectos sugeridos sobre la excreción biliar, y ha visto que las emociones de miedo y de alegría aumentan el flujo biliar, y que las emociones de pesadumbre y disgusto tienen un efecto inhibidor. El mismo Wittkower estudió los cambios leucocitarios relacionados con las emociones sugeridas.

Por lo que respecta a las modificaciones inducidas en el cambio material y en la regulación del calórico, vió Eichelberg mejorar las elevaciones febriles psicógenas mediante sugestión hipnótica, y ha podido provocar también elevaciones térmicas por vía sugestiva. Asimismo, Gehsler y Hansen demostraron la posibilidad de influir sobre la regulación calórica mediante hipnosis, provocando reacciones vasomotoras, térmicas y nutritivas en consonancia con la idea sugerida de frío o de calor. Por su parte, Glaser vió descender la calcemia a 2,16 mgr. por cien mediante sugestión de un reposo absoluto, y Grafe fué el primero en demostrar que la sugestión intrahipnótica de emociones deprimentes elevaba el metabolismo de fondo, que se levantó en algún caso a + 25 por ciento.

Igual demostración se hizo en mi clínica. En tres histéricas fácilmente hipnotizables se obtuvieron los siguientes resultados:

| | I | II | III |
|---|---|---|---|
| Metabolismo en estado vigil | + 4,3 | — 32,19 | + 5 por 100 |
| » » hipnosis | + 7,5 | | |
| Met. en hipnosis con sugestión de una pena profunda | + 21,7 | — 12,3 | + 15 » |

También se ha visto que la sugestión intrahipnótica de la ingestión de un vaso de agua azucarada produce una elevación de la carga glucémica (Jaso y Outeiriño).

Las contracturas y las alucinaciones de origen sugestivo entran en el grupo de las sugestiones positivas; pero también es posible provocar en los sujetos sumidos en hipnosis, sugestiones de carácter negativo, es decir, parálisis motora de uno o más miembros, parálisis de cualesquiera de los aparatos sensoriales (ceguera, sordera y anosmia sugestivas) y anestesias más o menos extensas del tegumento y de las mucosas. Pero ya se trate de sugestiones más o menos simples, o bien de sugestiones más complejas relativas a la ejecución de actos complicados o a trasmutaciones de la personalidad, el carácter psicológico más saliente de la hipnosis es la absoluta parálisis de la voluntad y la ausencia completa de recuerdo al despertar, la amnesia, en tal forma que el sujeto no conserva memoria alguna de todo cuanto ha ocurrido durante el sueño. No obstante, si al despertar del sueño, y por consiguiente, en el estado de vigilia, el sujeto no recuerda nada de lo acaecido durante la hipnosis, esto ocurre solamente en los grados más profundos de la misma, pues en las fases más superficiales del sueño hipnótico todavía puede conservarse un recuerdo más o menos vago de los hechos. De todos modos, la amnesia no sólo se limita a la totalidad de los actos y fenómenos sugeridos y realizados durante la hipnosis, sino también a las sugestiones posthipnóticas, o mejor, a la sugestión intrahipnótica de representaciones o de modificaciones corporales que

han de surgir al despertar del sueño o en un plazo más o menos largo después de despertar. Es evidente que si durante el estado de hipnosis se sugiere la realización de un acto determinado en el momento de despertar (o en tal día, más o menos lejano), el sujeto ejecutará el mandato sin que tenga noción de los móviles que le inducen a la ejecución del acto; pero, en estas circunstancias, como el hipnotizado no recuerda la orden del hipnotizador, debe admitirse que tal estado, es decir, el estado en que se encuentra el sujeto hasta el momento de la ejecución del acto sugerido, constituye un estado intermedio entre la vigilia y la hipnosis (hipnosis parcial de Wundt), pues a pesar de que la actividad mental del sujeto se desenvuelve según los cauces habituales, en el momento preciso obra en consonancia con los estímulos inducidos durante el sueño, es decir, con la orden sugerida, sin que tenga conciencia de los motivos que le impulsan a ejecutar el acto y sin que pueda oponerse a su realización. En la sugestión posthipnótica a plazo más o menos remoto, el sujeto puede o no recordar la ejecución del acto inducido durante el sueño.

Los trabajos fundamentales de Charcot han establecido tres formas o grados de hipnosis con sus correspondientes caracteres somáticos: 1. En la fase cataléptica el sujeto permanece con los ojos abiertos, la mirada fija y el cuerpo inmóvil; los reflejos tendinosos están debilitados o abolidos; hay insensibilidad completa para los estímulos dolorosos, pero se conservan intactos el sentido muscular, la visión y la audición. El enfermo conserva indefinidamente las actitudes impresas sin dar señales de fatiga (posiciones cataléptica). 2. Durante el período letárgico permanece el sujeto rígido, con los ojos cerrados o entornados; los reflejos tendinosos están exaltados, la sensibilidad dolorosa está abolida (analgesia completa), persistiendo cierto grado de actividad sensorial. En este estado se descubre gran hiperexcitabilidad neuromuscular, que se traduce porque la presión sobre los troncos nerviosos periféricos determina la contracción de los músculos respectivos. 3. En la fase sonambúlica los ojos están cerrados o medio ocluídos y los párpados están agitados por estremecimientos; la rigidez de los músculos es menos acentuada que en 2; no existe hiperexcitabilidad neuromuscular, persiste la analgesia y se comprueba la existencia de hiperestesia sensorial (visual, auditiva y olfatoria). Esta forma de hipnosis corresponde al verdadero «sueño magnético».

