ELEMENTOS DE TERAPÉUTICA Y DIAGNÓSTICO BIOLÓGICOS

PUBLICACIONES DEL INSTITUTO LLORENTE

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

VI 1087
1ª
3165

ELEMENTOS DE TERAPÉUTICA Y DIAGNÓSTICO BIOLÓGICOS

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

GHNatural
62

ELEMENTOS DE TERAPÉUTICA Y DIAGNÓSTICO BIOLÓGICOS

INMUNOTERAPIA
INMUNODIAGNÓSTICO
OPOTERAPIA
ANÁLISIS CLÍNICOS

4.ª Edición

MCMXXXV
PUBLICACIÓN DEL INSTITUTO LLORENTE

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

INSTITUTO LLORENTE

MICROBIOLÓGICO DE SUEROTERAPIA Y ANTIRRÁBICO

FUNDADO POR EL DOCTOR LLORENTE EN EL AÑO 1894

PREMIADO CON DIPLOMA DE HONOR EN EL IX CONGRESO INTERNACIONAL DE HIGIENE Y DEMOGRAFÍA. ESPECIAL DISTINCIÓN DE MÉRITO POR LA DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD DEL ESTADO. DIPLOMA DE HONOR Y MEDALLA DE ORO EN EL PRIMER CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA. GRAN CRUZ DE BENEFICENCIA. GRAN PREMIO EN LA EXPOSICIÓN DE ESTRASBURGO.

CUERPO TÉCNICO:

DOCTOR J. MEGÍAS (DIRECTOR)

DOCTOR F. MORENO DE VEGA (SUBDIRECTOR)

DOCTORES V. VEGA HAZAS, J. ERASUN, L. A. LAHORA, J. MÉNDEZ, R. HERMIDA Y M. GONZÁLEZ JÁUREGUI

PROFESORES: R. VELASCO E I. GARCÍA RODRÍGUEZ

FERRAZ, 7 • MADRID • TEL. 31113

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

De la constante renovación de la terapéutica biológica, en cuanto se refiere al sector que es objeto de la actividad de nuestro Instituto, no pueden informar los tratados magistrales con la oportunidad que requiere la elevada misión del clínico, quien, por tanto, se ve obligado a realizar un esfuerzo de gran magnitud para recoger datos en las publicaciones periódicas y monográficas. Y este esfuerzo ha de realizarle tanto para inquirir las cuestiones doctrinales como las de aspecto técnico.

Con el presente libro tratamos de aliviar tan ardua tarea, ateniéndonos en lo doctrinal a un eclecticismo a tono con la orientación de la obra, y en lo técnico al deliberado propósito de exponer el procedimiento más hacedero, dentro de la exactitud requerida por la clínica.

Hemos expuesto el proceso de la infección y de la inmunidad como base para la aplicación de los productos inmunizantes y algunas ideas referentes a la fisiología hormónica para fundamentar la descripción de los remedios privativos de la Incretología.

En cuanto al inmunodiagnóstico, se han descrito las adquisiciones, ya consagradas por el uso, que permiten al clínico realizar por sí mismo pruebas biológicas de singular importancia (cuti e intradermoreacciones, reacciones serológicas, exámenes bacteriológicos, etc.).

Como complemento, contiene este libro normas para establecer el momento en que está indicada la recogida de productos para su estudio por los medios de laboratorio, pormenores acerca del modo de enviar dichos productos, técnicas de las más importantes determinaciones químicas y micrográficas—completando así el capítulo sobre Inmunodiagnóstico—y datos para justipreciar los resultados de esta clase de exploraciones.

Al redactar las siguientes páginas hemos intentado prestar una colaboración, de alguna eficacia, a nuestros colegas los profesionales sanitarios españoles.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

INMUNOLOGÍA

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO PRIMERO

LA INFECCION

INFECCION. — Enfermedades infecciosas y parasitarias.—Los microbios (protozoos y bacterias, saprofitos, flora microbiana regional). — Hipótesis de Cohn.—Postulados de Koch.—Vías de penetración de los microbios.—Los factores "terreno y virulencia".—Ultravirus.—Filtración y ultrafiltración.—Cataforesis. — Cultivo de los ultravirus. — Coloración de los ultravirus.—Afinidad de los ultravirus.—Medios de defensa del sujeto atacado por los microbios.—La transmisión de las enfermedades infecciosas.—Contagio directo e indirecto.—"Infección por gotitas".—Contagio por los objetos de uso.—Portadores de gérmenes.—Contagio por los animales.—Autoinfección.—Infección latente.—Infecciones puras y mixtas.—Microbios de salida.—Período incubatorio de la infección.—Signos clínicos de la infección.—Bacteriemia, sepsis, septicemia y séptico-puoemia.—Productos patógenos de origen microbiano.—Ptomaínas.—Proteínas.—Exotoxinas y endotoxinas.—Fermentos.—Agresinas.—Anafilotoxina.

La *infección* (1) consiste en la penetración en la economía de los organismos vivos de agentes extraños dotados de vida, que originan modificaciones patológicas.

Enfermedades infecciosas y parasitarias.—Se hace corrientemente una distinción entre las enfermedades infecciosas y las parasitarias. En las primeras existe como causa primordial del cuadro morboso la secreción del invasor (toxinas) ; en las segundas, por el contrario, el síndrome patológico es debido preeminentemente a la acción mecánica y expoliadora del agente que ataca. Citemos, como ejemplo de infecciones, las enfermedades bacterianas (difteria, tétanos, escarlatina, etc.), y como ejemplo de procesos parasitarios, los originados por los vermes intestinales (tenias), la forma de larva de la equinococcis, etc.

Dicha distinción, no obstante, tiene mucho de artificiosa. Los límites no son tan precisos como expresa este esquema. Los parásitos también segregan principios tóxicos, que incluso determinan modificaciones humorales aprovechables para el serodiagnóstico (anticuer-

(1) Esta voz se deriva del latín *inficio*.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

pos de la equinocococis revelables por la reacción de WEINBERG), y producen lesiones inflamatorias en varios órganos, ampliando así sus medios de ataque, que no quedan, ni mucho menos, reducidos a la mera acción mecánica. Con todo, se destaca tan acentuadamente la propiedad asignada al grupo de las *infecciones* (trastornos debidos a la secreción del invasor), que puede mantenerse desde un punto de vista práctico la distinción señalada.

Los microbios.—Los agentes infectantes, en su sentido estricto, están constituídos por *protozoos* y *bacterias*. Estas últimas son, en realidad, lo más interesante desde el punto de vista de la inmunoterapia. Su naturaleza es vegetal, y sus dimensiones se miden por milésimas de milímetro (micras).

Existen innúmeras especies de bacterias; las más son inofensivas; medran fuera del hombre, modificando la materia orgánica muerta; se denominan microbios *saprofitos* (vegetales de la putrefacción), y cuando accidentalmente son albergados por el hombre no ejercen acción perniciosa, porque son incapaces de modificar la materia viva (impenetrabilidad de la vida de BAIL).

Las bacterias patógenas, que son las que verdaderamente nos interesan en el campo de la Medicina, viven a expensas del organismo humano (algunas viven también fuera de él) y ejercen su acción morbígena de un *modo específico*, aun cuando en ciertos procesos los síndromes producidos por distintas bacterias ostentan marcadas analogías.

La superficie que nos pone en contacto con el exocosmos alberga normalmente un cierto número de especies microbianas, distintas, dentro de ciertos límites, para cada región, como obedeciendo a apetencias especiales o a adaptaciones según factores de reacción de tejidos dependiente de su constitución íntima, reacción de sus secreciones, etc. Sintetizaremos en un cuadro las especies más frecuentes.

REGIONES	ESPECIES MICROBIANAS
Piel	Estafilococos y bacilos seudodiftéricos.
Boca y foco faríngeo	Diplococos Gram-negativos, bacilos seudodiftéricos.
	Estreptococo (incluso el viridans).
	PFEIFER, estafilococo, neumococo.
Fosas nasales	Estafilococo, estreptococo, seudodiftérico.
Duodeno	Escasos cocos Gram-positivos.
Yeyuno	Cocos Gram-positivos y bacilos Gram-positivos y Gram-negativos.
Ileo y colon	Abundante flora microbiana aerobia y anaerobia.
Uretra (vecindad del meato)	Estafilococo, coli, difteroides.
Vagina	Bacilos tipo DÖDERLEIN.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Hipótesis de Cohn.—COHN (de Bonn) ha publicado tres aportaciones sobre el concepto de la relación entre los seres vivos, desde un punto de vista original y personalísimo (1).

Es sabido que KAMMERER, completando la doctrina darwiniana de la lucha por la existencia, dice que toda adaptación entre los seres vivos está representada por el producto de dos principios: el *ataque* y *la ayuda*. Los vocablos clásicos de *parasitismo* y *simbiosis* suponen cada uno de aquellos momentos. COHN propone designar dicho producto con la denominación de "Sinusia", significando con ella la vida de relación íntima entre los organismos, cuyo conjunto biológico no se ha tenido en cuenta, hasta ahora, sino en muy contados casos; por ejemplo, las bacterias de la flora intestinal. Pero el principio es válido en un sector amplísimo, puesto que todos los organismos, incluso los protozoos, viven en colaboración con microorganismos; por esto establece COHN que *la vida misma es una sinusia*. COHN no admite excepción alguna a este criterio, ya que aquellos microorganismos que viven aparentemente ajenos a otros seres es muy probable que vivan también en sinusia con microorganismos ultravisibles: *la unidad viviente, pues, no es el organismo, sino la sinusia*.

El parasitismo innocuo y el saprofitismo no son estados neutros, sino adaptaciones sobre la base de ambos principios.

El organismo y los microorganismos que viven en sinusia serían *Synontes*.

Los conceptos de *constitución, predisposición, enfermedad, degeneración, infección, etc.*, se independizan de la noción de *organismo* y se someten a la acción conjunta que integra la *sinusia*, lo que supone un *equilibrio intersinóntico* análogo al equilibrio celular, orgánico, endocrino, etc. Del mismo modo que hay una correlación endocrina, existe una correlación sinóntica, y ambas en estrecha relación. El organismo, en suma, no tendría capacidad vital sino en cuanto forma parte del todo sinóntico. La capacidad vital reside en la sinusia, a la que hay que atribuir la unidad vital y la causa de las manifestaciones y formas de vida, incluso de la esfera psíquica.

El bacilo tuberculoso es un sinonte de gran significación y con el organismo humano constituye una sinusia. El bacilo de KOCH, pues, sería un elemento necesario para la vida e incluso un factor determinante del equilibrio mental.

METCHNIKOFF, en rigor, trataba de encauzar esto que ahora denomina COHN, *sinusia*, buscando una acción microbiana útil al organismo por la vía intestinal. Los descubrimientos de D'HERELLE, la hipótesis de la infección bacteriana de WERNER VON SIEMENS: el mismo concepto tan en boga de ser portadores algunos gérmenes de otros no accesibles a nuestra observación, como ocurre con la escarlatina, por ejemplo, en la que el estreptococo sería el portador de un virus genuino; la colaboración que supone el estado de *premunition*, bien patente en la tuberculosis, sífilis y piroplasmosis de los bóvidos, etc., son ideas que se vienen aceptando y que van ganando cuerpo de un modo indiscutible. Repugna a nuestras ideas actuales, no obstante, que los microorganismos no se supediten al macroorganismo, sino que representen un poder equivalente a él; parece extraño aceptar que no enferme el organismo, sino la sinusia; desconcierta, en una palabra, una teoría animada por el radicalismo que supone negar la capacidad vital del macroorganismo sin la intervención microbiana. En un terreno bacteriológico se acepta bien el encuentro del macro y del microorganismo como una posibilidad y como un accidente, pero no

---

(1) *Fortschritte der Medizin* (números 38, 1926; 26, 1930; 20, 1934).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

como una necesidad, del mismo modo que la infección latente no se acepta en principio de otra manera (HIRSZFEELD). Por lo demás, la acción y la eficacia de la simbiosis tienen ejemplos sin ir más lejos en las relaciones del hombre con los animales domésticos.

Postulados de Koch.—El bacteriólogo ha de trazarse un plan rígido para poder asignar a un germen descubierto la pretendida paternidad respecto del proceso de que le juzgamos causante. La labor es ardua, y los motivos de error, numerosos. KOCH instituyó algunos principios que, aun cuando mucho más categóricamente que su autor los expusiera, llegan a nuestros días en esta forma: para que un germen sea considerado como el agente causal de un proceso, se requiere 1.º, que se le encuentre en todos los casos de la enfermedad de referencia y localizado en armonía con las lesiones correspondientes; 2.º, que se pueda cultivar en cultivo puro por varias generaciones; 3.º, que reproduzca la enfermedad en otros animales susceptibles.

En nuestros días hay que introducir modificaciones o, más propiamente, adiciones a estos conceptos. El postulado 2.º, que no se había realizado en la lepra, no permitía, sin embargo, dudar del papel etiológico desempeñado por el bacilo de HANSEN, y así también ciertos agentes causales de procesos infecciosos, aun habiendo certeza de que sean los específicos, no ha sido posible provocar con su inoculación a los animales lesiones o síntomas en los mismos. Todo hay que sopesarlo a la luz del estado actual de la investigación. Así, por ejemplo, si ateniéndonos al primer postulado establecemos, simplemente, que el agente causal de una infección ha de encontrarse en el enfermo en todos los casos de enfermedad y en regiones determinadas y sólo en el enfermo, echaríamos por tierra los conceptos tan legítimos de las *infecciones inaparentes* y de los *portadores de gérmenes*, cuya existencia hemos de tenerla muy en cuenta siempre en nuestros estudios. Por otra parte, los cuadros patológicos de los procesos en el hombre y en los animales, cuando es posible inocular los gérmenes con buen éxito, no son idénticos; a veces, la lesión fundamental es casi superponible, que es el ideal del tercer postulado de KOCH. Pero en Bacteriología, no obstante, se obtienen interesantes resultados de producir en los animales, no lesiones iguales a las del hombre, sino cuadros patológicos constantes en cada especie animal, aun cuando no tengan semejanza con los del hombre, como ocurre con la difteria.

Un examen meticuloso de todos y cada uno de los gérmenes conocidos y ciertamente productores de procesos específicos, vendría en apoyo de cuanto venimos diciendo sobre los postulados de KOCH.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Vías de penetración de los microbios.—Los gérmenes tienen distintas vías de penetración. El gonococo, por las mucosas de la conjuntiva, uretra y vagina; el estreptococo escarlatinoso y el agente del reumatismo articular agudo, por la amígdala faríngea; el meningococo, por la nasofaringe; el cólera actúa por la vía intestinal; la difteria ataca por la mucosa faringolaríngea y nasal preferentemente; la rabia, por la nerviosa, etc. La placenta, además, puede ser lugar de acarreo microbiano para el nuevo ser. Citemos a este respecto la sífilis, la tuberculosis (formas filtrables) el virus variólico, el carbunco, etcétera.

Es un hecho demostradó la *infección congénita,* es decir, la propagación de la madre al feto a través de la circulación placentaria; pero, en cambio, no ha sido posible, hasta la fecha, demostrar la infección por las células germinales *(infección germinal),* por el óvulo o el espermatozoo.

No es indispensable siempre que los gérmenes se presenten en el cuerpo del hombre para que le hagan enfermar. Ciertos gérmenes actúan desde el medio externo. Por ejemplo, la difteria se localiza en mucosas, y, además de los trastornos mecánicos que origina, genera un producto soluble, tóxico, que es perfectamente absorbido. Más aún; ciertos gérmenes se desenvuelven en las sustancias de la alimentación, y en su seno elaboran los principios tóxicos que, al ingerirlos el hombre, le acarrean la enfermedad y la muerte (intoxicaciones alimenticias: *botulismo,* etc.).

Hay apetencia o predilección de los gérmenes por lugares alejados, a veces, de su puerta de entrada: el neumococo, que se aloja en la faringe (tonsilas), tiene tendencia a localizarse en el pulmón; el meningococo, en las meninges; el bacilo de PFEIFFER, que mora en las fosas nasales y en el foco faríngeo, tiene apetencia por el pulmón, etcétera. Esto no excluye las localizaciones de excepción; por ejemplo, las meningitis producidas por bacilos de PFEIFFER o por el neumococo. Todo depende de factores desconocidos, en los que intervendrán las propiedades biológicas inherentes a la composición bacteriana y a sus exigencias según el medio químico y fisicoquímico de cada tejido.

Dentro de los gérmenes patógenos, hay ejemplares que requieren la economía animal para vivir *(parásitos obligados),* como acontece con el bacilo de KOCH; otros pueden desarrollarse fuera de los organismos animales; por ejemplo, el bacilo de EBERTH, facultado para desarrollarse en el agua, así como en otros medios. Éstos son los parásitos *discrecionales.*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los factores "terreno" y "virulencia".—Actúan los agentes infecciosos de un modo específico, y para que su acción morbígena se ejerza es indispensable que ataquen en cierto número, con un cierto grado de capacidad de multiplicación y de formación de toxina *(virulencia)*, y que el sujeto atacado ofrezca un medio adecuado *(factor del terreno)*.

Las propiedades que se agrupan con el nombre de *virulencia*, o sea facultad de multiplicación y de generar principios de acción patógena para los organismos invadidos, pueden exaltarse o debilitarse por el cultivo en condiciones especiales o por inoculaciones y pasos sucesivos a través de determinadas especies animales. El neumococo se exalta por pasos de ratón a ratón; el virus vacunal, por pasos por el testículo de conejo; el carbunco se atenúa por el cultivo a temperaturas superiores a las usualmente empleadas; en general, los gérmenes se atenúan por el cultivo *in vitro* al cabo de un cierto número de resiembras y se exaltan por el paso por los animales receptibles, así como por el hombre, como es el caso en la vacuna.