Los caracteres somáticos descritos están muy lejos de ser constantes, ni siquiera frecuentes, observándose tan sólo en ciertos individuos; pero lo que es indudable, es que los sujetos sumidos en estado de hipnosis presentan determinados caracteres somáticos y psíquicos independientemente de toda sugestión. Desde el punto de vista somático, prodúcense modificaciones respiratorias y circulatorias (retardo), descenso de la temperatura y apagamiento de la sensibilidad, tanto más pronunciado cuanto mayor es la profundidad del sueño. La función auditiva no se extingue, y hasta puede estar sobreexcitada. Desde el punto de vista psíquico, es característica la parálisis intrahipnótica de la voluntad y la amnesia subsiguiente al despertar.

En la actualidad no puede sostenerse el criterio defendido por la escuela de Charcot acerca de la identidad entre la histeria y la hipnosis, criterio según el cual no existiría diferencia alguna substancial entre las varias formas de hipnosis y la catalepsia, la letargia y el sonambulismo histéricos. En la hipnosis se trataría de fenómenos provocados, y de fenómenos espontáneos en el histerismo (Gilles de la Tourette). Mas si no resulta posible asimilar los fenómenos histéricos e hipnóticos, precisamente por el hecho de exis-

tir gran número de enfermos de histerismo no hipnotizables, y por existir a su vez individuos sanos capaces de ser sumidos en estado de hipnosis, tampoco resulta posible identificar la hipnosis con el sueño natural, del que se distingue, ante todo, por el nexo espiritual que une al hipnotizado con el hipnotizador; ni tampoco cabe considerar el estado hipnótico como un sueño simulado que se presenta en aquellos sujetos que poseen una tendencia morbosa a la alteración de la verdad y a la confabulación (mitomanía), entre los que figuran en primer plano los individuos histéricos. Si se mira la histeria como una forma especial de mitomanía, es decir, como un estado de predisposición constitucional a falsear la verdad, a inventar sucesos imaginarios, en una palabra, a fabular y mentir (Dupré), hasta resultaría lógico considerar la hipnosis como un estado cuya representación mítica estuviese constituída por el tema del sueño; pero si reflexionamos que, a pesar de todas las apariencias de un sueño simulado, la hipnosis no representa un estado de simulación voluntaria, sino, a lo sumo, una imitación involuntaria del dormir, y por tanto, un estado anormal que también podemos observar en individuos sanos de espíritu, es evidente que ya no puede ponerse en tela de juicio que la hipnosis constituye un peculiar estado extrafisiológico que no puede identificarse con el histerismo, ni con el sueño normal, ni con un sueño simulado, y que se define fundamentalmente por la parálisis de la voluntad y de la apercepción y por la existencia de un grado extraordinario de sugestibilidad.

Es posible, no obstante, establecer ciertos puntos comunes entre el sueño normal y la hipnosis, sin que esto deba interpretarse bajo ningún concepto como una tentativa de identificación entre ambos estados. Tanto en el sueño normal como en el estado hipnótico la vida psíquica se desenvuelve en el plano de la subconsciencia, con entera independencia de la voluntad, y sin que al despertar se conserve en la memoria ningún recuerdo de los ensueños (en el dormir natural) o de las sugestiones realizadas durante la hipnosis. Claro está que el carácter últimamente mencionado, la amnesia, no tiene la constancia de los otros caracteres psíquicos positivos y negativos que se presentan en ambos estados (trabajo mental inconsciente, parálisis de la voluntad y de la apercepción); pero, precisamente por esto, resultan todavía más estrechos los puntos comunes al considerar que los ensueños pueden dejar una huella más o menos vaga en la memoria, y que en los grados más o menos superficiales de la hipnosis se conserva, al despertar, el recuerdo de lo acaecido durante el sueño. Por otra parte, así como en la hipnosis el sujeto recuerda todo cuanto ha sucedido en las fases hipnóticas anteriores, también las fábulas de los ensueños pueden a veces engarzarse y continuarse de manera sorprendente, formando, por decirlo así, un sueño único ininterrumpido, como si se leyese en varias sesiones diarias la misma fábula de un libro.

Análogamente a lo observado en las sugestiones posthipnóticas, los ensueños pueden también influir sobre la orientación de nuestros pensamientos y sobre nuestro estado de ánimo durante la vigilia, y esto aun sin que se conserve en la memoria el menor rastro aparente

del contenido de las imágenes soñadas. Pero lo que distingue substancialmente el sueño natural de la hipnosis, es que en ésta está desarrollada la sugestionabilidad, y por tanto, en que resulta muy posible sugerir al individuo una extensa serie de representaciones y de modificaciones corporales, al paso que el durmiente ordinario no es accesible a la sugestión. Mediante sugestión verbal es posible transformar el sueño natural en sueño hipnótico, y lo mismo el sueño clorofórmico. Sin embargo, si en el sujeto que duerme el sueño natural no pueden desarrollarse aquellos procesos psicofísicos que aparecen en los hipnotizados como resultado de representaciones sugeridas —procesos psicofísicos que conocemos con el nombre de «sugestión»—, es, en cambio, seguro que la actividad psíquica subconsciente que constituye el fondo de los ensueños puede ser orientada y dirigida por excitaciones sensitivo-sensoriales de muy diversa índole (véase lo que se dijo anteriormente al hablar de los caracteres de los ensueños), comportándose en este sentido como el hipnotizado, cuya actividad subconsciente es dirigida por las órdenes emanadas del hipnotizador. Convenimos, por tanto, en que la hipnosis se distingue ante todo del sueño natural por el grado extraordinario de sugestibilidad del individuo, y además, por la pronunciada tendencia motora, y en general, somática, de todas las representaciones sugeridas.

A aquel grupo de manifestaciones psiconeurósicas que se originan en virtud de procesos autosugestivos o extrasugestivos, se las califica como neurosis o psiconeurosis **hipnoide.** Bajo esta expresión se quiere indicar que se trata de una «enfermedad de representaciones», para emplear el término creado por Mœbius para definir el histerismo; o de una «enfermedad del estrato hipnótico», según el punto de vista expuesto por Myers a propósito del mecanismo de los accidentes histéricos. En un sentido más restringido, todavía podríamos reservar el nombre de psiconeurosis hipnoide para señalar las manifestaciones psiconeurósicas relacionadas con complejos hipnagógicos.

## Lo subconsciente

En oposición a la Filosofía cartesiana, que no consideraba otro mundo interior que el de la consciencia, la Psicología actual se ha esforzado en demostrar que existe un vasto campo de estados afectivos e intelectuales y de tendencias que se ocultan al análisis introspectivo, pero que constituye, sin embargo, el fragmento más fijo y extenso de nuestro mundo interior. En el plano más bajo del espíritu yace como escondida una serie de elementos y de complejos incapaces de levantarse al plano superior de la consciencia y que, no obstante ello, tienen el poder de actuar sobre la vida consciente del espíritu. Luego, en un plano más elevado, se agita una serie de complejos psíquicos capaces de irrumpir en la esfera de la consciencia, que se nos revelan bajo forma de ensueños, de distracciones y de estados de inspiración, y que constituyen, por decirlo así, los mensajeros de la realidad interior ignorada. En fin, coronando este campo de lo preconsciente, menos extenso, profundo y nutrido que el de lo inconsciente propiamente dicho, se levanta el plano lúcido de la consciencia, a donde va a parar un caudal relativamente limitado de lo que integra el conjunto de la realidad interior. Según hace notar Myers, el mundo del espíritu se nos aparece como

algo comparable al espectro luminoso con su zona de luz visible —la conscien-cia— y con sus dos franjas invisibles, del infra-rojo —lo inconsciente— y del ul-traviolado —la ultraconsciencia—, que abarcan un amplio orden de fenómenos psíquicos y ultrapsíquicos.

Locke empleó por vez primera el término «estrechez de la conciencia» para indicar que la conciencia no puede acoger más que un número limitado de objetos. Külpe empleó idéntica expresión para señalar la limitación del número de elementos de nuestra vida espiritual, y Wirth se refiere más bien a la limita-ción del valor total de los diferentes grados de claridad de los elementos si-multáneos conscientes. En un estudio muy detallado sobre esta cuestión, Mager insiste en que con el término «estrechez de la conciencia» puede indicarse, no sólo la limitabilidad del contenido simultáneo de la conciencia —ya del con-tenido perceptivo y aperceptivo conjuntamente, o ya sólo del contenido aperce-ptivo—, sino, además, la limitabilidad de las actividades conscientes simultáneas. De todas suertes, lo que distingue, en cuanto a la extensión, el campo cons-ciente de la esfera inconsciente, es la «estrechez» del primero y la «amplitud» de la segunda.

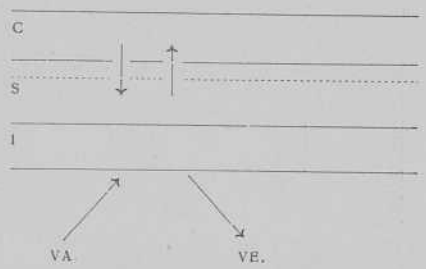



Fig 103

Esquema de los diversos planos del espíritu.

C, campo de la consciencia.—S, Subconscien cia.—I, inconsciente.—VA, vías nerviosas afe-rentes.—VE, vías nerviosas eferentes.

Cuando afirmamos que lo inconscien-te y lo subconsciente influyen de manera ostensible sobre el trabajo intelectual y sobre los estados afectivos y las tenden-cias, no hacemos más que enunciar un postulado. La solución de un problema que surge inesperadamente, después de haberlo perseguido pacientemente y sin éxito; la inspiración musical o literaria que se enciende de súbito y que fulge como una exhalación del fondo oscuro de la subconsciencia; la intuición rápida de una cosa, que nos permite compren-der un día lo que no pudimos lograr en muchas noches de desvelo; la simpatía o el desdén que sentimos hacia ciertas personas que vemos por vez primera; los ensueños apenas recordados o comple-tamente olvidados que gobiernan la vigilia del espíritu; y en fin, otro cúmulo de hechos que tienen sus raíces en lo subconsciente y cuya fronda es lo único que logramos discernir a la luz de la consciencia, demuestran bien a las claras la par-ticipación de lo inconsciente en la vida del espíritu.