Se emplea mucho el término *virulencia* como sinónimo de *poder invasor;* pero, como dice TOPLEY, no es adecuado ni conveniente, pues en ese caso el bacilo diftérico, que se localiza en un foco y actúa por la toxina, no podría entrar en la clasificación de virulento y avirulento. Es mejor reservar al término *virulencia* su correcto sentido de *perniciosidad*, sin que esto prejuzgue *cómo* se produce este efecto pernicioso. Ahora bien: los atributos particulares tienen, indudablemente, una importante representación en el poder de multiplicación, sin que sea un factor esencial, puesto que ciertas especies se comportan mortíferamente sin una gran diseminación, mientras otras requieren este requisito para ejercer su acción letal.

Son muy curiosas las experiencias de NETTER acerca de la virulencia del neumococo. Dicho autor padeció neumonía y semanalmente investigó la virulencia para el ratón de los neumococos que contenía su saliva; observando que cuando la virulencia era más potente, acusaban las estadísticas un incremento simultáneo de la mortalidad por neumonía en París (influencias cósmicas, etc.).

Ultravirus.—Es muy crecido el número de enfermedades de caracteres infecciosos cuyo agente etiológico nos es desconocido, pero en las que podemos transmitir el proceso recurriendo a la inoculación de tejidos del enfermo o de productos patológicos del mismo (pústulas, serosidades, etc.). Dichos productos, convenientemente fluidificados y diluídos y sometidos a la filtración bacteriológica, es decir, filtrados por las bujías que no dejan pasar los microbios, dan lugar a productos de filtración con caracteres virulentos. Más aún: es posible de-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mostrar la virulencia de los filtrados a través de las membranas *ad hoc* que sólo dejan pasar ciertos coloides de determinada magnitud corpuscular.

En este grupo de procesos no se logra descubrir gérmenes con el microscopio, ni con el ultramicroscopio; no es posible obtener imágenes con las coloraciones simples, ni su cultivo sino *in vivo*, y si se hace *in vitro* ha de ser en presencia de células vivas, con la sola excepción del virus de la perineumonía bovina, que se cultiva en medios con suero. Tienen, pues, estos virus un marcado *biotropismo*, cualidad primordial que resalta en su fisiología en unión de su *afinidad por las células jóvenes y en vías de división*, que se aprecia muy bien por ciertas de sus localizaciones predilectas (1).

A estos virus se les denomina *virus invisibles, virus filtrables, ultravirus, virus ultramicroscópicos, inframicrobios, clamidozoos* (fundándose en las formaciones intracelulares constituídas por elementos rodeados de clámide), etc. Es muy difícil dar un nombre adecuado, porque ninguno de los propuestos está libre de objeciones, como en parte se deducirá de los datos que hemos de consignar. Les denominaremos *ultravirus*, que con una sola palabra expresa un concepto aceptado corrientemente.

En el año 1892 LOEFFLER y FROSCH comprobaron que el líquido vesicular de las aftas epizoóticas era infectante después de la filtración, y el mismo PASTEUR previó que la rabia fuera debida a un germen cuya exigüidad le hacía escapar a la observación por los medios óptimos de aquel entonces.

El número de ultravirus descritos es ya considerable. En las plantas, ha hecho relación BAUVERIE de 236 especies afectas de enfermedades producidas por ultravirus. El mosaico del tabaco es una de las más conocidas. La clorosis, la necrosis, la proliferación y el nanismo son síntomas que, aisladamente o asociados, caracterizan a estas enfermedades. Los microbios pueden padecer los ataques de un ultravirus: el *bacteriófago*.

Filtración y ultrafiltración.—En Bacteriología se necesita separar los microbios de los medios líquidos o los productos patológicos de esta consistencia o que se incorporan a aquéllos para poderles independizar de ciertos principios disueltos. Esto se logra pasándolos por filtros de porcelana, de tierra silícea o de amianto. En un principio se construyeron de tierra comprimida. PASTEUR los utilizó de yeso. En la actualidad los más usados son los de CHAMBERLAIN, de porcelana deslustrada

(1) HAUDUROY entiende por *biotropismo* el tropismo hacia la materia viva y lamenta que después de lanzar este vocablo en 1926, MILLIAN le empleara en el sentido que exponemos en el capítulo IV, teniendo en cuenta que esto representa una fuente de confusiones.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

(caolín, arena y cuarzo), los de BERKEFELD (tierra silícea cocida, formada, principalmente por diatomeas) y los de amianto (SEITZ, F. K.). Los dos primeros se construyen en forma de cilindros huecos, cerrados por un extremo, que se llaman *bujías*. Los de CHAMBERLAIN se construyen con nueve porosidades: L_1, $L_{1\,bis}$, L_2, L_3, L_5, L_7, L_9, L_{11}, L_{13}. La L_1 tiene permeabilidad microbiana completa. Las $L_{1\,bis}$ y L_2 son impermeables para microbios de gran tamaño y pasan por ellas los de talla menor, como los de la perineumonía bovina. La L_3, cuyos poros tienen un diámetro de 2,7 micras, no consiente el paso del bacilo diftérico ni del esporo tetánico. Las bujías L_5 se designan con la letra F y las L_7 con la B.

Las bujías de BERKEFELD, provistas en la extremidad abierta de una cabeza de metal o porcelana y que se construyen en diferentes tamaños, tienen tres porosidades: N = permeabilidad normal (5 a 7 micras); W = poco permeable (*wenig durchlässig*) con 3 a 4 micras; W = muy permeable (*viel durchlässig*) de 8 a 10 micras.

Los filtros de SEITZ (amianto) se construyen de gran permeabilidad (clarificantes) y de poca permeabilidad (esterilizantes), ofreciéndose con tres números. Se preparan en forma de discos, que se adaptan a dos modelos de dispositivo de comodísimo empleo.

Esterilización y regeneración de las bujías.—Se esterilizan en el autoclave a 110-120°, y se regeneran, o químicamente (acción del cloruro de cal y ácido clorhídrico, según técnica que no es de este lugar), o por medio de un horno (mufla), sometiéndolas al calor (rojo sombra).

Comprobación de las bujías. Ultrafiltros.—Se sumergen en agua en toda la extensión de su parte porosa, y se inyecta aire por la extremidad abierta. No deben aparecer burbujas en el agua, para darla por utilizable.

La operación llevada a cabo por esta clase de filtros, con objeto de retener una materia virulenta o de obtenerla en el filtrado, se denomina en Bacteriología *filtración*, simplemente. Cuando se emplean las membranas del tipo de la nitrocelulosa (sacos de colodión) u otras sustancias análogas, cuyos poros son mucho más finos que los de los filtros citados, se dice que se practica *ultrafiltración*, vocablo que ideó BECHOLD, en 1906, para designar la filtración por sustancias coloides al estado de *gel*. Los filtros más usados con este objeto son los llamados *sacos de colodión*, para cuya confección se siguen varias técnicas. Son muy útiles las de CALMETTE y MALFITANO. SEITZ construye en amianto ultrafiltros sumamente útiles. SANARELLI aplicó por primera vez los sacos de colodión a los trabajos de Bacteriología.

Precisa una fórmula adecuada para la confección del colodión, pues según la fórmula que se emplee se obtienen membranas más o menos porosas. Las fórmulas más usadas contienen del 2 al 5 por 100 de algodón nítrico, disuelto en una mezcla a partes iguales de alcohol (96°) y de éter sulfúrico (65°) o con mayor contenido etéreo. La Casa Poulenc prepara una fórmula de colodión al 5 por 100 que funciona muy bien. Se preparan los sacos mediante varias técnicas. A la del procedimiento de SIGAUD han seguido otras más hacederas: entre ellas daremos la preferencia a las de CALMETTE y MALFITANO.

La esterilización de los sacos de colodión es delicada. No puede hacerse en el autoclave sin una preparación previa. Para esto hay que someterlos a la desnitrificación, con lo cual la nitrocelulosa pasa a celulosa pura, modificándose, desde luego, la permeabilidad. También se pueden esterilizar al autoclave, reemplazando el agua por el alcohol (HERELLE), observando ciertas precauciones, a saber: perfecto ajuste de la tapa del autoclave; empleo de un tubo de conducción adaptado a la llave de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

expulsión del aire y en comunicación con un refrigerante; presión máxima de 1/4 de kilogramo; dispositivo que permita que el saco de colodión esté bañado en alcohol, etcétera. También se puede hacer la esterilización por los rayos ultravioleta.

Porosidad de los filtros y condiciones óptimas de la filtración. Medición de los poros de un ultrafiltro.—Estos extremos están íntimamente ligados con la teoría de la filtración. Desconocer lo elemental de ésta es ignorar un concepto fundamental que lleva a errores incalculables.

La filtración puede depender, en ciertos casos, de un fenómeno mecánico, es decir, retención por una sustancia filtradora de las partículas de una sustancia que pasa a su través, simplemente, porque el calibre de dichas partículas es superior al diámetro de los poros; pero en la filtración interviene la *adsorción*, y así se da el caso de que un filtro retenga gérmenes cuyo calibre es inferior al diámetro de los poros de aquél. Interviene en la filtración la carga eléctrica, que a veces da lugar a hechos tan paradójicos como que los filtros cargados negativamente retengan partículas que poseen cargas del mismo signo. Juega asimismo un papel primordial el Ph de las sustancias que han de ser filtradas. Así, los ácidos filtran mal, y es frecuente que los cultivos ácidos, al pasar por los filtros, dejen en él virus que serían filtrables encontrándose en un medio ligeramente alcalino.

La presión y el calor favorecen la filtración, dentro de ciertos límites (20 a 30 cm. de Hg; 80-90°, como máximo).

Es indispensable que la filtración se verifique con cierta rapidez, empleando algunos minutos para las masas reducidas, y para las de cierto volumen, de media a una hora, como máximo. De lo contrario, los gérmenes pasan por el filtro, porque germinan en sus paredes y ganan la superficie, precisamente porque los conductillos de los filtros son, en la inmensa mayoría de los casos, de dimensiones superiores a los gérmenes que son capaces de retener.

La medición de los poros de un ultrafiltro es tarea ardua, y casi imposible de llevar a cabo con perfección en el estado actual de los conocimientos científicos. Se valen para esta empresa, los especializados, de soluciones de hemoglobina (BECHOLD) y de otros coloides cuyas dimensiones de sus corpúsculos constitutivos han sido determinadas de antemano. Por ejemplo: empleando solución de hemoglobina MERCK en laminillas, al 1 por 100, si el ultrafiltro deja pasar dicha sustancia, indica que es permeable a la mayoría de los coloides inorgánicos. He aquí el cuadro de BECHOLD, en el que el tamaño de los corpúsculos sigue un orden decreciente.

Azul Berlín.
Hidrosol de platino.
Hidrosol de óxido de hierro.
Solución coloidal de oro = 40 μμ.
Oxido de bismuto coloidal.
Plata coloidal (colargol) = 20 μμ.
Solución de gelatina al 1 por 100.
Solución de hemoglobina al 1 por 100.
Seroalbúmina.
Toxina diftérica.
Sílice coloidal.
Deuteroalbumosa A.
Deuteroalbumosa B.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Deuteroalbumosa C.
Tornasol (tintura).
Dextrina.

En resumen: en la ultrafiltración, como en la filtración, intervienen muchos factores (adsorción, acidez, carga eléctrica, temperatura, proporción de colodión, tiempo de su desecación y fórmula empleada, etc.). De aquí se infiere que la filtración sea una de las operaciones peor conocidas, y que la clasificación de los virus en filtrantes y no filtrantes haya que ajustarla a estudios meticulosos, que erizan de dificultades las investigaciones bacteriológicas.

No queremos dejar de señalar, finalmente, la necesidad de no incorporar al agua destilada, sino a la solución salina, la sustancia destinada a la filtración, porque aquélla puede precipitar globulinas que dificulten la operación citada.

CATAFORESIS.—Los ultravirus o las sustancias de naturaleza albuminoidea que son portadoras de aquéllos, están dotados de una carga eléctrica, como lo están las partículas que se mantienen en suspensión en las soluciones provistas de electrolitos (gotitas de aceite, células bacterianas, etc.), y, del mismo modo que éstos, pueden constituir suspensiones que gozan de estabilidad merced a la acción repelente que se ejerce entre las partículas cargadas con la misma electricidad, y pueden, bajo la acción del campo eléctrico, dirigirse al polo de distinto signo, realizando el fenómeno de la cataforesis.

La estabilidad de una suspensión de ultravirus puede modificarse agregando electrolitos de signo contrario al de la carga de aquél, porque le descarga parcial o totalmente, con lo cual las partículas ven aminorada su acción repelente mutua, se aproximan, y entonces se pueden ejercer las fuerzas de atracción molecular. Cuando la carga de las partículas se reduce a cero, éstas se muestran indiferentes en el campo eléctrico, es decir, que están en el *isoeléctrico* (1), y si en este estado se agregan más electrolitos con carga de signo contrario al que tenían las partículas, se cargarán éstas de nuevo, pero con signo contrario.

La cataforesis ha abierto un cauce a la investigación bacteriológica, que puede conducir a la realización de conquistas de incalculable valor científico. Por lo que afecta a los virus, ya se ha logrado recuperarlos, mediante la cataforesis, de las mezclas, biológicamente neutras, de virus y sueros, virus y tejidos, etc.

CULTIVO DE LOS ULTRAVIRUS.—El cultivo *in vivo*, o sea el paso por los animales receptibles, como se lleva a cabo con el virus rábico (cultivo en el cerebro), el virus variólico (cultivo en los órganos ecto-

---

(1) Momento en que las partículas están en el punto neutro, que se expresa por el Ph del medio.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

dérmicos), etc., puede sustituirse, en algunos casos, por medios de cultivo en los que mediante artificios se ha logrado incorporar células vivas.

De estos medios, el de BORREL, que fué el primeramente descrito, se compone de plasma y jugo embrionario de rata o ratón y fragmentos de tejidos, recurriendo al líquido *tyrode* para la conservación de éstos. En la técnica de MAITLAND (1928 a 1930) se emplea tejido de conejo, tal como testículo o riñón, triturado finamente, al que se incorpora la emulsión del virus, líquido *tyrode* y suero de conejo. Todo ello en frascos de CARREL, se lleva a la incubadora a 37°. En el medio de referencia, de muy simple preparación, se desarrolla con gran facilidad el virus vacunal, logrando el acmé al cabo de una semana.

Para conseguir cultivos de ultravirus según éstas técnicas, precisa emplear los tejidos adecuados a cada uno de aquéllos.

La técnica de MAITLAND ha sido modificada, suprimiendo el suero de conejo y disponiendo los cultivos en capas finas, que permiten una buena respiración.

El virus de la perineumonía de los bóvidos constituye una excepción a la necesidad de la presencia de células vivas, cultivándose en medios provistos de suero.

COLORACIÓN DE LOS ULTRAVIRUS.—Requieren el empleo de mordientes y colores de anilina fenicada, mediante técnicas especiales que permiten la visibilidad de ciertos elementos virulentos de los ultravirus.

ERRORES DE CLASIFICAR LOS ULTRAVIRUS POR LA FILTRACIÓN. La filtración y la ultrafiltración, por su complejidad, no pueden ser base para clasificar los agentes agrupados bajo la denominación de ultravirus.

Ya hemos visto los múltiples factores que pueden hacer filtrable un germen o impedir su paso a través de un filtro determinado. La visibilidad está relacionada con el tamaño. Se sabe por Física que el límite de la visibilidad microscópica oscila alrededor de una a dos décimas de micra, y los ultravirus medidos hasta la fecha tienen, por término medio, 20 a 30 milésimas de micra, o sea 20 a 30 millonésimas de milímetro (1). El ultramicroscopio ha podido evidenciar partículas de tres milésimas de micra; pero los ultravirus no pueden obtenerse en medios ópticamente vacíos, y están mezclados con innúmeras partículas, que impiden una buena observación ultramicroscópica. Solamente se ha conseguido ver algunos ultravirus sobrecoloreándolos, o sea haciéndoles aumentar de tamaño por las técnicas de sobrecoloración. También se ha intentado la visibilidad empleando rayos cuya longitud de onda sea tal, que el diámetro del germen mida, cuando menos, la mitad de aquélla. Dichos rayos no los registra el ojo humano, y hay que servirse de placas fotográficas *ad hoc*. Se emplean rayos de 300 millonésimas de micra.

AFINIDADES DE LOS ULTRAVIRUS.—Un cierto número de ultravirus tiene afinidad especial por el sistema nervioso: la rabia, la poliomielitis, la parálisis bulbar infecciosa del caballo, etc., observándose

(1) El micrococo melitensis tiene 300-400 milimicras, o sea 0,3 a 0,4 micras. Esto dará idea de la diferencia de tamaño que existe entre los microbios visibles y los ultravirus y de las dificultades para la visibilidad de éstos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

que dicha afinidad se completa con el fenómeno de la *neuroprobasia* (1), término con el que LEVADITI designa la propagación de determinados gérmenes por las formaciones nerviosas en un sentido centrífugo y centrípeto, y que se atribuye al cultivo del microbio que invade el sistema nervioso como podría invadir un medio de cultivo *in vitro*.

Algunos ultravirus tienen especial afinidad por la piel (vacuna), si bien, llevados al sistema nervioso experimentalmente, pueden determinar una encefalitis (encefalitis vacunal), y así también acontece con los órganos integrados por células germinativas. Sirva de ejemplo la orquitis vacunal y la purificación de la vacuna por el cultivo en la glándula testis. Por último, algunos ultravirus muestran predilección por otros órganos.