Esta participación de lo subconsciente en la vida del espiritu se hace sentir también en circunstancias normales y en condiciones patológicas. En este senti-do, el capítulo sobre la Hipnosis tendría aquí su lugar adecuado. Recuérdese, además, lo que se dijo hace un momento acerca del valor etiológico de los ensue-ños, y lo que se expuso en diferentes lugares de esta obra acerca de la interven-ción de lo inconsciente en la génesis del histerismo, que Mœbius ha definido co-mo «enfermedad de representaciones», y cuyas características psíquicas son la disminución del poder de integración personal, el estrechamiento del cam-po de la conciencia y la tendencia al desdoblamiento de la personalidad (P. Ja-net). Se puede demostrar con rigor casi matemático que las sensaciones que no entran en el campo introspectivo (C del esquema) quedan retenidas en un plano inferior, en el estrato S. Así, en la ceguera unilateral para el color verde, el enfer-mo ve las dos imágenes coloreadas en verde cuando se le hace mirar a través de un prisma duplicador (Parinaud). Cuando miramos a un cuadradito de papel rojo pegado sobre cartulina blanca, al cabo de algún tiempo vemos el cuadradito de papel de color verde; en cambio, un enfermo con ceguera limitada para el rojo ve el cuadrado de papel de color gris sobre fondo blanco, pero al sobrevenir la fati-ga visual ve la imagen consecutiva de color verde, exactamente igual que si hu-biese visto el tono rojo (Binet y otros). De otra parte, también es sabido que en la ceguera histérica, los enfermos, cuyas sensaciones visuales no entran en la esfera introspectiva, se orientan y salvan los obstáculos que se interponen en su camino (Jolly). Acerca del mecanismo de los accidentes histéricos, Myers los considera

como expresión de «una enfermedad de estrato hipnótico», es decir, de lo subconsciente.

Veraguth ha demostrado que falta la reacción psicogalvánica en los sujetos afectos de anestesia orgánica cuando se les pincha a nivel de la zona anestésica, al contrario de lo que ocurre en los individuos con anestesia histérica. Como el fenómeno psicogalvánico constituye una reacción reveladora de los estados emotivos, aun de aquellos que no entran en la esfera introspectiva, de ahí que la reacción psicogalvánica que se produce en los histéricos cuando se hacen actuar estímulos algógenos sobre los territorios anestésicos, deba interpretarse en el sentido de que se desarrollan impresiones subconscientes. Parece ser que las oscilaciones de la aguja galvanométrica, que se producen después de un breve período de latencia de 3 a 10", son debidas exclusivamente al desarrollo de estados psico-emotivos, conscientes e inconscientes (Abramowski).

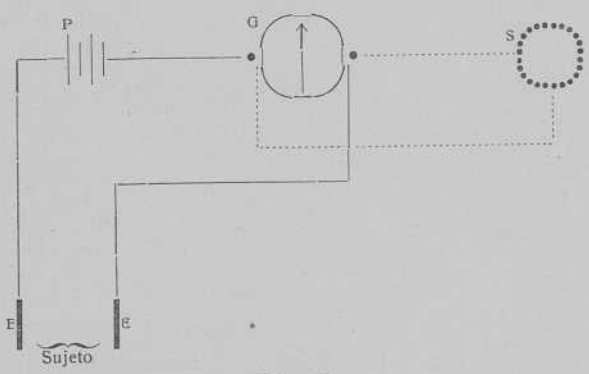



Fig. 104

Dispositivo experimental para la investigación del reflejo psicogalvánico, según Veraguth.

P, pilas.—G, galvanómetro.—S, shunt.—EE, electrodos. En estado de reposo psíquico, se produce una curva especial (curva de reposo, desviación orgánica individual). Todo estímulo afectivo determina una oscilación de la aguja galvanométrica, después de un período de latencia de pocos segundos de duración.

Los elementos y los complejos psíquicos que integran el campo de la subconsciencia proceden, en parte, del plano superior de la conciencia, de tal suerte que todo lo que en un momento dado estuvo en la conciencia y luego se ha olvidado, se conserva en la subconsciencia como equivalente afectivo de las cosas o representaciones pasadas (Abramowski); y en parte, se trata de elementos y constelaciones psíquicos originariamente subconscientes, es decir, que nunca ocuparon el plano superior de la conciencia. Todo el material psíquico subconsciente se conserva en forma de mnemas emotivos —como recuerdos emotivos o mnemotivos, según Reimist—, y en ciertas condiciones puede revelarse en forma de manifestaciones orgánicas. Semejante conversión se realiza sobre todo en los histéricos, en quienes el estado de los mecanismos psicofisiológicos facilita considerablemente esta conversión, es decir, la aparición de los equivalentes orgánicos correspondientes a complejos mnemotivos subconscientes. Pero, aparte esta facilidad conversional de estados emotivos subconscientes, lo que distingue al sujeto normal del histérico, es que en éste está acrecida la emotividad (O. Vogt), y en que hay desproporción entre la intensidad del excitante y la intensidad de la reacción emotiva. Hellpach señaló como característico de la constitución histérica el aumento intensivo y extensivo de los fenómenos físicos psicógenos y su desproporcionalidad con los afectos del ánimo.

Otra de las diferencias está en la mayor duración de los fenómenos físicos psicógenos. En tanto en el individuo sano las reacciones emotivas se resuelven prontamente, en el histérico la fase de resolución es muy lenta o no se produce de ningún modo. Así nos explicamos que algunos trastornos histéricos perduren semanas, meses y hasta años. Pero esto que decimos a propósito de las reacciones emotivas conscientes, es también aplicable a las reacciones fisiológicas derivadas de representaciones subconscientes. Los mnemas emotivos subconscientes determinan, al abrigo de toda representación consciente, la aparición de los respectivos equivalentes orgánicos.