En consonancia con las afinidades de los ultravirus por el sistema nervioso, piel y mucosas y órganos sensoriales, es decir, por las formaciones ectodérmicas, LEVADITI ha designado a las enfermedades en cuestión *ectodermosis neurotropas*, en oposición a las *mesodermosis*, que se originan por los gérmenes visibles y corrientemente cultivables, cuyas localizaciones son tan evidentes en los órganos mesodérmicos (formaciones linfáticas, serosa peritoneal, tejido subcutáneo, sangre, etc.).

Hay hechos contradictorios a esta concepción. Así, por ejemplo, el testículo y el ovario, de origen mesodérmico, tienen afinidad por la vacuna. También constituye un hecho en contra que los ganglios submaxilares y las cápsulas suprarrenales tienen afinidad por el virus vacunal.

En cambio, es aceptada por todos los experimentadores la necesidad imperiosa que los ultravirus tienen de cultivarse en presencia de células vivas, lo que constituye el biotropismo genuino.

La inmunización por los ultravirus parece requerir el concurso de gérmenes vivos. La vacuna es un ejemplo fiel. En la rabia, hasta reciente fecha, se ha venido observando lo mismo. Las atenuaciones no suponen la muerte del ultravirus, y hasta los casos de vacunas muertas no serían, en ocasiones, sino enmascaramientos evidenciables por cataforesis.

Medios de defensa del sujeto atacado por los microbios.— Contra la multiplicidad de gérmenes que rodean al hombre, éste posee medios de defensa externos e internos. Entre los últimos, hay que señalar la *fagocitosis*, en íntimo consorcio con los factores humorales, como, por ejemplo, la acción bactericida de la alexina de BUCH-

---

(1) Derivada de dos voces griegas que significan *nervio* y *marcha hacia adelante*.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

NER, sin contar con las barreras representadas por los ganglios linfáticos. De esta serie de mecanismos, que constituye una de las cuestiones más debatidas en el momento actual, nos ocuparemos más adelante, abordando en este lugar, siquiera sea brevemente, los medios externos, en el sentido de los medios que actúan en la superficie que separa el endocosmos del exocosmos, que son mucho más importantes de lo que parece a primera vista.

Es de observación vulgar la importancia de la integridad cutánea. Opone la piel un medio defensivo eficacísimo desde el punto de vista mecánico. Las mucosas constituyen un medio de defensa mecánico mucho más precario, por lo laxo de su constitución y por la multiplicidad de hendiduras, que representan verdaderas "heridas fisiológicas", como recuerda HETSCH. En todas las regiones en que el tejido linfático es muy superficial (amígdalas, folículos intestinales, nasofaringe, etc.) el acceso microbiano es más fácil, siguiendo las mismas vías que las partículas inertes. También son puerta de entrada, en condiciones normales, las criptas de las glándulas mucosas, con subsiguiente acceso al tejido subepitelial.

Las experiencias de BLOOMFIELD, hechas con partículas carbonosas, y que ulteriormente han sido repetidas con *Sarcina lutea*, han probado que en la boca, al cabo de quince a treinta minutos, tanto los corpúsculos orgánicos como los organizados, desaparecen a la observación, y que el microbismo experimental disminuye rápidamente por el colutorio, pero, en cambio, no ejerce influencia significativa sobre la flora lingual: del mismo modo que, a pesar de la rápida desaparición espontánea de los elementos microbianos o carbonosos introducidos en la boca, si aquéllos, por causas especiales, anidan singularmente en las amígdalas, permanecen en ellas un tiempo considerable. Por lo demás, la vía a seguir, trátese de carbón o de microbios, es en dirección hacia la faringe (base de la lengua, etc.), desde donde son arrastrados paulatinamente con la deglución.

Las fosas nasales tienden a localizar los elementos invasores en la parte anterior. La anatomía de la región favorece esta localización. La secreción nasal, el estornudo, etc., son factores mecánicos que se prestan a la defensa; mas una vez que los gérmenes salvan las zonas anteriores, se dirigen hacia la faringe nasal y oral. ARNOLD, OSTROM y SINGER *(Proc. Soc. Ex. Biol, Med.*, 25-624-1928) han observado que desaparecen rápidamente de las fosas nasales del hombre, el conejo, el perro y el cobayo el *Erythrobacillus prodigiosus* y el *Bacillus coli*, sin que sea explicable el hecho por el acarreo de los gérmenes hacia la garganta, porque las siembras de esta región son negativas,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ni por la existencia de un principio germinicida, porque no se ha podido poner en evidencia haciendo actuar las secreciones nasales frente a los gérmenes correspondientes. La desaparición de los gérmenes implantados artificialmente en esa región se opera de un modo completo en un día, como máximo; pero en este caso ocurre como en la boca respecto a la colonización microbiana cuando la resistencia orgánica cede; es decir, que cuando el medio se muestra apto para la pululación, la permanencia es un hecho positivo por períodos de tiempo de mayor o menor cuantía, y asimismo existe una flora nasal que gozaría de los beneficios de este último mecanismo colonizador, pues ha de tenerse en cuenta que de las experiencias descritas se podría, con un criterio simplista, llegar a la conclusión de que las fosas nasales y la boca eran cavidades asépticas.

La conjuntiva ocular se defiende mecánicamente por la lágrima, la que, a su vez, es vectora, hacia las fosas nasales, de su microbismo accidental o permanente.

La defensa mecánica del árbol respiratorio se opera en su parte alta. El número de gérmenes que llega a los bronquios es, seguramente, mínimo, y, por tanto, fácilmente son aquéllos inutilizados por mecanismo fagocítico. En efecto, en estado normal los bronquios y la tráquea contienen poquísimos gérmenes. Las secreciones de las vías altas operarían la detención microbiana, a lo que contribuye la expectoración. El epitelio ciliar, además, es un medio que puede contribuir al arrastre.

La uretra, habitualmente estéril, a excepción de las inmediaciones del meato, se defendería mecánicamente por la orina.

Al lado de estas defensas de naturaleza mecánica hay que considerar las de naturaleza bioquímica. A este respecto jugaría un papel importante la secreción sudoral. A la reacción de la piel, de un Ph vecino de 5,5, se le asigna modernamente una influencia notoria. Se ha observado que las manos tienen poder autoestèrilizante; su piel ejerce en estado normal una acción microbicida muy acentuada, que se realiza en pocas horas frente al estreptococo hemolítico. Cuando se experimentaba con el *Erythrobacillus prodigiosus*, al cabo de media hora no se demostraba la vitalidad en la mayor parte de los casos (ARNOLD y sus colaboradores). El bacilo tífico, el enterítides y y el coli perecían en diez minutos; pero el estafilococo áureo se mostraba en buen estado de vitalidad durante plazos mucho mayores. El estreptococo hemolítico perece en pocas horas en contacto con la piel de la mano normal (COLEBROOK, 1930). Lo mismo ocurre con el coli, el *proteus vulgaris* y el Friedländer; en cambio, esta acción no

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se verifica de un modo tan marcado con los gérmenes de su flora normal, la que cuesta gran trabajo exterminar *in situ*, aun con los medios antisépticos al uso en Cirugía.

Ya vimos anteriormente que para explicar la desaparición de las fosas nasales de las especies microbianas introducidas experimentalmente, no se había podido demostrar en las secreciones correspondientes ninguna acción germinicida específica. En relación con esta clase de experiencias, tenemos unos hechos experimentales, sumamente interesantes, debidos a FLEMING. Ha observado este autor que en las secreciones cutáneas, nasales y conjuntivales se pone en evidencia una acción lítica anulable por la elevación de la temperatura, y que se ejerce a altos grados de dilución frente a ciertos organismos no patógenos, entre ellos el *Micrococcus lysodeikticus* y frente a razas de estafilococos y estreptococos intestinales humanos, actuando a grandes concentraciones sobre algunas otras especies patógenas. El principio de referencia denominado *lysozima* se ha encontrado también en el estómago e intestino de ciertas especies animales (moco o extracto de mucosa). Pero estas observaciones no resuelven las dudas más hondas a este respecto, puesto que precisamente muchas de las especies susceptibles a la acción germinicida de la piel normal no se dejan influir por la lysozima, en tanto que algunas de las más susceptibles a ésta perecen con mayor resistencia o resisten a la acción letal dérmica.

La acción química de defensa es clásicamente aceptada para la secreción gástrica, que está dotada de un Ph muy bajo. La influencia de este valor es manifiesta en los distintos segmentos del tracto intestinal delgado, donde conforme se hacen las tomas de su contenido en porciones más alejadas del estómago, el Ph se va elevando y los huéspedes microbianos van en aumento.

La reacción de la orina también entraría en los factores de defensa como explicación de la pureza bacteriológica de la uretra, a excepción del tracto vecino al meato.

La transmisión de las enfermedades infecciosas.—Se transmiten por contagio directo (blenorragia, avariosis) y por contagio indirecto, mediante las secreciones y excretas de los enfermos. Así, en la tifoidea las sustancias excrementicias pueden contaminar los alimentos, que infectan nuevamente. Los productos de la expectoración desecados, en la tuberculosis, realizan una transmisión indirecta. Es muy interesante la llamada *infección por gotitas*, privativa de ciertos procesos respiratorios en los que la tos proyecta partículas de saliva que se mantienen en el aire a corta distancia del enfermo, y

Instituto San Isidro de Madrid 2009

que son vectores de gérmenes, como el bacilo de KOCH, virus de la gripe, etc.

En ocasiones son los objetos de uso los portadores de gérmenes, y a veces los mismos sujetos que han padecido la enfermedad correspondiente, y que pueden alojarlos durante mucho tiempo. Existen también portadores sanos, que nunca han padecido el germen que albergan; en la difteria, en la tifoidea, en el cólera, en la meningitis y en la enfermedad de HEIN-MEDIN, entre otras enfermedades, tienen especial interés estos portadores.

Los animales, que pueden transmitirnos ciertas de sus enfermedades (carbunco, tuberculosis, rabia), constituyen otras veces un medio de transmisión, como en el tifus exantemático (piojo), la peste (pulgas), el paludismo *(Anopheles)*, etc.

No es siempre la infección ocasionada por un germen recientemente arribado al organismo. Muchas veces se trata simplemente de ataques por microbios que alberga el invadido desde mucho tiempo antes, cuyo asedio se exacerba por aumento de virulencia o por disminución de la resistencia del portador. Constituye este fenómeno la *autoinfección*.

Infección latente.—Aun después que una infección ha sido clínicamente vencida, el organismo paciente puede albergar al germen causante un cierto tiempo, de mayor o menor duración según los procesos de que se trate *(infección latente* o *muda)*, estado que significa una neutralización de las fuerzas de ataque del microbio por la fuerza defensiva del sujeto infectado, y que puede romperse en cualquier momento a favor del agente patógeno, constituyendo la *recidiva*.

Infecciones puras y mixtas.—La infección se verifica por una sola especie de gérmenes *(infecciones puras)* o por más de una *(infecciones mixtas)*. Como ejemplo de infecciones mixtas pueden citarse numerosas asociaciones (difteria y sarampión, bacilos de LOEFFLER y estreptococos, etc.). Estas colaboraciones tienen especial gravedad, no sólo porque se sumen sus acciones, sino porque se da con gran frecuencia la exaltación de uno de los gérmenes por la acción del otro. Así, el tétanos se desarrolla en el seno de focos infectados por cocáceas o anaerobios, con especial lozanía, y el bacilo de la difteria aviva su producción de toxina en presencia de las secreciones del estreptococo. No faltan ejemplos de avivamiento del poder patógeno de una infección en latencia por el concurso de un proceso agudo de otra naturaleza, como acontece con las lesiones tuberculosas ante las infecciones gripales.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Microbios de salida.—Hay gérmenes que, de un modo innocuo para el individuo parasitado, viven en los órganos o en las superficies mucosas, y que con motivo de la explosión de una enfermedad infecciosa se movilizan y originan los trastornos orgánicos consiguientes. La acción de los gérmenes sobre los microbios de salida tiene visos de hacerse de un modo específico. Como ejemplo se suele citar, por haber constituído la primera observación (NICOLLE), el *Piroplasma bigeminum*, que de un modo latente parasita a los bóvidos, y que despliega su virulencia (poder invasor) por la introducción en la economía de estos animales del virus de la peste bovina. Se han descrito ya numerosos gérmenes de salida.

Período incubatorio de la infección.—Una vez que los microorganismos patógenos han llegado al organismo invadido, transcurre un cierto período de tiempo hasta que se manifiestan clínicamente los signos de la enfermedad. Este espacio de tiempo *(período incubatorio)* es muy variable de unas infecciones a otras: requiere cuarenta, sesenta y más días en la rabia; alrededor de dos semanas en la tifoidea; tres a seis días en la blenorragia, etc. Representa el tiempo empleado en multiplicarse el agente infectante, según el criterio clásico. PIRQUET opina que es el tiempo que necesita el organismo para generar las sustancias (anafilotoxina) que unidas al antígeno (microbio) producirán la toxogenina.

Signos clínicos de la infección.—Vencidos los medios de defensa de avanzada, penetrado el organismo por los agentes microbianos, dispone aquél de un todo armónico, complejo, que será objeto de un capítulo aparte, entablándose una pugna que origina, en los casos de victoria del agresor, el cuadro de la enfermedad. Esto se manifiesta, a veces, por signos a nivel del punto de entrada del agente morboso *(reacción local)*, y en gran número de casos el microbio anida en la puerta de entrada o en sus inmediaciones; por ejemplo, el estafilococo en sus manifestaciones de forúnculo (sicosis) el bacilo tetánico y el diftérico, ambos productores de exotoxina. Otros gérmenes avanzan desde el punto de entrada, e invaden, por la corriente linfática, zonas algo más alejadas del punto de inoculación; recordemos la linfangitis erisipelatosa, que origina el estreptococo. Otros microorganismos quedan en los ganglios linfáticos, produciendo lesiones reaccionales en ellos (tuberculosis, bacilo de DUCREY). El éxodo es progresivo en determinados órganos, como el árbol respiratorio, donde se efectúa desde la laringe al pulmón. La corriente linfática y sanguínea es vectora de metástasis. De aquí la posible localización del gonococo en las articulaciones, por ejemplo, y de ciertas

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cocáceas en el mismo endocardio, desde donde pueden determinarse embolias infecciosas. Por la corriente linfática se favorece también la difusión en los órganos; por ejemplo, la tuberculosis, en el pulmón.

El arrastre mecánico puede ser productor de metástasis. Así, la orina puede implantar en la vejiga urinaria un proceso infeccioso del riñón (tuberculosis), y en el mismo pulmón la corriente aérea arrastra de uno a otro lugar, por los movimientos inspiratorios y espiratorios, los elementos infecciosos.

La reacción local en el lugar de entrada como manifestación inicial de la infección, es frecuentísima en clínica, sin que sea fenómeno obligado (chancro y linfangitis en la sífilis, que pueden faltar).

En muchas infecciones se manifiestan exclusivamente los síntomas de *reacción general* (fiebre, modificaciones de la fórmula hematológica, alteraciones cardíacas, vasculares, respiratorias, nerviosas, etcétera), con modalidades en el número e intensidad de tales signos, cuya constancia caracteriza el cuadro clínico de cada infección.

Dichos síntomas pueden aparecer tanto si las infecciones se verifican en las barreras de la economía (difteria), como si los microbios avanzan por la linfa o la sangre para localizarse en órganos determinados.

La fiebre es, muy probablemente, una reacción de defensa, además de un signo de afección. Aparece en la mayor parte de las infecciones y por ella se suele juzgar, en unión de otros datos, la marcha de un proceso infeccioso.

La leucocitosis es otro signo de la infección que sólo es negativo en un corto número de procesos: melitococia, paludismo, dotienenteria, sarampión, etc.

Reacciones celulares.—Ciertos gérmenes producen polinucleosis y leucocitosis; otros, mononucleosis, y existen muchas reacciones citológicas, a veces características. Así, por ejemplo, los estudios de ANDERSON, CHARGAFF, SABIN, DOAN y FORKNER, SMITHBURN, etcétera, dan a entender que la reacción mononucleósica y epitelioide de la tuberculosis, sería imputable a fosfátidos del bacilo de KOCH, siendo atribuíble la necrosis caseosa a ciertos constituyentes de estos fosfátidos; en cambio, la fracción polisacárica no tendría acción y una fracción proteica produciría reacción leucocitaria, pero no epiteloide, ni originaría células gigantes.

A estos signos hay que sumar en las infecciones un gran cortejo de síntomas (pulso acelerado, pulso lento en la tifoidea, modificaciones del estado general, lesiones inflamatorias y degenerativas de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

los órganos, etc.), algunos de ellos de significación diagnóstica muy importante.

Es innegable la importancia que en la sintomatología de las infecciones representa la *alergia*, de la que trataremos en su lugar. El modo especial de reaccionar los tejidos a las agresiones de la misma substancia que sensibilizó, constituye uno de los capítulos más interesantes de la patología infecciosa moderna.

Bacteriemia, sepsis, septicemia y sépticopuoemia.—El tránsito microbiano por la sangre *(bacteriemia)*, invasión accidental, es preciso distinguirle de la pululación exclusiva de los gérmenes en la sangre como en el medio líquido de cultivo, con o sin localización ostensible, que constituye la *septicemia* (estreptococia, melitococia, etcétera). Algunas infecciones localizadas tienen fases septicémicas, y modernamente se tiende a engrosar el capítulo de tales procesos considerados en muchas infecciones como premonitorio de los signos focales genuinos (pneumonía, por ejemplo). Los estados septicémicos más frecuentes son debidos al estreptococo.

Hay que aclarar bien, a este respecto, el sentido de estos cuatro términos: *bacteriemia, sepsis, septicemia* y *sépticopuoemia*. *Bacteriemia* significa paso accidental de los gérmenes por la sangre, sin que este fenómeno ocasione manifestaciones clínicas; *sepsis*, episodios bacteriémicos con manifestaciones clínicas subjetivas y objetivas originadas por un foco infeccioso; *septicemia*, bacteriemia por multiplicación de gérmenes en la sangre, y *sépticopuoemia*, estados septicémicos caracterizados por aparición de focos puógenos metastásicos y existencia de grandes acúmulos de leucocitos circulantes.

Productos patógenos de origen microbiano.—Las bacterias ejercen su acción deletérea mediante ciertas sustancias imperfectamente conocidas, de las que se admiten, como más caracterizadas, las siguientes.

PTOMAÍNAS.—Están constituídas por los productos de desdoblamiento de las proteínas del individuo infectado, como resultado de la nutrición del germen infectante. Son, por tanto, inespecíficas (cadaverina, neurina, etc.). Carecen de la propiedad de especificidad de las toxinas ya que se originan por diferentes gérmenes. Tienen poco interés para nosotros por no ser generadas por la inmensa mayoría de las especies bacterianas que afectan a la bacteriología médica.

PROTEÍNAS.—Representan albúminas de los organismos infectantes: el substrato de las bacterias. Son termoestables, y gozan de mayor especificidad que las anteriores. Como ejemplo citemos la tuberculina.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

EXOTOXINAS Y ENDOTOXINAS.—Las primeras son venenos segregados por las bacterias; por ejemplo, las exotoxinas diftérica y tetánica. Las segundas son las sustancias tóxicas fijadas a las proteínas microbianas y que se liberan solamente cuando se opera la lisis de los microbios. Se advierte una distinción entre bacterias que dan lugar a exotoxinas y bacterias que poseen endotoxinas. El estudio de estas cuestiones va asignando unas y otras a gérmenes que antes eran considerados portadores de una sola clase de toxinas.

El porqué de la acción patógena es ciertamente un arcano que nos reserva la química. Lo que entendemos por toxinas, y que no hemos aislado, nos ha permitido lograr hechos terapéuticos de importancia. Las toxinas pueden purificarse hasta un cierto grado. Hay entre las *endo* y la *exotoxinas* diferencias de consideración. Las primeras suelen obrar con mayor celeridad (toxina estafilocócica, por ejemplo). Se separan por trituración, con o sin sales, por autolisis o por congelación y descongelación, alternativamente; no es posible en ellas determinar correctamente la acción farmacológica; son relativamente termoestables; se requiere de ellas fuertes proporciones para lograr acciones letales y originan con dificultad antitoxinas y antisueros.

Las exotoxinas gozan de las propiedades opuestas: se separan por filtración; obran lentamente y mediante cantidades infinitamente menores, a veces en proporción de 1 a 1.000.000 con relación a las endotoxinas; se determina en ellas con más corrección la acción farmacológica, y producen con facilidad antitoxinas y antisueros.

Pero nada de esto puede argüirse con carácter absoluto y pueden citarse numerosas excepciones respecto del esquema que hemos trazado. Por ejemplo, la toxina originada por el bacilo *Perfringens*, tiene las propiedades de separarse por filtración y engendrar antitoxina y, sin embargo, es bastante resistente al calor, pues soporta 70° durante treinta minutos y su mínima letal es relativamente grande; y así ocurre en muchos otros casos.

Fijación de las toxinas.—WOLFF-EISNER (1931) ha concretado muchos datos de interés acerca de este punto. Este autor supone que la inmunidad es función de las células de todo el organismo, cuya capacidad de atracción para las toxinas se demuestra en experiencias del mayor valor demostrativo. WOLFF-EISNER inyecta al conejo, por vía venosa, toxina tetánica en dosis de 10.000 M. M. para el ratón. Tratándose de conejos de 1,5 kilogramos, y admitiendo que la sangre está representada por 1/13 de su peso, o sea 115 gramos, si aquélla contuviera la toxina inyectada, debían encontrarse 10.000 : 115 = 100 M. M. por centímetro cúbico, y si la toxina estuviera repartida por igual en el organismo, 10.000 : 1.500 = 6,6. Sin embargo, no se encuentra en la sangre cantidad alguna

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de toxina, siendo así que el suero de conejo ni la neutraliza, ni la fija, ni la destruye. Lo que ocurre es que la *atraen* todos los órganos del conejo que han sido examinados a este respecto. También tienen poder de atracción otros órganos examinados, procedentes de algunos animales que han sido estudiados con las mismas orientaciones (rata, rana, gallina, etc.). Seguramente, según WOLFF-EISNER, esta detención explicaría el período incubatorio de la intoxicación tetánica, pues aquél se abrevia por la inyección intracerebral. Los órganos diputados como atrayentes hacen atóxicas las soluciones de toxina y se muestran luego tóxicos, debidamente inoculados. Además de este poder de *atracción,* se observa una fijación o neutralización por parte de los órganos de aquellos animales menos sensibles a la toxina, observándose que los que lo son más, sólo *fijan* o *neutralizan* el principio venenoso por medio del tejido cerebral. Por esto WOLFF-EISNER cree que, tanto en la inmunidad natural como en la adquirida, los receptores existen, en oposición al criterio ehrliano, que consideraba a la primera desligada de este factor.

A este respecto, WOLFF-EISNER hace extensiva su manera de ver estos hechos a otras sustancias de más complejidad constitutiva; por ejemplo, las hemolisinas. Si se añaden a una suspensión de hematíes 3 a 24 dosis hemolíticas, en presencia del complemento, se produce la hemolisis; pero si después de verificada se agregan glóbulos y complemento, la hemolisis no se verifica ya: el exceso de hemolisina ha sido *fijado* por los receptores de los eritrocitos.

En la tuberculosis es también obvia, según WOLFF-EISNER, la existencia de receptores. Una oftalmorreacción negativa en un tuberculoso, puede ser positiva practicada al cabo de unos días, y si se hace una prueba de PIRQUET y es negativa, puede ser positiva repetida más tarde en el mismo lugar. Y la inyección subcutánea de tuberculina puede producir la inflamación de las zonas que anteriormente se habían inflamado bajo una acción tuberculínica, incluso tratándose de la conjuntiva ocular, es decir, que se han creado *receptores dérmicos;* dicho de otro modo: que la tuberculina se fija en las zonas donde ha ocasionado un signo reaccional, y *esta fijación, esta creación de receptores locales, evitaría las reacciones generales cuando se administran reiteradamente pequeñas dosis de tuberculina;* lo que no supone inmunidad, puesto que los anticuerpos neutralizantes hemáticos están ausentes en absoluto.

FERMENTOS.—De su existencia se juzga por hechos biológicos de toda lógica. Por no ser provocadores de anticuerpos, caerían dentro de un grupo emparentado con las endotoxinas; sin embargo, estas son termoestables; en muchos casos soportan temperaturas de 100° y 120°, y los fermentos se muestran inactivos a temperaturas inferiores (80°).

Los estudios hechos en estos últimos años dan a entender que las minúsculas porciones de sustancia catalizadora que ciertos gérmenes poseen, según se demuestra *in vitro* en presencia de distintos substratos, especialmente en cuanto a la acción reductora se refiere, como prueba el azul de metileno empleado como indicador, ha de tener una significación hasta ahora demasiado imprecisa y harto oscura, pues también se deduce de lo observado que tales acciones catalíticas son independientes de la actividad conocida como normal de la célula bacteriana. Por lo demás, los fermentos bacterianos, desde el punto de vista fisiológico, se han estudiado extensamente, y se han descrito numerosas acciones fermentativas, que FUHRMANN clasifica en hidrolíticas, oxidantes, reductoras, fermentativas y sintetizantes.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

AGRESINAS.—En los exudados recogidos de los animales de laboratorio inoculados con determinadas especies bacterianas (bacilo de EBERTH, anthracis, bacilo vírgula, pasteurelas, etc.), BAIL y sus colaboradores (1909-1911) demostraron propiedades especiales atribuídas a ciertos productos bacterianos, que denominaron *agresinas*. Dichas propiedades consistían en aumento de la letalidad de las bacterias por la adición de las agresinas específicas; la neutralización de algunos sueros bactericidas por la agresina respectiva (experiencia con el suero anticolérico por inyección intraperitoneal al cobayo) y por despertar una inmunidad más potente que la bacteria misma, que podía ser transmitida de un modo pasivo.

Las agresinas no serían tóxicas, y tendrían una exquisita termolabilidad (a 44° se modificarían, y serían inactivas a 55° durante treinta minutos). Se han hecho severas críticas a las concepciones de BAIL. WASSERMANN y CITRON (1907) consideran tales sustancias como productos de secreción y autolisis bacterianas, obtenibles *in vitro*. DUDGEON (1912) ha obtenido sustancias antiopsónicas de los exudados de procesos infectivos humanos y de animales de laboratorio, que eran en su mayoría acentuadamente termoestables.

Puede admitirse un mecanismo de agresión en las bacterias, más que contra la defensa humoral, ejercido contra las células, y acaso con más eficiencia sobre las de tipo fagocítico, incluso el sistema reticuloendotelial, y que puede demostrarse en los exudados estériles de las infecciones. Dichas agresinas serían causadas por haptenos o antígenos totales, toxinas u otros productos bacterianos (enzimas, etcétera).

ANAFILOTOXINA.—Es el producto que, unido íntimamente a las bacterias y activado por las sustancias producidas en el organismo infectado, determina fenómenos morbosos. Según FRIEDBERGER, origina la fiebre en los procesos infecciosos, y según PIRQUET, el tiempo empleado en su producción por los gérmenes infectantes sería el plazo que constituye el *período incubatorio*.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO II

ANTIGENOS Y ANTICUERPOS

FENOMENOS BIOLOGICOS REVELADORES DE LOS ANTICUERPOS.—Definiciones y nomenclatura de antígenos y anticuerpos.—Teoría de EHRLICH. *Antígenos.—Sustancias antigénicas.—Haptenos.—Papel antigénico de las tres clases de principios inmediatos.—Especificidad botánica y zoológica de los antígenos.—Antígeno de* FORSSMAN.—*Teorías físico-químicas acerca de las reacciones entre antígenos y anticuerpos.—Teoría de* ARRHENIUS *y* MADSEN.—*Teoría de* BORDET.—*Anticuerpos.—Aglutinación y aglutininas.—Condiciones requeridas para que se verifique la aglutinación.—Aplicaciones de la aglutinación.—Observación de la reacción aglutinante.—Especificidad de la r. a.—Prueba de saturación de* CASTELLANI.—*Teoría de la aglutinación.—Particularidades de la aglutinación (fenómeno de zona; grado de adsorción de las aglutininas; aglutinación flagelar y somática; antígenos H y O; Colonias R y S. Variación difásica).—Acción precipitante y pricipitinas.—Opsoninas y bacteriotropinas.—Bacteriolisis y citolisis.—Lisinas α y β.—Leuquinas y plaquinas.—Antitoxinas.—Fenómeno de* DANYSZ.—*Lugar y modo de formación de los anticuerpos.—Fermentos defensivos.—Pluralidad o unidad de los anticuerpos.—Formación de anticuerpos y fase negativa.*

Fenómenos biológicos reveladores de los anticuerpos.—La penetración de determinadas sustancias por vía parenteral, es decir, sin ser modificadas químicamente por la disección digestiva, en el organismo animal, engendra en éste aptitudes especiales, que se aprecian muy bien en el suero sanguíneo mediante reacciones especiales. Y del mismo modo, en ciertas enfermedades infecciosas se descubren en el suero del paciente propiedades especiales respecto del agente causal. Citemos estas propiedades. La inyección de albúmina de huevo o de otra albúmina (suero, albúmina vegetal, etc.) provoca la propiedad, en el suero del animal inyectado, de producir un precipitado cuando aquél se pone en contacto de soluciones de dicha albúmina. Si la inyección ha sido de una suspensión de glóbulos rojos, la mezcla del suero obtenido del animal inyectado, con otra suspensión de los mismos glóbulos, producirá el aclaramiento de la suspensión:

Instituto San Isidro de Madrid 2009

una *disolución* de los glóbulos o *acción lísica;* pudiendo verificarse una acción lísica sobre un microbio que anteriormente haya sido inoculado al animal de que proceda el suero. Si la inyección se hace con determinadas suspensiones microbianas (meningococo, bacilos tíficos, etc.), la mezcla del suero del animal inyectado, con la suspensión microbiana correspondiente, determinará la formación de corpúsculos macroscópicos, más o menos voluminosos, y su aglomeración en el fondo del envase, constituídos por masas de microbios *aglutinados.* Y así, también en el suero sanguíneo del animal, preparado de este modo por la inoculación de determinados microbios, se crea un poder especial de hacer dichos microbios más fácilmente atacables por los fagocitos (acción *opsónica,* de *opsos,* yo como).

La inyección parenteral de algunos venenos segregados en el medio de cultivo por determinados microbios, así como otros venenos de origen vegetal o animal, como las ponzoñas, crea en el suero la propiedad de neutralizarlos: *acción antitóxica.*

Finalmente, de un modo espontáneo, el organismo enfermo a causa de procesos infecciosos, presenta en su suero propiedades de esta naturaleza: acciones lísica, antitóxica, aglutinante, opsónica, etc.

Los biólogos han aceptado que cada una de estas propiedades obedece a la existencia de una sustancia, pero hasta la fecha no se ha aislado ninguna de ellas. A lo sumo, se ha conseguido, por precipitaciones químicas, lo que se llama una refinación o purificación. Por ejemplo: se ha conseguido, al aislar las seudoglobulinas sanguíneas, arrastrar, adheridas a ellas, las sustancias séricas con propiedades antitóxicas.

Definiciones y nomenclatura de antígenos y anticuerpos.— A las sustancias que, introducidas por vía parenteral en los organismos animales o humanos, provocan en el suero de éstos las propiedades de la naturaleza citada, se denominan *antígenos,* y a las sustancias que se admiten como poseedoras de aquellas propiedades, *anticuerpos. El antígeno tiene que engendrar anticuerpos y reaccionar con ellos mediante un fenómeno objetivo, y el anticuerpo ha de ser engendrado por el antígeno y ha de reaccionar con él mediante un fenómeno objetivo.* Ambos términos fueron propuestos por DE-TRE-DEUTCH.

Para designar los antígenos se emplea la raíz de la palabra cuya acción expresa, con el sufijo *ógeno;* así, el antígeno provocador de acción aglutinante se denomina *aglutinógeno;* el de acción precipitante, *precipitógeno;* el de acción lísica, *lisógeno;* el de acción opsónica,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

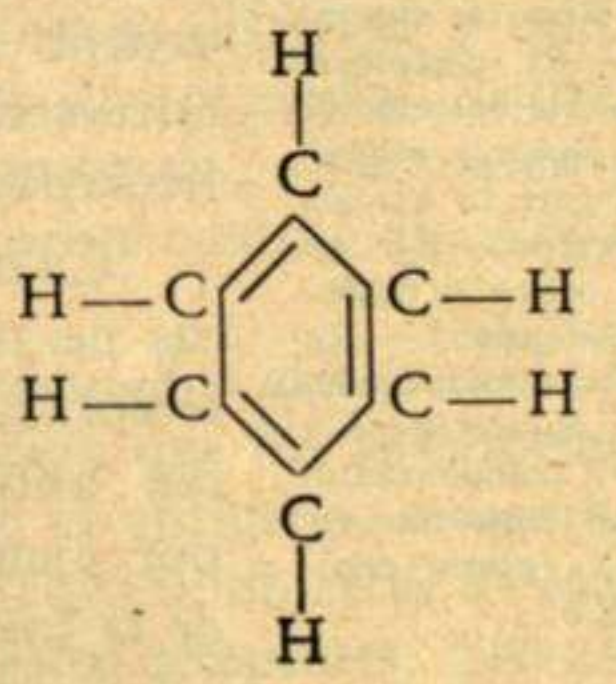
opsoninógeno. Como excepción, los antígenos tóxicos se denominan *toxinas*.

Para designar los anticuerpos se añade a la raíz el sufijo *ina*, y decimos *precipitinas, aglutininas, lisinas* (hemolisinas, citolisinas, bacteriolisinas, etc.), *opsoninas*. Como excepción, a los anticuerpos antitóxicos se les designa con el prefijo *anti* y el sufijo *ina*, unidos a la raíz: *antitoxinas*.

* * *

Hemos, ante todo, de exponer la teoría de EHRLICH acerca de las reacciones entre antígenos y anticuerpos: en primer lugar, por ser clásica, y, además, porque, aun cuando ha sido objeto de severas críticas, es lo cierto que a su amparo ha sido posible entenderse en el enmarañado problema de la inmunología.

Teoría de Ehrlich.—EHRLICH (1898-1900) concibió la génesis de los anticuerpos como un caso particular del proceso nutritivo celular, glosando la concepción de FLÜGGER de la forma estereométrica de la molécula viva, provista de arborescencias o cadenas laterales, entendiendo por tales lo que con el mismo nombre se designa en Química orgánica. Sirva de ejemplo el benceno (C_6H_6):



El núcleo de este cuerpo le constituyen los seis átomos de carbono, que, en virtud de su tetravalencia, dejan libre cada uno de ellos una valencia, que significa una afinidad, y cada una de estas valencias representa una cadena lateral, capaz de recibir un átomo de hidrógeno o un radical que tenga libre una valencia.

De un modo análogo, en la molécula protoplásmica se admite, según la teoría ehrliana, un núcleo y diferentes *receptores* o *cadenas laterales*. Por intermedio de éstas, las células recibirían las sustancias nutritivas para el proceso de asimilación, que tiene como consecuen-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cia el mantenimiento de la estructura celular y la fuente de energía capaz de subvenir a los fines del elemento histológico; es decir, las funciones peculiares motrices, secretorias, sensoriales, etc.