P. Janet ha establecido como una de las características de la constitución mental histérica, el «estrechamiento del campo de la conciencia». Ya hemos visto

líneas más arriba las diversas acepciones que los psicólogos dan a esta expresión. «Hemos propuesto, escribe P. Janet, llamar «campo de conciencia o extensión máxima de la conciencia» el mayor número de fenómenos simples, o relativamente simples, que pueden ser reunidos a cada momento, que pueden ser simultáneamente incorporados a nuestra personalidad en una misma percepción personal. Estudiando la distracción en los histéricos, es fácil hacerse cargo de que su campo de conciencia parece muy reducido, que está ocupado enteramente por una sola sensación relativamente simple, un sólo recuerdo, un pequeño grupo de imágenes motrices, y que no puede contener otros al mismo tiempo. Este estrechamiento del campo de la conciencia no es más que una manifestación del agotamiento cerebral general, una particular debilidad moral consistente en la impotencia que presenta el sujeto para reunir, para condensar sus fenómenos psicológicos y asimilarlos a su personalidad». De todas suertes, P. Janet advierte que el estrechamiento del campo de la conciencia es un carácter patológico que se manifiesta de mil maneras diferentes, y que debe encontrarse en muchos alienados, en los degenerados y en los neurasténicos.

Otra cuestión importante desde el punto de vista médico, es la siguiente: ¿Existe alguna relación entre la forma de los mnemas subconscientes y la forma de los equivalentes orgánicos? Cuando pensamos en la multiplicidad de manifestaciones histéricas, lo primero que debemos preguntarnos es si cada una de las manifestaciones histéricas corresponde a un mnema específico, a un complejo mnemotivo determinado. En este sentido, quizá resulte posible establecer algunas reglas generales. Los equivalentes orgánicos de complejos subconscientes depresivos (miedo, temor, angustia, impotencia) están representados frecuentemente por fenómenos paralíticos (paraplegia, monoplegia, astasia-abasia), por accesos paroxísticos de disnea o por disnea permanente, por incontinencia de orina o por temblor; en cambio, los complejos provistos de carga afectivo-exaltativa, se traducen, o bien por fenómenos de contractura, o ya por crísis convulsivas generales. Algunas crísis convulsivas de este carácter, deben interpretarse como equivalentes de complejos sexuales. Los sentimientos de asco, tanto de asco físico como de repugnancia moral, se traducen comúnmente por trastornos funcionales del aparato gastro-entérico (náuseas, vómitos, etc.) En el mismo orden de ideas, las anestesias histéricas, la ceguera y otras formas de depresión sensorial, responden al deseo subconsciente de excluir del campo perceptivo los excitantes penosos o desagradables. Un análisis cuidadoso revelará quizá que cada complejo dominante tiene su equivalente propio, y que debe de existir estrecha relación entre el contenido ideo-afectivo de estos complejos subconscientes y la forma de las manifestaciones histéricas, de manera análoga a lo que ocurre en circunstancias normales.

Acerca de la doctrina pansexualista de S. Freud, y de la significación simbólica de las manifestaciones histéricas, véase lo dicho en diferentes lugares de esta obra.

## Pérdida del conocimiento. Estados comatosos.

Se designa con el nombre de **coma**, un estado caracterizado por la pérdida más o menos completa de las funciones de la inteligencia, de la sensibilidad y de la motilidad voluntaria. Si en casos acentuados la obnubilación intelectual es completa, en circunstancias menos graves el enfermo todavía puede reaccionar a las fuertes excitaciones cutáneas, tales como a los pinchazos y al pellizcamiento, con movimientos adecuados (defensivos), a pesar de que la conciencia permanezca completamente obnubilada. En los grados más ligeros se trata de un simple estado de somnolencia, que se disipa momentáneamente bajo la influencia de excitaciones periféricas suficientemente intensas, pero conservando el enfermo cierto grado de atontamiento, traducido por lentitud en las percepciones y en las reacciones moto-

ras y por torpeza de las actividades psíquicas. El estado comatoso, sea cualesquiera su intensidad, debe considerarse como un sueño de carácter patológico, que ofrece, a lo sumo, el aspecto externo del sueño normal, pero del que se distingue por su mecanismo, variable según los casos, y por los síntomas físicos y funcionales.

Los caracteres somáticos del estado comatoso varían en cuanto a sus detalles, según la causa provocadora. El enfermo yace inerte en el lecho, con los miembros en resolución completa, los párpados entornados, la mirada vaga, las pupilas dilatadas (reaccionan perezosamente a los cambios de iluminación o no reaccionan en absoluto), la expresión calma y serena generalmente, el rostro encendido, vultuoso, o por el contrario, pálido o pálido con cierto grado de lividez... Como los síntomas somáticos y funcionales que acompañan al coma varían grandemente según la causa determinante del mismo, no es posible trazar un cuadro general que abarque todos los elementos sintomáticos posibles, ni siquiera la mayoría de ellos, por cuyo motivo nos vemos obligados a definir en este lugar el estado comatoso por sus caracteres generales, y en especial, por sus caracteres psicológicos negativos, es decir, por la abolición más o menos profunda de las funciones intelectuales, de la motilidad voluntaria y de la sensibilidad. Desde el punto de vista de la manera de instalarse el coma, se distinguen formas de comienzo brusco, apopléctico, y formas de comienzo lento, insidioso; y por lo que respecta a la duración del estado comatoso, formas breves y prolongadas. El enfermo en estado de coma puede reponerse completamente, pero, en casos graves, la muerte es la terminación de este estado.