Las sustancias que se fijan en las células por los receptores de las moléculas protoplásmicas, son asimiladas cuando gozan de propiedades adecuadamente nutritivas y quedan los receptores libres ulteriormente para recibir nuevos acarreos nutritivos; pero si dichas sustancias poseen propiedades tóxicas, la célula perece por saturación, mediante el tóxico, de todos sus receptores, o, si el número de éstos no ha sido de cierta cuantía, la célula crea nuevos receptores, sustituyendo a los saturados por el tóxico, que quedan libres y con el veneno neutralizado; y por la ley hiperregenerativa de WEIGERT, la neoformación de receptores se exagera y quedan libres, verificándose la neutralización del veneno fuera de la célula. En esto estriba la formación de anticuerpos.

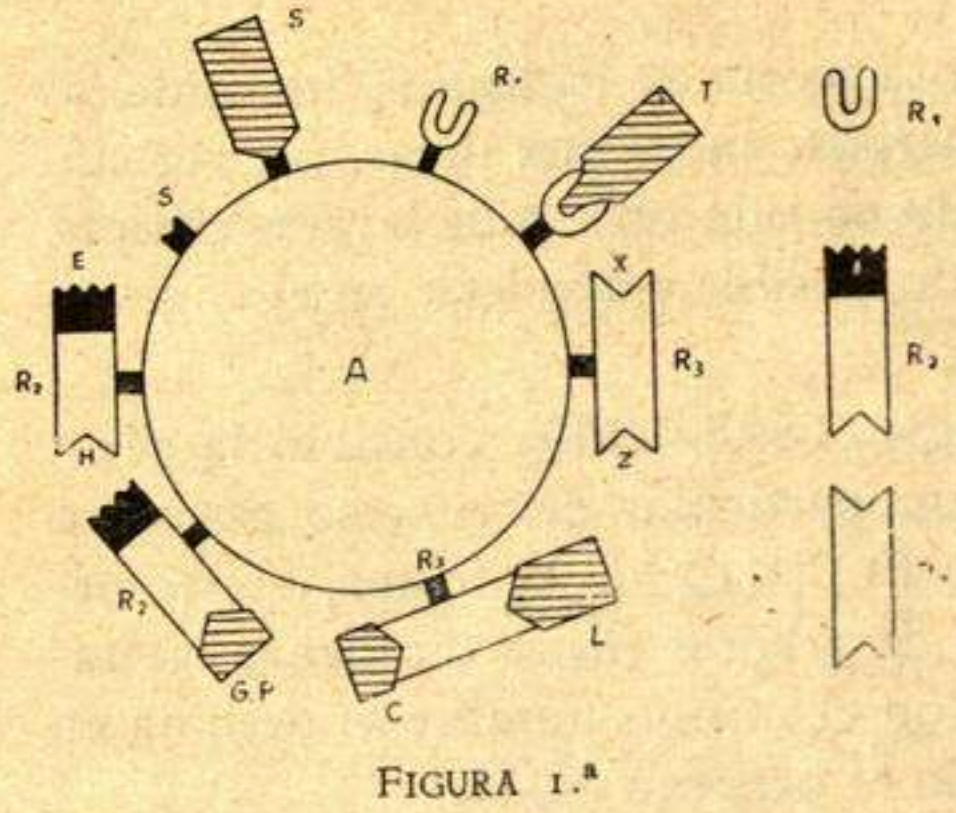


FIGURA 1.ª

A, núcleo de la molécula protoplasmática.—*S*, *receptores sesiles*, donde se fijan las sustancias sin poder antigénico *S'*.—R_1, *receptores pediculados de primer orden* (receptores de fermentos y toxinas).—R_2, *receptores pediculados de segundo orden*, aptos para la fijación de aglutinógenos y precipitógenos.—R_3, *receptores pediculados de tercer orden o amboceptores* (receptores de los lisógenos).—R_1, R_2, R_3, receptores libres, que constituyen los anticuerpos.—*T*, toxina.—*GP*, aglutinógeno o precipitógeno.—*L*, lisógeno.—*C*, complemento. *E*, grupo ergóforo.—*H*, grupo haptóforo.—*X*, grupo ergóforo citófilo.—*Z*, grupo ergóforo complementófilo.

Cuando las sustancias tóxicas no tienen afinidad para los receptores celulares no se producen anticuerpos; así acontece, por ejemplo, con la inyección de la toxina tetánica y diftérica a los animales refractarios para ellas, y a la carencia de esta afinidad se debería la *inmunidad natural*.

Se admiten en la teoría ehrliana diferentes clases de receptores o cadenas laterales, cuya comprensión hará más fácil el esquema representado en la figura 1.ª

Clases de receptores.—1.º RECEPTORES SESILES (S), que son incapaces de abandonar el núcleo protoplásmico, donde se fijan las sustancias que no tienen poder antigénico. 2.º RECEPTORES CON PEDÍCULO, que pueden abandonar el núcleo protoplásmico, y que son

Instituto San Isidro de Madrid 2009

donde se fijan las sustancias con poder antigénico. Dentro de los receptores de este grupo se admiten tres clases:

A) *Receptores pediculados de primer orden.*—Son los receptores de los fermentos y toxinas. Las toxinas constarían de una parte con acción tóxica *(grupo toxóforo)* y de otra parte no tóxica, por la que se unen al receptor *(grupo haptóforo)*. El receptor en cuestión se une al grupo haptóforo y transmite a la molécula protoplásmica la acción tóxica, o se desprende con la molécula tóxica neutralizada, o se libera con la hiperregeneración como anticuerpo circulante.

Las toxinas desprovistas del grupo toxóforo se denominan *toxoides*, y se engendran por la acción, sobre las toxinas, del calor, la luz y el envejecimiento, y parece ser que por efecto también de ciertas sustancias químicas. Poseen propiedades neutralizantes e inmunizantes.

En los caldos portadores de propiedades venenosas, y que llamamos *toxinas*, admitió EHRLICH la existencia de moléculas provistas de grupo toxóforo, pero ayunas del haptóforo, que serían las responsables de las parálisis diftéricas, cuya aparición tardía obedecería a la lentitud con que se opera la fijación de tales moléculas por su carencia de grupo haptóforo. Dichas sustancias se denominan *toxonas*. La toxona sería el último término de la escala que EHRLICH admitió entre las variantes de la toxina diftérica, y que, en orden de mayor a menor afinidad, son las *prototoxinas, deuterotoxinas* y *tritoxinas*.

En resumen: *el receptor de primer orden posee un grupo haptóforo, por el que simplemente neutraliza, en el mejor caso, al antígeno tóxico.*

B) *Receptores pediculados de segundo orden.*—Estos receptores son de mayor complicación que los anteriormente descritos. En efecto: cuando se unen con el antígeno, se opera, no una mera neutralización, sino una modificación objetiva de éste, como la aglutinación o la precipitación. En estos receptores, EHRLICH admitió, no ya un grupo *haptóforo*, sino además otro grupo *ergóforo* o *zimóforo*, que es el causante de la modificación del antígeno. Dicho se está que sobre estos receptores se fijan los *aglutinógenos* o *precipitógenos*, y que los mencionados receptores representan los anticuerpos denominados *aglutininas y precipitinas.*

Los receptores aglutinantes y precipitantes desprovistos de grupo ergóforo se denominan *aglutinoides* y *precipitoides*, que no aglutinan ni precipitan, pero saturan el polo haptóforo del receptor. *Los sueros aglutinantes calentados a 70º adquieren estas últimas propiedades de aglutinoides.*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

C) *Receptores pediculados de tercer orden.*—Son los de más compleja constitución. Poseen *dos grupos haptóforos:* uno de ellos es apto para recibir el *antígeno,* y el otro, para recibir el *complemento.* Sobre estos receptores se fijan, pues, los *lisógenos,* o antígenos que originan los anticuerpos o receptores en cuestión, cuya función exige la presencia del complemento. Estos receptores se llaman *amboceptores.* De sus dos grupos haptóforos, el destinado a que se fije la célula antigénica se denomina *citófilo,* y el que recibe el complemento, *complementófilo.*

Los amboceptores, que tienen, por consiguiente, función lísica, pueden originarse por células y por bacterias, denominándose *citolisinas* (hemolisinas cuando se generan por hematíes) y *bacteriolisinas.*

Valor de la teoría ehrliana.—Ha tenido el mérito de orientar los estudios inmunológicos por el firme camino de la especificidad. Se ha dicho por TURRÓ que, por su bagaje excesivamente conceptual, la teoría de EHRLICH no representa sino un lenguaje ajustado maravillosamente a los hechos inmunológicos conocidos, pues, por lo demás, la aplicación de la teoría de las cadenas laterales a la nutrición no responde a cambios químicos verdaderos, ya que la molécula de toxina no es una unidad química, sino un concepto. Consideró TURRÓ inaceptable que la sustancia inmunógena se fije en los receptores por afinidad nativa, sin participación de fermentos que la transformen en material nutritivo.

TOPLEY señala como equiparable el grupo haptóforo de los antígenos al haptenо de LANDSTEINER, y el grupo haptóforo del receptor, al grupo combinado con el anticuerpo. En cuanto al grupo ergóforo, estaría reemplazado modernamente por un complejo constituído por el anticuerpo-globulina y los electrolitos que le hacen flocular.

ANTIGENOS

Sustancias antigénicas.—Haptenos.—Papel antigénico de las tres clases de principios inmediatos.—La facultad antigénica la poseen las proteínas organizadas (bacterias, células) y amorfas (proteínas en general, venenos microbianos) en los grados de constitución compleja. La dificultad está en señalar el grado de sencillez de la molécula proteínica en que el poder antigénico deja de manifestarse. Los polipéptidos sencillos y los aminoácidos no son, desde luego, antigénicos. Tampoco lo son las histonas, las protaminas, las globulinas y la gelatina.

La propiedad antigénica exige la cualidad *coloide* y exige la *heterogeneidad* con relación al organismo que se inyecta, requiriendo que el cuerpo que haya de funcionar como antigeno actúe parenteralmente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

También se señala como condición la solubilidad en los líquidos del organismo. Una solución de albúmina de huevo, inyectada a un cobayo, por ejemplo, es un coloide heterólogo, obra por vía parenteral y es soluble; además, produce un anticuerpo precipitante, que podemos demostrar *in vitro* mezclando el suero del animal inyectado, después de un cierto número de inyecciones, con una solución de la albúmina que le fué inyectada. Esta albúmina de huevo llena, pues, todas las condiciones requeridas, y obedece, además, a la definición, puesto que provoca la formación de un anticuerpo demostrable por un medio objetivo.

Es preciso recordar que los microbios que no son solubles *a priori* en los líquidos orgánicos, no dejan de ser antigénicos por ello.

Las proteínas coaguladas no son antigénicas, porque no son solubles; el calor no modifica la propiedad antigénica si no se opera la coagulación. Las proteínas desecadas soportan altas temperaturas sin perder su propiedad antigénica, y lo mismo ocurre si el calentamiento se opera empleando soluciones diluídas.

Las proteínas pierden la propiedad antigénica por la acción de los álcalis, que obra privándolas de su asimetría molecular y de su actividad óptica; es decir, que las proteínas no son antigénicas cuando pasan a ser racémicas.

La propiedad antigénica está, pues, vinculada a la constitución proteica, y los más importantes compuestos antigénicos están constituídos por núcleo y glucoproteidos; pero no se ha señalado cuál es la parte de la molécula proteica en que reside la propiedad inherente a la función antigénica, y, hoy por hoy, hay que aceptar tan sólo que la función de referencia estriba en que las moléculas tengan cierta complejidad, que sean moléculas de gran tamaño y de poca difusión. Esto determinaría la dificultad de penetración en las células y la necesidad de que obraran elementos extracelulares capaces de modificarlas, lo que vale tanto como decir producción de anticuerpos.

Cuando un antígeno se somete a una disección química adecuada, por ejemplo, la hidrolisis, se obtienen partes de él que están formadas por moléculas más sencillas y dotadas de mayor difusibilidad, y en este estado no es posible descubrir en ellas la propiedad antigénica; pero si con ellas se produce un proceso sintético, se originan cuerpos denominados *plasteínas*, que están dotados de poder antigénico.

La especificidad de los antígenos está determinada por la estructura química, y a esta estructura hay que vincular los parentescos que se demuestran entre los antígenos de especies animales o vegetales

Instituto San Isidro de Madrid 2009

afines (aglutinaciones de grupo, hemolisina antigallina y antipaloma, etcétera).

Se sabe que, a excepción de algunas sustancias (glucósidos tóxicos, etc.) (1), las sustancias que se comportan como antígenos perfectos son, en general, proteínas o cuerpos que poseen un componente proteico. Se sabe también que la introducción en la molécula proteica de ciertos cuerpos o grupos químicos (NO_2, I, N=N) modifica la especificidad de la proteína; de modo que el suero de un animal inyectado con un suero modificado por la introducción en la molécula de dichos aniones, muestra anticuerpos para el suero modificado y aun para alguna otra sustancia proteica en la que se ha introducido el mismo anión o grupo químico, pero no para el suero carente de dichas adiciones. OBERMAYER y PICK inauguraron en 1906 estos interesantes estudios, a cuyos nombres hay que sumar los de LANDSTEINER, PRAZEK, LAMPL, MARRACK, SMITH, etc.

OBERMAYER y PICK atribuyeron un gran papel a los grupos nitrados y halogénicos en el determinismo de la inmunidad específica, basándose en que forman parte del anillo bencénico correspondiente a algunos aminoácidos constituyentes de las proteínas, y LANDSTEINER y su escuela hacen resaltar a este respecto la importancia de los grupos carboxílicos, hidroxílicos y amínicos de los aminoácidos.

Es posible obtener también modificaciones inmunizantes de la molécula proteica de la clase de las experiencias de OBERMAYER y PICK, mediante acetilación, esterificación y metilación.

Las proteínas acetiladas se comportaban como antígenos completos (LANDSTEINER y sus colaboradores). También ha sido posible demostrar que con distintas proteínas (por ejemplo, suero de diversas especies animales a los que se unían grupos diazoicos, y de cuyos compuestos de diferente composición proteica, unos servían para preparar antisueros y el otro de reactivo) se obtenían efectos iguales *in vitro* que si se emplearan cuerpos de la misma composición proteica (LANDSTEINER y sus colaboradores). Y así, también ha sido dable la obtención de antígenos específicos radicando esta especificidad en los grupos añadidos a las proteínas, entre los que se han estudiado, con resultados positivos, los ácidos tartárico (levo, dextro y meso), paraarsanílico, metanílico, glucósidos, galactósidos, etc., bastando el comportamiento óptico de diferente signo para despertar una aptitud antigénica distinta.

Estas y otras numerosas experiencias han llevado a LANDSTEINER

---

(1) Recuérdese que también sensibilizan la quinina, antipirina, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

a aceptar la existencia de los *antígenos parciales* o *haptenos*, que representan la parte antigénica portadora del grupo reaccionante específico, que, sin ser generadora *per se* de anticuerpos, reaccionaría específicamente con éstos, que son producidos, a su vez, por el antígeno completo. Por ejemplo: si un suero iodado de buey se inyecta parenteralmente al conejo, este animal reacciona ante otra proteína iodada, pero no ante el suero bovino privado de iodo. El iodo funciona como *hapteno;* es decir, que no es capaz *per se* de sensibilizar, pero sensibiliza como resultado de la inyección del antígeno completo (suero más iodo), y, a su vez, es la parte portadora de la especificidad, puesto que el animal reacciona también ante otra proteína iodada distinta de la que se inyectó primeramente.

Entiéndase bien que el *hapteno simple* de LANDSTEINER no produce por sí mismo precipitación *in vitro* con el antisuero correspondiente.

Los haptenos, en su sentido más puro, además, cuando se unen con cuerpos sencillos de la serie proteica, tales como las peptonas, no pueden crear el estado de sensibilización alérgica, pero pueden actuar, así unidos, como desencadenantes, inyectados a un organismo sensibilizado por un antígeno completo, constituído por una proteína y el hapteno en cuestión.

Se consideran como haptenos las fracciones polisacáricas de los antígenos neumocócicos, pero hay entre algunos de éstos y aquéllos una diferencia fundamental. En efecto, de las dos fracciones que se aíslan químicamente del cuerpo de los neumococos (nucleoproteido y polisacárido), ésta no provoca anticuerpos, y la primera sí. Mas el polisacárido actúa con carácter específico frente a los anticuerpos, y así como el nucleoproteido da con los anticuerpos reacciones de grupo, el polisacárido da reacciones específicas. De modo que por sí el polisacárido no es antigénico, pero en colaboración con el nucleoproteido determina la especificidad. Ahora bien: la diferencia entre esta fracción polisacárica con los haptenos, en su sentido estricto, estriba en que, cuando menos algunos de aquéllos, dan precipitación específica en el tubo de ensayo cuando se mezclan con el antisuero, y los haptenos no. De aquí una subdivisión en *haptenos simples* y *haptenos complejos. Se denomina hapteno simple al que no tiene poder de estimular la formación de anticuerpos, y que, a su vez, en contacto con el anticuerpo forma un compuesto que permanece en solución; y hapteno complejo, al que, coincidiendo con el anterior en su carencia de poder estimulante para formar anticuerpos, origina un precipitado* in vitro *en contacto con el anticuerpo.*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La imposibilidad de los haptenos para la formación de anticuerpos no sería un hecho en absoluto demostrado, pues ha sido posible, empleando haptenos polisacáridos complejos que se inyectaron en la piel del hombre a débiles dosis, provocar la formación de anticuerpos específicos, según se deduce de los trabajos de FRANCIS, TILLETT, CLARK, ZOZAYA, etc.