Indicaremos ahora brevemente el mecanismo de los trastornos de la inervación total que acabamos de estudiar en líneas anteriores.

La pérdida brusca del conocimiento que sobreviene frecuentemente en caso de lesiones malácicas o hemorrágicas del cerebro, se ha atribuído a la aparición de fenómenos inhibitorios de los centros cerebrales. Se admite por la generalidad de los autores que las lesiones circunscritas y repentinas de una parte del encéfalo son causa de agotamiento funcional de los territorios respetados por la lesión, y que semejante trastorno funcional de carácter inhibitorio es la verdadera causa de la abolición de las facultades del espíritu. Cuando se piensa que bastan a veces pequeños focos hemorrágicos para provocar ictus apoplécticos mortales, es decir, cuando reflexionamos que no hay paralelismo obligado entre la intensidad de la lesión y la gravedad del insulto apoplético, salta desde luego a los ojos la imposibilidad de considerar los trastornos de la inervación total como resultado de la compresión directa de los delicados elementos nerviosos por el foco, ni como consecuencia de un estado anémico de origen compresivo. Tampoco cuenta con muchos adeptos la teoría que trata de explicar la aparición del insulto apoplético por una constricción refleja de los vasos encefálicos despertada por la excitación mecánica del bulbo, al refluir a este nivel el líquido céfalo-raquídeo, cuya presión aumenta en el interior del cráneo. Duret admitía, en efecto, que al derramarse sangre en una parte del encéfalo se produce un aumento brusco de la presión del líquido cerebral, líquido

que refluye hacia el ventrículo cuarto, provocando de este modo una excitación mecánica del centro vasomotor de los vasos del encéfalo. La explicación del ictus apoplético dependiente de lesiones malácicas del cerebro es, mutatis mutandis, la misma que acabamos de exponer últimamente.

Todas las causas capaces de provocar parálisis funcional de los centros cerebrales determinarán pérdida del conocimiento acompañada de la abolición de la motilidad voluntaria y de la sensibilidad. Además del coma post-apoplético, se observan estados comatosos en todas las circunstancias en que las lesiones encefálicas dificultan o impiden los cambios gaseosos y nutritivos de los elementos nerviosos (tumores, edema, congestión cerebral pasiva, meningitis, encefalitis, etc.); asimismo, las lesiones circunscritas del encéfalo que sobrevienen bruscamente conducen al coma, a causa de la inhibición funcional que se produce en los territorios anatómicamente indemnes. Señalaremos también en este lugar el coma post-traumático, esto es, la conmoción cerebral que sigue a los traumatismos bruscos del cráneo, que se explica por la inhibición de las células nerviosas del cerebro; y finalmente, el coma reflejo, despertado por irritaciones periféricas variadas. La pérdida súbita del conocimiento que caracteriza el ictus laríngeo, puede considerarse, en principio, como un estado despertado por vía refleja.

Aparte los trastornos nutritivos y respiratorios de los elementos nerviosos del cerebro dependientes de afecciones locales del encéfalo, la pérdida del conocimiento se observa también en las enfermedades del aparato respiratorio y del corazón. En el coma asfíctico relacionado con una asfixia lenta o aguda, tal como ocurre en la insuficiencia cardíaca grave, en la embolia pulmonar y en las estenosis laríngeas, la pérdida del conocimiento está supeditada a la deficiencia del cambio gaseoso de los elementos nerviosos. En el coma sincopal la abolición de las funciones cerebrales depende de lo defectuosa que resulta la irrigación sanguínea del cerebro (en este caso, la pérdida del conocimiento va acompañada de palidez general y de pulso impalpable). Por lo demás, en los animales puede determinarse un cuadro comatoso por anemia cerebral mediante la ligadura de las carótidas y de las vertebrales, o comprimiendo simplemente las carótidas. El calentamiento excesivo de la sangre, o por el contrario, el enfriamiento de la misma, modifica el funcionamiento de los elementos nerviosos produciendo el coma. Acerca de estos puntos, remito al lector a lo dicho al tratar de los Agentes térmicos.

La brusca abolición de las funciones cerebrales se designa con el término de **apoplejía** o ictus apoplético. Repentinamente, o bien después de algunos pródromos (vértigos, zumbido de oídos, cefalea, vómitos, embarazo de la palabra, etc.), el sujeto cae como una masa inerte, o bien da algunos traspies, titubea y cae. El insulto apoplético se presenta a consecuencia de lesiones cerebrales, y sobre todo, a consecuencia de lesiones hemorrágicas o de reblandecimiento. Sin embargo, desde el punto de vista práctico tiene gran interés el conocimiento de otras formas de pérdida brusca del conocimiento distintas de la apoplejía propiamente dicha, entre las que debe recordarse el sueño histérico de comienzo brusco (apoplejía histérica) y el ictus laríngeo esencial.

Dada la índole de este libro no podemos detenernos a estudiar la sintomatología del cuadro apoplético, ni de las diferentes formas sindrómicas acompañadas de pérdida del conocimiento. Diremos tan sólo algunas palabras acerca de la desviación conjugada de la cabeza y de los ojos, fenómeno que se observa, sobre todo, en las lesiones hemorrágicas del encéfalo. Para el caso de que haya desviación conjugada, son aplicables las reglas siguientes establecidas por Landouzy: 1. Las lesiones irritativas de uno de los hemisferios provocan desvia-

ción conjugada hacia el lado contrario, es decir, hacia los miembros convulsos; se trata, por lo tanto, de una desviación de naturaleza convulsiva por irritación del mecanismo óculogiro que mueve los bulbos hacia el lado opuesto al de la lesión. 2. Las lesiones hemisféricas de naturaleza paralítica producen desviación conjugada hacia el lado en que asienta la lesión («el enfermo mira su foco»), esto es, hacia la mitad no paralítica del cuerpo. En la corteza cerebral existen dos zonas cuyas lesiones son susceptibles de producir desviación conjugada: una, que corresponde al lóbulo parietal inferior y al pliegue curvo; y otra, situada en la parte posterior de la segunda circunvolución frontal. La lesión de estos territorios corticales producirá, según lo dicho, desviación conjugada, cuyo sentido se comprende con sólo recordar que en el hemisferio derecho se encuentran los centros para los movimientos hacia la izquierda (óculo-levogiro), y viceversa.

Lo que se ha dicho acerca del sentido de la desviación en las lesiones corticales es, desde luego, aplicable a las lesiones de las vías óculogiras (dextro-y levogiras) que parten de la corteza y que discurren en el centro oval, en la cápsula interna y en los pedúnculos cerebrales, es decir, en todo el trayecto que siguen, sin entrecruzarse, hasta la protuberancia. Por lo tanto, en las lesiones protuberanciales que afectan las mencionadas vías nerviosas óculogiras después de su decusación, la desviación conjugada de los ojos se ajustará a estas dos reglas establecidas también por Landouzy: 1. Las lesiones irritativas de la protuberancia producen desviación hacia el mismo lado en que asienta la lesión, o en otros términos, hacia la mitad sana. 2. En las lesiones de naturaleza paralítica, los ojos están vueltos del lado paralítico. Grasset ha desarrollado muy ampliamente su teoría de la desviación conjugada.

Es bien conocida en este sentido la influencia de determinados venenos (óxido de carbono, opio, alcohol, etc.) sobre el funcionamiento cerebral, venenos que producen un estado de sopor o de coma que designamos con el término de coma tóxico. El estado comatoso que se observa en muchas infecciones, en el cólera, en la fiebre tifoidea, en la sepsis, en la pneumonía, en las fiebres eruptivas, etc., depende, en parte, de la influencia de las noxas bacterianas sobre los elementos nerviosos del cerebro, por más que en estas circunstancias no resulte siempre posible excluir la intervención de otros factores, tales como la elevación de la temperatura central y la influencia de productos anormales del metabolismo. Debemos mencionar, finalmente, las diferentes formas de coma autotóxico, entre las que figuran, en primera línea, el coma urémico y el coma diabético.

El estado comatoso que se observa en las fases avanzadas de las enfermedades del hígado se atribuye a la influencia de venenos cuya destrucción está aminorada, a consecuencia del deficiente poder antitóxico de las células hepáticas (coma hepatógeno). Se consideran asimismo como coma de origen tóxico: el coma carcinomatosum, relacionado con una intoxicación del organismo por el ácido diacético (v. Jacks) o por una toxina especial no aislada (Klemperer); el coma dispéptico (Litten), relacionado, en opinión de algunos, con una intoxicación por el ácido β-oxibutírico; el coma de los quemados (véase: Agentes térmicos); el coma urémico, dependiente del insuficiente poder depurador de los riñones y de la subsiguiente retención de productos urinosos; y finalmente, el coma diabético. A propósito de este último estado, debemos declarar que no poseemos argumentos que nos autoricen a considerar los compuestos acetónicos como los verdaderos agentes comatógenos. Es cierto que la inyección de diferentes ácidos (fórmico, butírico, isobutírico, valeriánico) o de sus sales, provoca un estado de coma —coma ácido (Mayer, Marx, Ehrmann); pero no es posible asimilar este coma experimental al coma diabético. Hougounecq y Morel han emitido la idea, no comprobada experimentalmente todavía, de que los agentes comatógenos están representados por substancias procedentes de la degradación de los albuminoides, por polipéptidos, y en este sentido tiene