También se han separado de otros gérmenes semejantes cuerpos hidrocarbonados (b. de KOCH, b. de DAVAINE, b. vírgula, PFEIFFER, meningococo, etc.) que funcionan como haptenos, y como tales se comportan también ciertos lipoides asociados a cuerpos proteicos.

El papel de los lipoides, en cuanto a antígenos, se ha considerado hasta hace muy poco tiempo como muy precario. Se ha creído que sus efectos positivos en este sentido fueran debidos a impurezas proteicas que pudieran llevar consigo. Por esto se ha pensado con ahinco en su papel de *haptenos*. La limitada gama de estructuras de estos cuerpos, que es tanto como invocar su reducidísima especificidad, aboga en sentido negativo, porque la especificidad determina grandes diferencias entre los cuerpos constituyentes de los organismos animales y vegetales respecto del hombre, y además diferencias entre los constituyentes de los seres animales y vegetales entre sí y dentro de sus variedades. Por consiguiente, las composiciones dispares llevan al concepto de la acción antigénica pura y acentuada. Este es el caso de las proteínas, que son antígenos por excelencia.

ZOZAYA y CLARK (1932-1933) han logrado producir anticuerpos específicos en la sangre de los animales, inyectándoles fracciones polisacáricas adsorbidas a partículas de carbón, hidrato alumínico, colodión o caseína, con lo cual parece demostrarse que el grado de dispersión tiene un papel importante en la producción de anticuerpos, pudiendo pensarse que la fracción proteíca de los antígenos copulados funcionará, ofreciendo el hapteno a los tejidos en forma dispersa.

Sin embargo, merced a estudios muy laboriosos, se sabe que las sustancias que fijan el complemento parecen tener constitución lipoidea, y que algunos lipoides de origen bacteriano provocan anticuerpos fijadores del complemento sin intervención de los cuerpos proteicos. Además, en las fracciones que DEYKE y MUCH han obtenido del bacilo tuberculoso, tanto las porciones albuminoideas como las lipoideas se han comportado como activas desde el punto de vista inmunizante. La reacción de WASSERMANN se funda, por otra parte, en un proceso reaccional de antígeno-anticuerpo de naturaleza lipoidea. Estos y otros muchos hechos de reciente adquisición prueban que

Instituto San Isidro de Madrid 2009

los lipoides están lejos de carecer de la función antigénica que tan reiteradamente se les ha negado.

Especificidad botánica y zoológica de los antígenos.—En especies animales diferentes se pueden encontrar antígenos dotados de cierta afinidad. El ejemplo de afinidad absoluta lo tenemos en el tejido que constituye el cristalino, que es apto para producir, por inyección parenteral a un animal, anticuerpos precipitantes para los cristalinos de otras especies animales incluso de aves y batráceos. También se obtienen anticuerpos precipitantes para el suero humano inyectando a ciertos animales suero de los monos de especies superiores.

Antígeno de Forssman.—FORSSMAN (1911) observó que la inyección al conejo de extractos de órganos de cobayo o de otros determinados animales originaba en la sangre del animal inyectado hemolisinas anticarnero. Después se ha visto que esta propiedad de los órganos del cobayo la poseen los de otros animales (caballo, gato, perro, ratón, tortuga y gallina), y carecen de ella el hombre, el conejo, buey, carnero, oca, rata, paloma, anguila y rana. Las especies animales que contienen antígeno heterófilo de FORSSMAN en sus glóbulos rojos no lo contienen en sus tejidos. La hemolisina que se forma en el conejo por la administración parenteral de extractos de riñón de cobaya no es idéntica a la que produce la inyección de glóbulos rojos de carnero. Cuando se inyectan glóbulos el suero contiene varias hemolisinas, y entre ellas una que corresponde al antígeno de FORSSMAN.

El antígeno de FORSSMAN residiría en la fracción lecitínica de los órganos, y el anticuerpo precipita con emulsiones de la fracción lecitínica de los órganos correspondientes. Además, fija el complemento.

El extracto lipoide no despierta la formación del anticuerpo lísico, pero se consigue este efecto asociándole a una proteína. El antígeno de FORSSMAN entra, pues, de lleno en el grupo de los haptenos.

En el esquema de TOPLEY se condensan bien las ideas sobre antígenos y haptenos simples y complejos:

Antígeno completo	*Hapteno.*—Confiere especificidad inmunizante.
	Componente proteico.—Confiere poder de estimular la formación de anticuerpos, y, en unión de haptenos simples, el poder de formar un precipitado con el anticuerpo en el tubo de ensayo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Hapteno simple . . . . . No goza del poder de estimular la formación de anticuerpos, pero unido con el anticuerpo forma un compuesto que permanece en solución.

Hapteno complejo . . . . . No posee la facultad de estimular la formación de anticuerpos, pero forma un precipitado con el anticuerpo en el tubo de ensayo.

En relación con el antígeno y los anticuerpos de FORSSMAN hemos de citar unos recientes estudios de BAUMANN y WITEBSKY (*Ann. Inst. Pasteur*, núm. 3, 1934). Estos investigadores han observado que la adición de un c. c. de dilución de suero humano al 1:2 a los embriones de pollo incubados *in vitro* por el método de KAUFMANN produce la retracción del área vascular y, subsiguientemente, el ocultamiento de la cabeza del embrión, que perece en ocasiones. Este efecto tóxico, que no se observa con diluciones de mayor grado de sueros humanos, se ha relacionado por algunos autores, que invocan, asimismo, los efectos tóxicos producidos por sueros extraños al cobayo (necrosis por la vía cutánea; choque anafiláctico por la venosa), con la presencia en los sueros, de anticuerpos del tipo FORSSMAN, puesto que los sueros normales de los animales de dicho tipo no son tóxicos, por regla general, para el cobayo. Es de tener en cuenta que los animales que contienen solamente el antígeno FORSSMANN son: el cobayo, el perro, el pollo y el caballo; y los del tipo conejo, que no lo poseen, pero pueden contener anticuerpos anti-FORSSMANN, son: el conejo, el buey, el cerdo y, dentro de ciertos límites, el hombre. En efecto, además del suero normal humano, el suero de conejo puede producir el fenómeno de BAUMANN y de WITEBSKY y el de cobayo y pollo no. El suero humano no produce el fenómeno si se inactiva a 56°.

Suponiendo la existencia de un *choque anafiláctico inverso*, según el sentido que dió DOERR a este concepto, que explicara los fenómenos citados, BAUMANN y WITEBSKY, han ensayado los antisueros heterógenos de FORSMANN, sobre los embriones de pollo. Esto era posible realizarlo porque, según sus estudios, el área vascular de estos embriones está bien provista del antígeno de referencia. Como antisueros emplearon suero de conejo inyectado con riñón de caballo. El resultado fué positivo a diluciones de suero de 1:50, siempre que el suero fuera fresco, activo. No siempre el embrión perece; puede rehacerse y vivir lozanamente. El papel del complemento es, pues, primordial. Si se opera con antisuero-glóbulos rojos de carnero, adsorbido por dichos glóbulos, el fenómeno no se produce, pero el suero no adsorbido, le determina claramente.

Teorías fisicoquímicas acerca de las reacciones entre antígenos y anticuerpos.—En la teoría de EHRLICH, que con anterioridad hemos expuesto, se equiparan las reacciones entre toxinas y antitoxinas a las que se verifican entre un ácido y una base fuertes, que en una dirección son completas y en las que sólo se opera una reversibilidad de ínfimo grado. Tuvo que admitir EHRLICH, no obstante, en la toxina diftérica, partes de diferente potencial venenoso y de afinidad distinta para la antitoxina, pues observaba que, agregando cantidades iguales de antitoxina a la toxina diftérica, la primera porción de aquélla neutralizaba una mayor dosis de toxina que la segunda y ésta mayor que la tercera, y así sucesivamente. EHRLICH explicaba este

Instituto San Isidro de Madrid 2009

fenómeno suponiendo que en primer lugar se neutralizaban las fracciones de toxina dotadas de mayor *toxicidad* y *afinidad*, y subsiguientemente las que poseían estas propiedades en menor grado, admitiendo, con arreglo al orden señalado, las *prototoxinas, deuterotoxinas, tritoxinas* y *epitoxinas*.

Admitió además en la toxina diftérica otras fracciones, a saber: *toxoide:* toxina desprovista de grupo toxóforo, pero provista del haptóforo, que fija la antitoxina y que tiene virtudes inmunizantes; *epitoxoides:* toxoides que tienen para la antitoxina menor afinidad que la toxina; *toxonas:* cuyo grupo toxóforo da lugar a fenómenos tardíos, poseyendo menor aptitud de fijación en el grupo haptóforo; *prototoxoides:* de mayor afinidad para la antitoxina que la toxina; y *sintoxoides:* dotadas del máximo grado de afinidad.

TEORÍA DE ARRHENIUS Y MADSEN (1902-1915).—La ley de las masas, formulada por GULDBERG y WAAGE, se expresa diciendo que

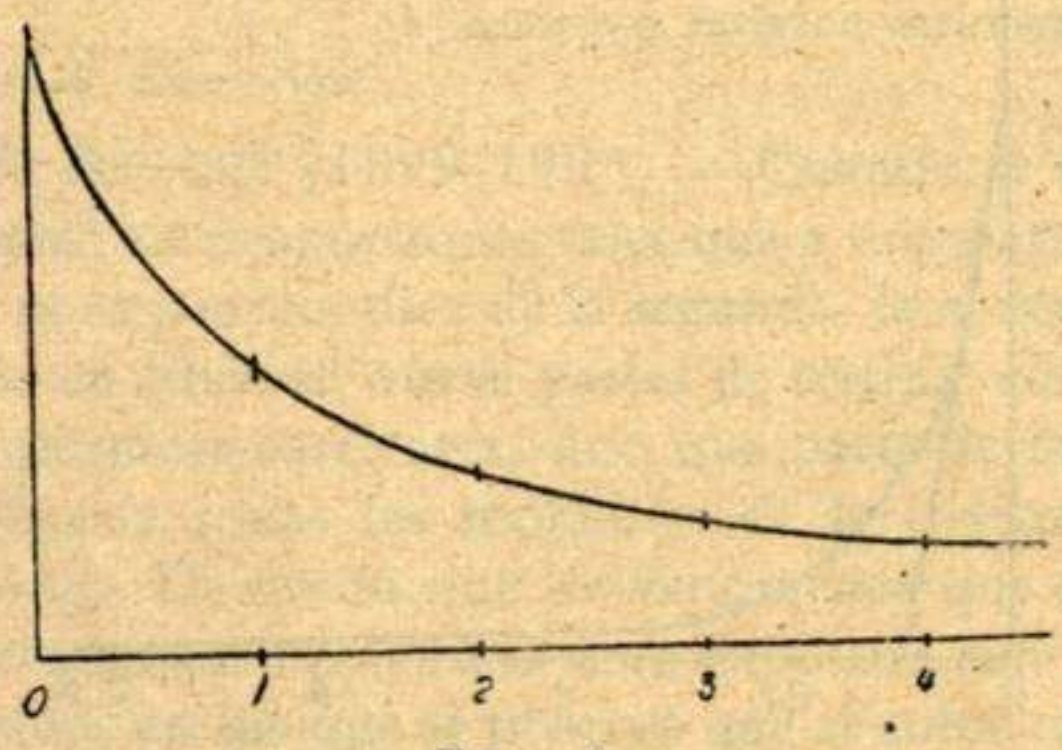


FIG. 2.ª

Curva de la hemolisis producida por el amoníaco en el curso de su neutralización por adiciones sucesivas de ácido bórico (WELLS).

la velocidad de reacción de un cuerpo, en un momento dado, es proporcional a la concentración que tiene dicho cuerpo en el mencionado momento. De un modo objetivo y de facilísima realización nos damos cuenta de cómo se verifica esta ley, que puede vulgarizarse diciendo que *cuanto más diluídas son las diluciones, son más lentas las reacciones que en ellas tienen lugar,* mezclando soluciones de determinados cuerpos reaccionantes, que originen precipitados a diferentes grados de dilución, con lo que se comprobará que las precipitaciones aparecen al término de plazos tanto mayores cuanto mayores sean los grados de dilución de los cuerpos reaccionantes.

Esto expuesto a guisa de inciso aclaratorio, será fácilmente com-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

prensible el criterio sustentado por ARRHENIUS y MADSEN acerca de las reacciones entre toxinas y antitoxinas. Estos autores, fundándose en la acción de las masas, comparan la neutralización de la toxina por la antitoxina específica a la neutralización de un ácido débil por una base débil. Así, agregando una solución de ácido bórico, en adiciones sucesivas, a una solución de amoníaco, se observa que, aun cuando se agregue el ácido bórico a saturación, queda siempre una pequeña proporción de amoníaco libre, en virtud de la reversibilidad en la reacción. El amoníaco procede de la hidrolisis del borato amónico. Como reactivo emplearon dichos autores los glóbulos rojos, que el amoníaco destruye. Por consiguiente, puede apreciarse la proporción de amoníaco libre por la intensidad de la hemolisis.

Observaron también ARRHENIUS y MADSEN que si agregaban

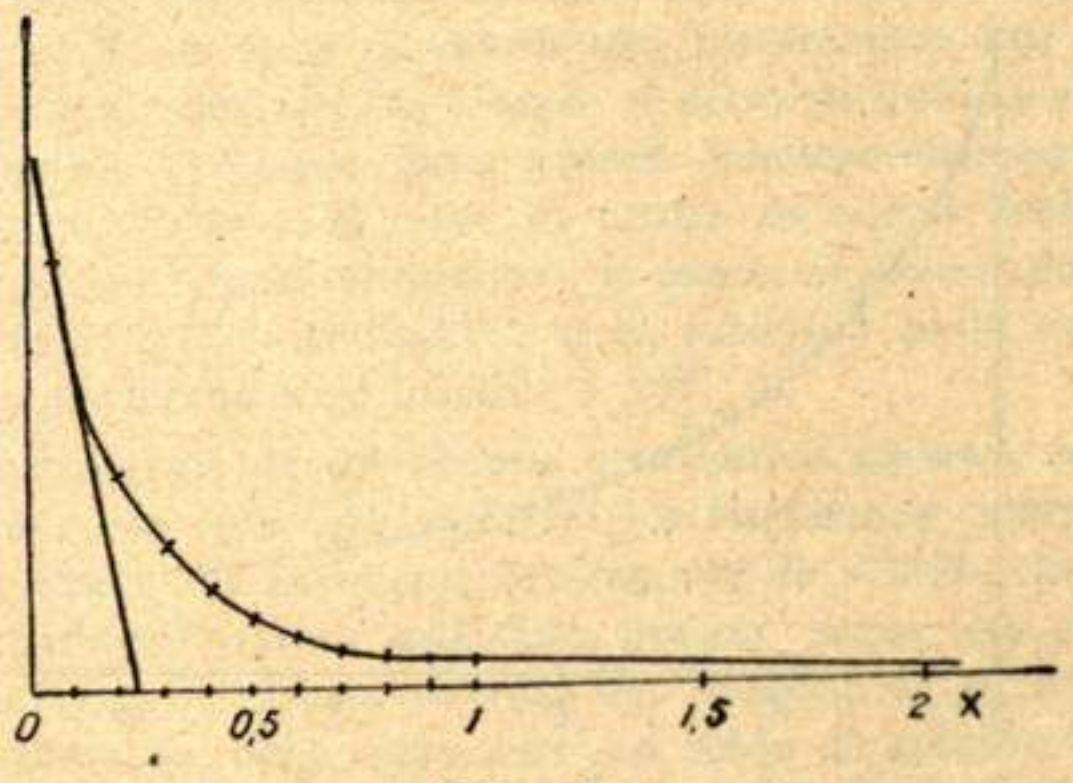


FIG. 3.ª
Curva de la hemolisis producida por la tetanolisina progresivamente neutralizada por la antitoxina (WELLS).

fraccionadamente a una toxina hemolítica (tetanolisina) la antitoxina específica, se neutralizaba con arreglo a una curva análoga a la que se observa en la neutralización del amoníaco por el ácido bórico.

La inspección de ambas curvas informa bien de la analogía que existe en la marcha que sigue la disminución del poder hemolítico del amoníaco, neutralizado poco a poco por el ácido bórico, y la mengua del mismo poder de una toxina hemolítica neutralizada por la antitoxina específica; lo que viene en demostración de la teoría de ARRHENIUS y MADSEN, y en este mecanismo estribaría la explicación del fenómeno de EHRLICH, que hemos citado, y que consiste en que cuando se agrega antitoxina a la toxina, la primera dosis agregada neutraliza

Instituto San Isidro de Madrid 2009

una cantidad mayor que la segunda, y ésta mayor que la tercera. En este caso, la toxina y la antitoxina formarían un complejo cuya disociación liberaría cantidades variables de toxina, con arreglo a la teoría expuesta.

La hipótesis de ARRHENIUS y MADSEN, sin embargo, no explica satisfactoriamente algunos fenómenos; por ejemplo: imposibilidad de demostrar la disociación del complejo toxina antitoxina, en mezcla neutra, por dilución en las proporciones que establece la teoría.

En la teoría de ARRHENIUS y MADSEN, en la que, como hemos dicho, recurrieron los autores para explicar las relaciones de cantidad en las reacciones entre antígenos y anticuerpos, a la ley de las masas, la aplicación de su fórmula requiere realmente reversibilidad de reacción para que se establezca un equilibrio entre las moléculas disociadas y no disociadas:

$(A)\ (a) = (Aa)K.$

A = concentración molecular del anticuerpo.
a = » » » antígeno.
Aa = » » » complejo antígeno-anticuerpo.
K = constante de disociación.