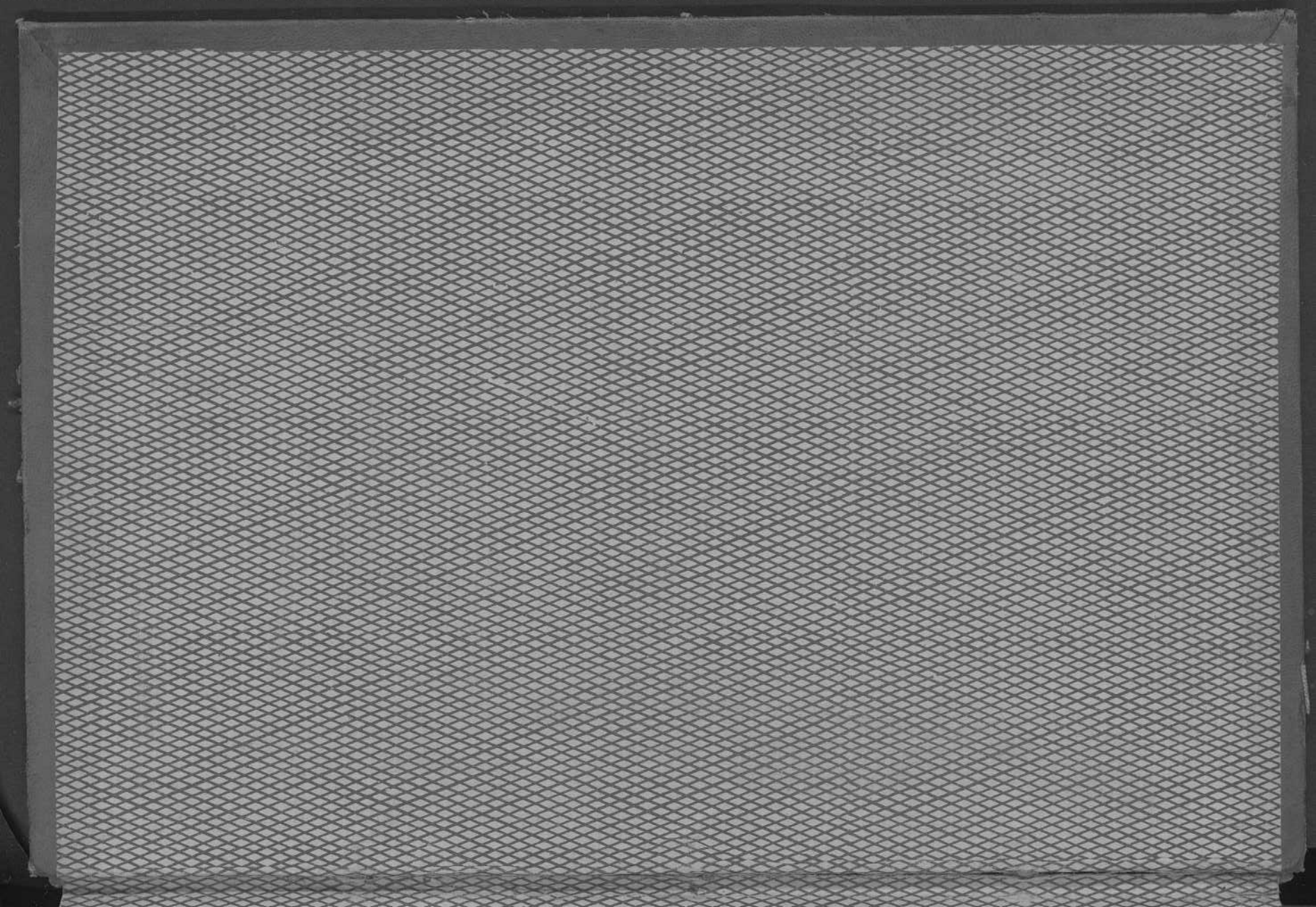
cierto interés recordar que las substancias adializables de la orina, cuya eliminación se halla fuertemente aumentada en los diabéticos (Pribam y Loewy), tienen acción comatógena (Sasaki). Apenas tiene interés la hipótesis de Sternberg, según la cual el agente comatógeno estaría representado por el ácido β-aminobutírico ($CH_3$—$CH.NH_2$—$CH_2$—$COOH$), y la idea emitida por Fiquet, para cuyo autor se trataría de una intoxicación por substancias nitrílicas. Para todas estas cuestiones, consultará el lector los diferentes capítulos de este Manual.

Lo que se ha dicho acerca del mecanismo de los estados comatosos permite establecer que todas las causas que deprimen fuertemente la actividad de los elementos nerviosos de la corteza cerebral, actúan como agentes comatógenos; y que semejante depresión funcional, que puede llegar a la completa anulación de todas las funciones cerebrales, está relacionada con la parálisis nutritiva de las neuronas. Sin embargo, debe tenerse presente que en algunas ocasiones, particularmente en el curso de las enfermedades infecciosas, existe una asociación paradójica de fenómenos de depresión y de excitación psíquicas —de confusión mental y de delirio, o de coma entrecortado por períodos de excitación (coma vigil)—, asociación que debemos interpretar en el sentido de que, al lado de territorios corticales irritados, existen otros cuyo funcionamiento está deprimido o anulado; o también en el sentido de que los mismos campos de la corteza pueden agotarse funcionalmente después de una fase de excitación, para reponerse al cabo de algún tiempo. Lo que ocurre durante las crísis convulsivas epilépticas, prueba bien a las claras que pueden coexistir fenómenos de irritación por parte de ciertos territorios corticales y fenómenos de anulación funcional de otros campos de la corteza cerebral.

FIN DEL TOMO PRIMERO

ERRATAS MÁS IMPORTANTES ADVERTIDAS

| | | |
|---|---|---|
| Pág. 300, línea 29 | Dice: se injerta | Debe decir: se inyecta. |
| Pág. 392, línea 37 | Dice: de tipo generativo. | Debe decir: de tipo degenerativo. |
| Pág 437, líneas 3-4 | Dice: dihidro-xiacetina | Debe decir: dihidro-xiacetona. |
| Pág. 563, línea 9 | Dice: cronotropo vegetativo | Debe decir: cronotropo negativo. |



Nóvoa Santos

# Patología General

## Tomo 1

19150