TEORÍA DE BORDET (1899-1903).—Cuando se mezcla la antitoxina y la toxina en proporciones tales que a una parte de la primera correspondan, por ejemplo, diez de la segunda, la neutralización no se verifica dejando en libertad nueve partes de toxina, como acontece en las reacciones químicas corrientes, sino que parte de la antitoxina en cuestión modificaría todas las moléculas de la toxina, sin neutralizarlas en absoluto. De modo que los fenómenos que se operan entre toxinas y antitoxinas tendrían una gran similitud con los que se verifican en la tinción, en los que se observa que el color tiñe toda la sustancia susceptible de ser teñida, con más o menos intensidad según las proporciones con que actúen ambas partes: color y materia coloreable.

La teoría de BORDET supone que en las reacciones de toxina-antitoxina intervienen dos coloides de carga contraria, que se neutralizan. Es, pues, una teoría coloidea y basada en la *adsorción*. Ella explicaría el "fenómeno de zona" y el de DANYZ, que en otro lugar describimos, pero deja incontestada la génesis de la especificidad que caracteriza los fenómenos inmunológicos, sospechándose, por ello, que la adsorción sea uno de los tiempos de la neutralización de la toxina por su antitoxina, operándose una reacción química en la intimidad de los coloides reaccionantes.

Según BORDET, las toxonas de EHRLICH estarían constituídas por toxina en estado de imperfecta neutralización.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La fórmula que expresa las reacciones cuantitativas entre los cuerpos reaccionantes, desde el punto de vista de la *adsorción*, es la siguiente (FREUNDLICH):

$$\frac{X}{m} = aC^n.$$

X = cantidad de sustancia adsorbible adsorbida.
m = superficie adsorbente.
a = constante dependiente de la unidad de medida.
C = concentración de la sustancia en el equilibrio.
n = constante cuyo valor es menor que la mitad.

Luego log. x — log. m = log. a + n log. — C.

Tomando X para representar la adsorción por unidad de superficie tendremos:

log. X = log. a + n log. C.

ANTICUERPOS

Se conocen muchas propiedades de los sueros de los animales preparados por la inyección de antígenos, pero no se sabe nada de las sustancias químicas responsables de dichas propiedades. Hablamos de anticuerpos, cuando debíamos hablar de propiedades de los antisueros respectivos (1).

Cuando se ha tratado de aislar un anticuerpo, se ha llegado, por lo general, a la conclusión de que está unido íntimamente con las globulinas, y especialmente con la fracción seudo. Hay trabajos que parecen contradecir este criterio, entre ellos los de HUNTOON, MASUCCI y HANNUM (1921) y los anteriores de LANDSTEINER y JÄGIE, SPÄT, etcétera, según los cuales, poniendo en contacto el antígeno (microbio) con el anticuerpo (suero específico) y tratando después el antígeno (microbio) por métodos especiales, es posible separar aquél sin que en estos productos de relativa pureza se obtengan ya las reacciones de las proteínas ni se pueda provocar la sensibilización; es decir, que es posible obtener una sustancia libre de proteínas. A esto se opone una objeción: que la cantidad de proteína representada por el anticuerpo fuera muy pequeña para ser apreciada por los reactivos usuales de los cuerpos proteicos.

Aglutinación y aglutininas.—Si se observa la mezcla del suero de un enfermo de fiebre tifoidea y de una suspensión homogénea de

---

(1) Bien se nos alcanza la incorrección del término antisuero, que conservamos en honor a la claridad que supone el estar admitido por el uso en las obras de la materia.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

bacilos de EBERTH, se apreciará, al cabo de cierto tiempo, que la masa pierde homogeneidad, formando conglomerados bacilares, que terminan por depositarse en el fondo del tubo de ensayo, quedando transparente el líquido sobrenadante. Este fenómeno es obra de las bacterioaglutininas y constituye la reacción diagnóstica de WIDAL. Con otros muchos microbios se observa el mismo hecho (melitococia, cólera, etc.). La introducción parenteral de ciertos elementos celulares (hematíes) determina también citoaglutininas.

En el año 1889, CHARRIN y ROGER describieron la aglutinación observada en el seno de los medios líquidos que contenían suero específico para el germen sembrado. A estas observaciones, que recayeron en un principio sobre el bacilo piociánico, siguieron otras de BORDET, MECTNIKOFF, etc., destacándose las de GRUBER y DURHAM (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1896), que dieron nombre a las sustancias pretendidamente originantes del fenómeno (aglutininas), estudiaron el aspecto de la especificidad de los sueros y llegaron a apreciar las aglutinaciones de las especies afines (grupo tífico, distintas especies de vibriones, etc.). WIDAL, finalmente, sistematizó la reacción de aglutinación en la clínica, haciendo destacar su valor para el diagnóstico de la fiebre tifoidea.

La aglutinación se observa tanto operando con suero de organismos infectados por determinados gérmenes como con suero de organismos a los que se les administran suspensiones de microbios muertos (calor, agentes químicos, como éter, formol, etc.) o vivos, principalmente por vía parenteral (subcutánea, peritoneal o venosa), y singularmente por vía venosa. También se ha logrado por frotación del antígeno sobre la superficie cutánea rasurada y por vía oral, pero en proporciones mínimas. La vía venosa es la más eficaz y rápida.

Las aglutininas aparecen, empleando la vía parenteral, al término de seis a diez días, y aun antes en proporciones muy pequeñas. Depende todo esto del germen, de su estado (vivo, vivo atenuado o muerto, ya sea por el calor o agentes químicos), especie animal que se inyecta, cantidad de microbios, ritmo de las inyecciones, vía de introducción, etc. Con cuatro o cinco inyecciones intravenosas, con intervalos de una semana, y empleando proporciones microbianas de una a cinco asas de cultivo, se pueden obtener en el conejo sueros que aglutinen a títulos altos (1 por 5.000, 1 por 10.000 y aun más). Al 1 por 5.000 se pueden considerar ya como sueros excelentes. En la clínica, del sexto al octavo día de enfermedad se logra en la fiebre tifoidea un título de valor diagnóstico superior al 1 por 100. Es de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

advertir que los sueros de sujetos normales tienen cierto poder aglutinante (1 por 10, 1 por 20), por lo cual sólo se dará valor a las aglutinaciones superiores al 1 por 50.

Los sueros destinados a la prueba aglutinante no deben ser calentados a temperaturas superiores a 55° (una hora), porque además de las aglutininas termoestables, que no se alteran hasta los 70°, hay aglutininas termolábiles, que se destruyen a 60° en el espacio de una hora. Del mismo modo, las suspensiones microbianas destinadas a la aglutinación no deben sufrir temperaturas superiores a 55° durante una hora, porque además del tipo termoestable, que resiste hasta los 100°, hay antígenos termolábiles, que se destruyen en una hora por temperaturas de 60 a 70°. Parece ser también que se obtienen mayores títulos de aglutinación, experimentalmente, con los antígenos termoestables. Es curioso el fenómeno de corresponderse inversamente las partes termoestables y termolábiles entre los antígenos y las aglutininas.

CONDICIONES REQUERIDAS PARA QUE LA AGLUTINACIÓN SE VERIFIQUE.—Es primordial la presencia de electrolitos. Cuando se opera con agua destilada para hacer la suspensión de los microbios y suero dializado, la aglutinación no se verifica (experiencia de BORDET). Se requiere, además, que el calentamiento de los gérmenes, si se emplean muertos, no exceda de 55° durante una hora, debiendo operarse con suero activo o inactivado, a lo sumo, a 55° durante una hora. Los gérmenes vivos dan aglutinaciones más rápidas, pero tienen el inconveniente de constituir un peligro su manejo. Se deben emplear proporciones microbianas de un asa de cultivo por centímetro cúbico, y si se opera con emulsiones muertas para agregarlas a las diluciones de suero, se prepararán con doble concentración, teniendo en cuenta la dilución que van a sufrir ulteriormente (véase el capítulo correspondiente).

La aglutinación puede operarse en unos segundos o tardar varias horas. Depende del germen, estado de vitalidad, concentración de las aglutininas, temperatura, grado de movimiento que sufre la mezcla, etcétera. La aglutinación es más rápida con microbios vivos, con las concentraciones mayores de aglutininas, con cierta elevación térmica (37 a 55°) y con el movimiento.

APLICACIONES DE LA AGLUTINACIÓN.—En la práctica se sirve el bacteriólogo de esta reacción para clasificar muchos microbios. Para ello opera, corrientemente, mediante la prueba de orientación, disponiendo una gota de una dilución al 1/10 del suero específico en un portaobjetos y mezclándola con una partícula de una colonia micro-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

biana de cultivo sólido. De este modo puede eliminar ciertas especies en los casos negativos y aceptar otras en los positivos, para su ulterior diferenciación mediante pruebas de aglutinación a mayores diluciones y con arreglo a técnicas más depuradas. Esta prueba tiene a veces en Bacteriología tal importancia, que constituye la única base sólida para la clasificación microbiana. Tal acontece con el establecimiento de los grupos del meningococo y del neumococo, y asimismo es muy útil en algunas otras pruebas de Bateriología, como en la serie tífica. No siempre es aprovechable para la identificación, porque

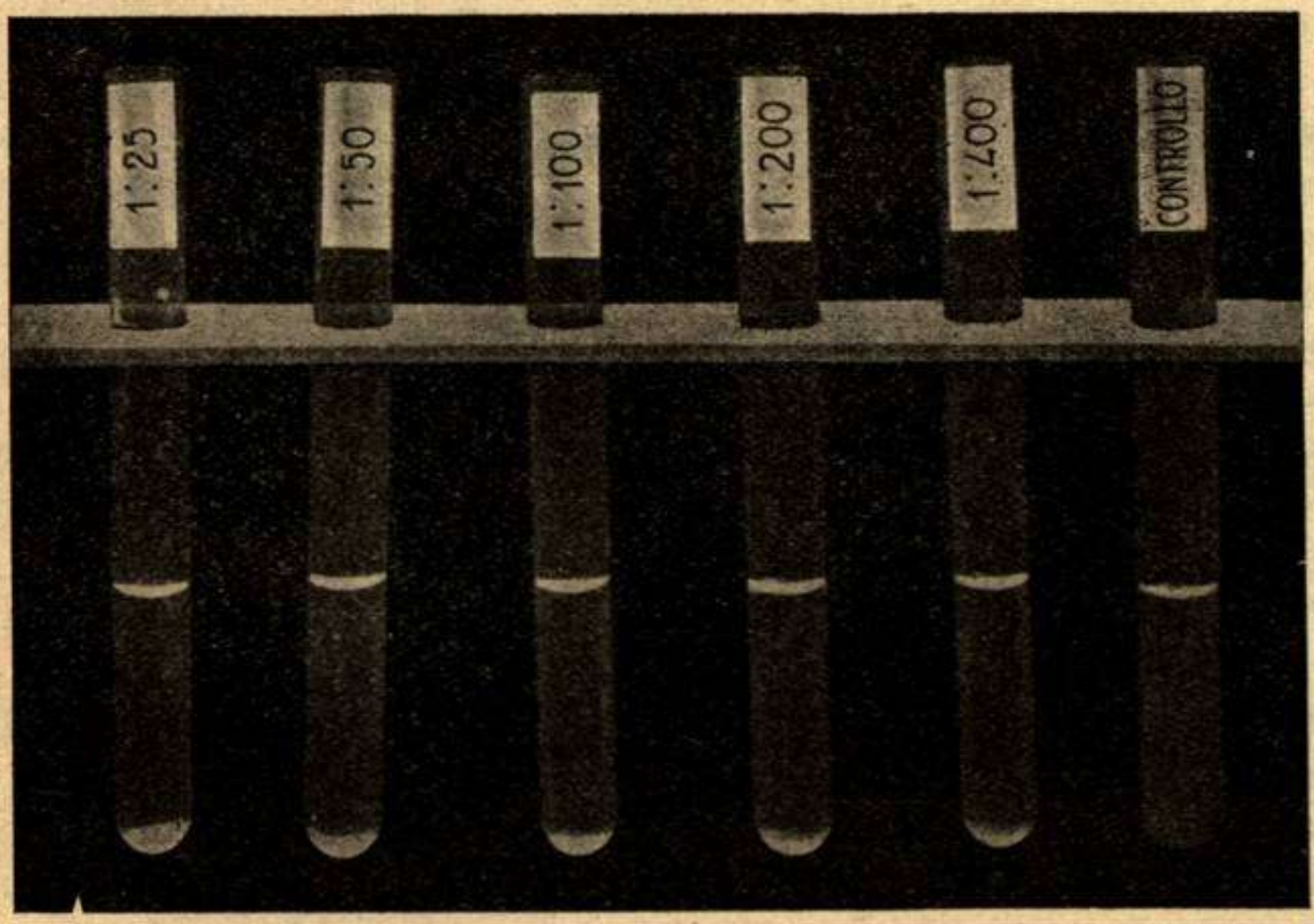


FIG. 4.ª
Aspecto de la aglutinación macroscópica positiva (VIGANÓ).

hay gérmenes que se prestan mal por su difícil emulsionabilidad (estreptococo, por ejemplo).

Desde el punto de vista diagnóstico, las reacciones de aglutinación han entrado en la práctica corriente por lo que respecta a la reacción de WIDAL y al diagnóstico de la infección melitocócica, si bien no es aprovechable para diferenciar esta brucelosis de la causada por el *suis*, BANG, etc.

OBSERVACIÓN DE LA REACCIÓN AGLUTINANTE.—Se puede observar al microscopio, pero se opera corrientemente a ojo desnudo o empleando una lente de 4 a 6 aumentos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ESPECIFICIDAD DE LA REACCIÓN AGLUTINANTE.—La aglutinación es un fenómeno específico. El suero natural o artificialmente aglutinante obra específicamente sobre el germen correspondiente, o, mejor dicho, frente al antígeno correspondiente. De esta especificidad antigénica nace, en muchas ocasiones, una inespecificidad microbiana. Por ejemplo: el suero tífico aglutina el bacilo de EBERTH, y en ciertas proporciones de dilución, los paratíficos; y esto se debe a la existencia de varias aglutininas correspondientes a varios antígenos que pueden constituir la célula microbiana y que son comunes a microbios afines; pero, en general, la aglutinación, aun operándose a diluciones bajas con los del grupo, se hace a diluciones altas solamente, o con más intensidad, frente al germen que se inoculó al animal de experimentación y que es agente causal del proceso del enfermo. Esto constituye la *aglutinación de grupo*. La explicación es sencilla ateniéndose al criterio de NICOLLE, pues el microbio tendría partes antigénicas predominantes y partes no predominantes que entrarían en la composición de gérmenes afines, a cada una de las cuales correspondería una aglutinina; pero las partes predominantes pueden, en especies afines, tener una representación de tal naturaleza que reaccione con grados de dilución próximos al microbio verdaderamente específico.

PRUEBA DE SATURACIÓN DE CASTELLANI.—La contingencia anterior dificulta muchas veces el diagnóstico, sobre todo cuando la aglutinación se verifica por los gérmenes afines a grados de dilución próxima. Mediante un artificio se puede distinguir entre la existencia de una infección mixta y una aglutinación de grupo. Para ello se pone en contacto el suero, en dilución próxima al título límite, con el microbio más fuertemente aglutinado, y después de un cierto tiempo de contacto se centrifuga la mezcla. Si el líquido sobrenadante no aglutina ya a dicho microbio se pone en contacto con el germen afín que aglutinaba; entonces, si la aglutinación es negativa, se trataba de aglutinación de grupo, y en el caso contrario, de infección mixta.

Esta prueba, debida a CASTELLANI, no da siempre resultados absolutamente seguros, pero es útil en la inmensa mayoría de los casos.

Teoría de la aglutinación.—La aglutinación exige la presencia de un electrolito que actúe modificando por exceso la tensión superficial, con lo cual las partículas de antígeno-anticuerpo (microbio-suero) se precipitarán. De modo que es primordial la unión del anticuerpo con el antígeno y la presencia de un electrolito, obedeciendo el fenómeno a la teoría coloidal invocada, a este respecto, por BORDET.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Pero el electrolito no tiene que obrar hasta después de verificarse la unión de la aglutinina con las células microbianas, siendo esta unión el período fundamental y específico de la aglutinación. La explicación íntima del proceso está, sin embargo, sujeta a nuevos esclarecimientos. Se arguye (NORTHROP y DE KRUIF, 1922) que el electrolito hace descender la diferencia de potencial entre las células microbianas y el medio, hasta una cifra crítica evaluada en 10 a 15 milivoltios, con lo cual es posible la adhesión de las micelas constituídas por el complejo antígeno-aglutinina; pero no parece que se deba exclusivamente la aglutinación a la acción neutralizante para la carga positiva de los gérmenes, por la negativa del electrolito, no faltando autores que invocan la acción del electrolito como factor que entraría a formar parte del complejo antígeno-anticuerpo (JOOS, 1901). Otros autores admiten la existencia, en las bacterias, de un coloide protector anulable por las aglutininas (MARXFIELD).

PARTICULARIDADES DE LA AGLUTINACIÓN.—a) *Fenómeno de zona.*—Sucede a veces que poniendo en presencia de una cantidad fija de suspensión microbiana diluciones progresivas de suero específico, la aglutinación no se produce con las concentraciones de suero más elevadas, teniendo lugar en las de menos concentración o hasta un cierto límite en el que ya no se produce. Este fenómeno se observa también en otras reacciones de antígeno-anticuerpo (hemolisina, floculación, precipitación, toxina-antitoxina). A la luz de la teoría de EHRLICH sería debido a la pérdida por la aglutinina del grupo *aglutinóforo*, conservando el *haptóforo;* es decir, a la presencia del *aglutinoide* (1). Según la teoría coloidea, puede invocarse el hecho de la inhibición del proceso reaccional entre dos coloides, cuando uno de ellos predomina con exceso.

b) *Grado de adsorción de las aglutininas.*—Las cantidades de aglutinina, apreciables, naturalmente, por la cantidad de suero específico empleado, adsorbidas por las suspensiones microbianas, no guardan la proporcionalidad sencilla que era de suponer, observándose que al aumentar las cantidades de microbios que se someten a la prueba la proporción de aglutininas adsorbidas aumenta en menor cuantía, influyendo en el fenómeno el *modus faciendi* de la incorporación del suero.

c) Se admite modernamente, merced al estudio de ciertas especies bacterianas móviles e inmóviles, *que la parte flagelar de tales microbios constituye un antígeno termolábil y la parte somática o del cuerpo microbiano propiamente dicho representa un antígeno termoestable.* Los trabajos de SMITH y REAGH con el *b. suisépticus* sirvieron de base para esta concepción. *Al antígeno termolábil (fla-*

---

(1) La acción de los ácidos y el calentamiento a 65-70° destruirían el grupo *aglutinóforo* o *zimóforo.*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

gelar) corresponde una aglutinina termoestable y al antígeno somático (termoestable) una aglutinina termolábil.

El aspecto de la aglutinación tiene dos tipos: uno, que se manifiesta por la formación de grupos grandes, esponjosos como copos de nieve y que se posan en el fondo del tubo deshaciéndose y dispersándose por agitación moderada; otro, por copos finos, como polvo, y que por agitación moderada no se dispersan. El primer tipo es el correspondiente a la aglutinación flagelar; el segundo, a la somática.

A todo esto se ha llegado trabajando, alternativamente, con razas flageladas y no flageladas de un mismo germen. Por ejemplo, el *suipéstifer,* como hicieron SMITH y sus colaboradores.

Hacen falta ciertos artificios para disponer las experiencias. El calentamiento a 100° destruye el antígeno flagelar. También la agitación en suero fisiológico, con ulterior centrifugación, permite recoger el antígeno flagelar en el líquido sobrenadante, y así se obtienen separadamente ambos antígenos para la preparación de los sueros específicos.

Si se opera con sueros que están preparados con variedades dotadas de flagelos se obtienen aglutinaciones positivas con bacilos flagelados y no flagelados, dentro de la especificidad microbiana; pero empleando sueros preparados con variedades inmóviles sólo se produce la aglutinación frente a bacilos desprovistos de flagelos.

Son también sumamente interesantes las observaciones acerca de los llamados antígenos *H* y *O* y de las colonias *R.* y *S.*, cuyas más salientes propiedades expondremos brevemente.

Sabemos que el proteus X_{19} es un bacilo que se encuentra en el intestino de los enfermos de tifus exantemático y que, sin ser el agente causal, sirve para el diagnóstico, porque aislado convenientemente se hace reaccionar mediante aglutinación con el suero de los presuntos tifosos, obteniéndose resultado positivo en gran número de casos. Ahora ha perdido valor esta prueba. Pues bien, trabajando con este germen, WEIL y FÉLIX, que iniciaron sus estudios en 1916, observaron que en los cultivos de algún tiempo se presentaban las colonias con dos aspectos: *crecimiento uniforme, invasor* y *crecimiento en colonias aisladas.* El primero, por adoptar el aspecto de *cutícula,* le denominaron *H* (de *Haut,* que significa piel), y el segundo le designaron *O* (inicial de *ohne,* que significa sin, o sea sin cutícula).

Aquellos autores, trabajando con el proteus X_{19}, han observado que el suero de los enfermos producía aglutinaciones de tipo somá-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tico y el suero de los animales de experimentación (conejos inoculados con el mismo germen) las de tipo flagelar. En cambio, con los bacilos tíficos y paratíficos, HABS, fundándose en las experiencias de FÉLIX, obtiene de la sangre de los sujetos humanos vacunados exclusivamente aglutininas de tipo *H*.

El tipo *O* producía aglutininas de tipo somático y el tipo *H* aglutininas de tipo flagelar. El tipo *O* fijaba las aglutininas de tipo somático y el tipo *H* las de tipo somático y flagelar.

ARKWRIGTH, a partir de 1920, emprendió una serie de investigaciones acerca de esta clase de experiencias sobre el grupo colitíficodisentérico, y vió que estos gérmenes podrían originar dos tipos de colonia: tipo con superficie lisa homogénea, *S* (inicial de la voz inglesa *smooth*: *liso, llano*) y tipo de aspecto rugoso *R* (de *rought*: rugoso). Las colonias *S* están dotadas de antígenos *H* y *O* cuando tienen flagelos, y de antígeno *O* si están desprovistas de ellos. Las colonias *S* puestas en presencia de sueros específicos dan aglutinaciones de tipo flagelar, y las *R*, de tipo somático. Las colonias *S* serían de más virulencia, a excepción de dos gérmenes, como el estreptococo y el bacilo *anthracis*.

Las formas *R* se pueden producir espontáneamente, pero también se puede provocar la obtención de tales cultivos, sembrando el germen en caldo adicionado de antisuero preparado con antígeno desprovisto de flagelos por cocción (antígeno *O*). YOSHIMI TAKANO usa este procedimiento para la obtención de sueros diagnósticos para las bacterias del grupo paratífico. También pueden provocarse las variaciones observadas en los cultivos del proteus X_{19}, por adición de ciertos antisépticos o por el cultivo a altas temperaturas.

Relacionando estos trabajos con los de WEIL y FÉLIX, se llega a la conclusión de que existe similitud entre las colonias *H* y *O* descritas por estos autores y las *S* y *R* de ARKWRIGHT, respectivamente.

Finalmente, ANDREWES (1922) y KRUNWIEDE, COOPER y PROOST (1925), en sus experiencias, han llegado al concepto de la "variación difásica". Consiste en que el antígeno *H* o flagelar se presenta en dos formas dentro de un mismo tipo de bacilo: una específica y otra inespecífica. De modo que dentro de un cultivo podemos encontrar colonias que se aglutinan mal por las aglutininas de grupo y bien por las específicas, y al contrario. Esto complica mucho los trabajos de bacteriología fina para la obtención de antisueros. HABS, KAUFFMANN, TAKANO y KRISTENSEN SAVAGE y BRUCE WHITE han trabajado extensamente en estas cuestiones.

Acción precipitante y precipitinas. — En el año 1897,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

KRAUS (1) observó que mezclando filtrados de cultivo colérico con suero específico anticolérico se producía un enturbiamiento al cabo de algún tiempo, con formación de un precipitado que terminaba por sedimentarse. Lo mismo se observaba con el bacilo tífico y el pestoso. Después fueron numerosos los experimentadores que comprobaron estos o parecidos extremos.

De un modo espontáneo se producen precipitinas en el suero sanguíneo del organismo humano (carbunco, peste, etc.).

KRAUS denominó *precipitina* a la sustancia que el suero lleva consigo para producir el enturbiamiento del producto que sirvió para la preparación del antisuero (antígeno) y que aquel autor llamó *precipitógeno*. El anticuerpo precipitante o precipitina tiene el mismo rango que las aglutininas en el esquema catenario de EHRLICH; es decir, receptor de segundo orden con un grupo estable haptóforo y otro precipitóforo o ergóforo, termolábil.

Por las temperaturas de 60-70° se influencia su poder precipitante, pero no la capacidad de fijación. La modificación profunda de la acción precipitante origina el *aglutinoide*, que da resultados irregulares.

La contaminación de los sueros aglutinantes y su conservación sin apartarlos de la acción de la luz y del calor modifica su poder precipitante.

Las precipitinas se consideran como unidas a la fracción euglobulínica de los sueros y se comportan como sustancias coloides; no difunden. La precipitación se opera a 37° como máximo, a la temperatura del laboratorio e incluso en la refrigeradora, debido a que si bien la celeridad de la precipitación se acrece con la temperatura también es cierto que algunos precipitados son más solubles a temperaturas más altas que la expresada. A 72° pierden las precipitinas sus propiedades privativas. Obran mejor con una concentración salina de 8,5 por 1.000.

Se describen dos clases de precipitinas: *bacterioprecipitinas*, que constituirían, probablemente, uno de los medios defensivos y que tienen alguna importancia diagnóstica, si bien no tanta como las bacterioaglutininas, originadas por el antígeno celular bacteriano y las *albuminoprecipitinas*, provocadas por la administración de albúminas amorfas o constituyentes de elementos celulares no bacterianos.

Se preparan inyectando parenteralmente los antígenos corres-

---

(1) *Wien. Klin. Wochschr.*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

pondientes, singularmente por vía subcutánea o intraperitoneal, a un animal adecuado para las necesidades del laboratorio. Se emplea, corrientemente, el conejo común, y si bien con una sola inyección ya pueden apreciarse precipitinas en su sangre al cabo de pocos días (cuatro-seis), alcanzando su máximo al octavo o noveno, es corriente practicar varias inyecciones para obtener sueros de mayor poder precipitante.

Con las precipitinas se pueden observar, igualmente, fenómenos de zona y reacciones de grupo. Estas últimas son de gran importancia en la práctica forense, donde hay que enjuiciar los resultados con exquisita cautela, practicando diluciones de mayor grado para eliminar en lo posible el error, con lo cual seguirá observándose la reacción precipitina-precipitógeno predominante y se disminuirá la reacción correspondiente a las albúminas afines.

Constituyen ejemplos de aplicación de la reacción precipitante la prueba de ASCOLI para el diagnóstico de la carbuncosis en los animales, que se lleva a cabo mezclando suero anticarbuncoso y un filtrado de maceración hepática; la reacción profiláctica para el diagnóstico del quiste hidatídico, que se practica mezclando el suero del paciente con el líquido del quiste; el precipitodiagnóstico meningocócico, que consiste en poner en contacto suero antimeningocócico con líquido cefalorraquídeo; la diferenciación de las especies en Zoología, la investigación del origen de la sangre en Medicina legal, la investigación de las carnes en Veterinaria, etc.

Muy recientemente RAMON ha dado una utilísima aplicación a esta reacción perfeccionando el método para valorar los sueros antitóxicos, que con anterioridad habían señalado ya NICOLLE y sus colaboradores.

Vemos, pues, que si bien las precipitinas que pueden constituir un medio de defensa representan un factor en el diagnóstico, su aplicación más extensa es a la biología en general y a la práctica forense y bacteriológica; el diagnóstico clínico usual, hasta la fecha, se beneficia muy poco de su empleo.

El mecanismo de la precipitación estriba, en síntesis, en la presencia de dos coloides, de los cuales el anticuerpo (precipitina) es el que constituye la parte más abundante del precipitado. Por consiguiente, el precipitado corresponde al antisuero, principalmente globulina, en oposición a lo que pudiera parecer a primera vista.

La reacción entre anticuerpo y antígeno (precipitina-precipitógeno) se verifica según relaciones de proporciones constantes, y por esto es posible utilizar la prueba para determinaciones cuanti-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tativas; por ejemplo, la dosificación de la antitoxina diftérica por el suero específico, y viceversa.

Mezclado el suero y el antígeno en proporciones constantes del uno y variable del otro, se observa que la precipitación se opera primero en una de las mezclas, aun cuando aparentemente son varios los tubos que se comportan igual, porque en la vecindad del tubo inicial el fenómeno se verifica de un modo análogo. El tubo de precipitación inicial es el de neutralización exacta del antígeno por el anticuerpo.

Opsoninas y bacteriotropinas.—DENYS y LECLEF (1895), BORDET (1897) y MENNES (1897) descubrieron en los sueros antimicrobianos propiedades favorecedoras de la acción fagocítica ejercida por los leucocitos provenientes de animales preparados y no preparados frente a los gérmenes específicos para dichos antisueros. Pero fueron WRIGHT y DOUGLAS (1903-1904) y NEUFELD y RIMPAU (1904-1905) los que aportaron más precisos hechos y técnicas y los que han singularizado sus nombres en este punto de la inmunología.

WRIGHT y DOUGLAS denominaron *opsoninas* (de *opso-yo como*) a ciertas supuestas sustancias que existirían en los sueros normales *no calentados* y que en contacto con las bacterias las harían sensibles a la fagocitosis por los polinucleares; sustancias que dejan de dar señales de existencia por el calentamiento a 60° durante un cuarto de hora.

Esta prueba puede hacerse muy fácilmente poniendo en contacto las bacterias con una suspensión de leucocitos que se obtiene de la cavidad peritoneal del cobayo previa inyección *in situ* de aleuronato y lavado mediante solución salina y centrifugación de la masa leucocítica. La presencia de bacterias y leucocitos no se ve seguida de fagocitosis, pero la adición de suero normal, no inactivado, provoca la fagocitosis. Las opsoninas desaparecen con rapidez de los sueros conservados.

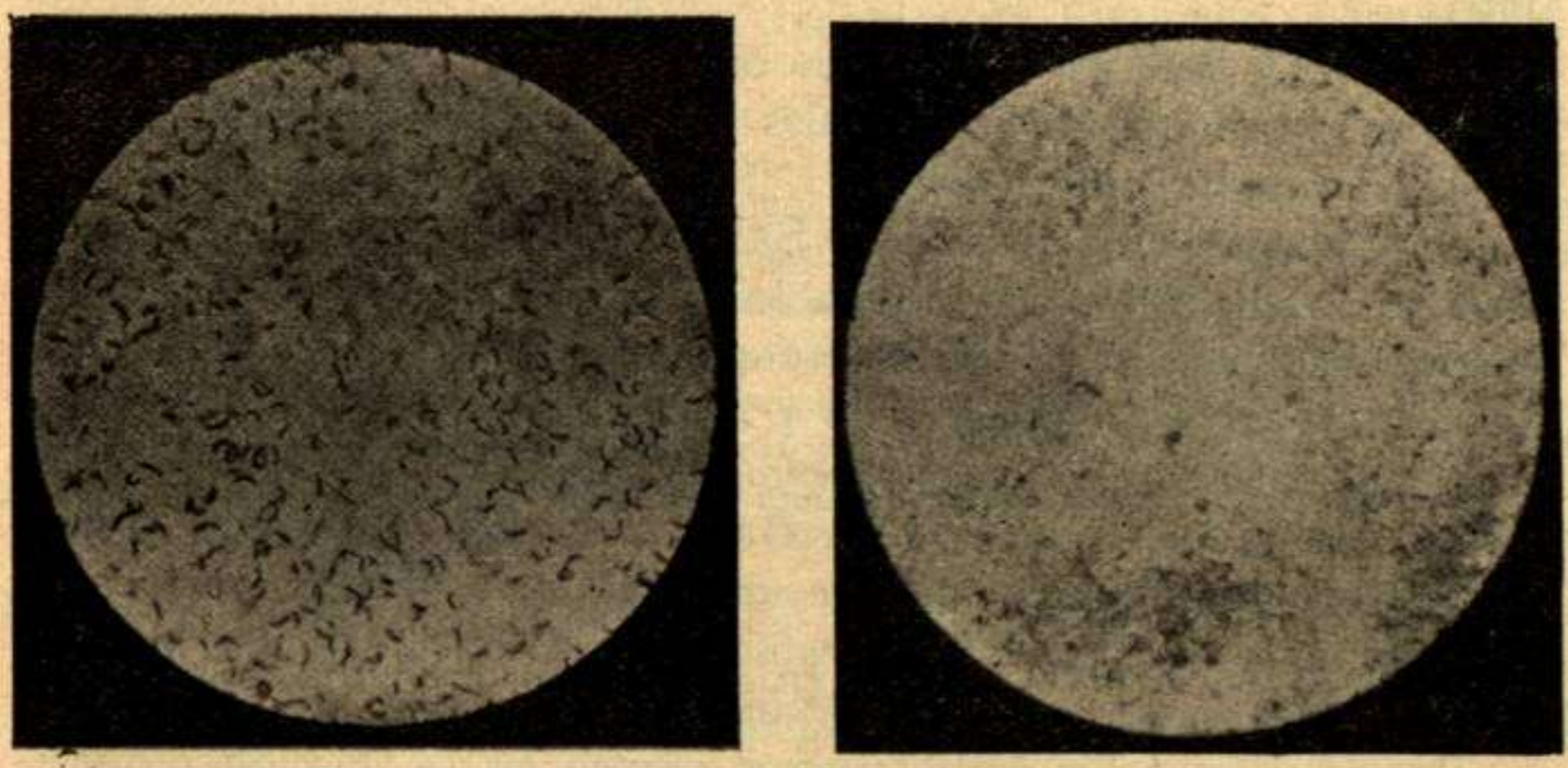
Además de estas opsoninas normales existen otras específicas que fueron descubiertas por NEUFELD y RIMPAU, trabajando con los sueros estreptocócico y antipneumocócico que obran a grados altos de dilución, por oposición a las normales y que resisten a la acción del calor (60° durante treinta minutos). A estas inmunoopsoninas propusieron dichos autores el nombre de sustancias bacteriotrópicas o *bacteriotropinas*. El papel de unas y otras en la inmunidad ha de ser, forzosamente, de significación. En la práctica se ha fundado en la determinación del poder *opsónico*, un índice terapéutico para

Instituto San Isidro de Madrid 2009

llevar a cabo la vacunoterapia (WRIGHT), que en nuestros días no se lleva a cabo. En cambio, aún se practica esta clase de determinaciones para las valoraciones de los sueros antimicrobianos, productos, por otra parte, que no cuentan con métodos verdaderamente satisfactorios de valoración.

Las opsoninas se asemejan al complemento por su termolabilidad; y las bacteriotropinas se asemejan a las precipitinas, aglutininas y lisinas, por su termoestabilidad relativa y su especificidad.

Bacteriolisis y citolisis.—PFEIFFER y sus colaboradores (1893-1895) dieron a conocer el hecho objetivo que ha servido de punto de partida para el conocimiento de las acciones lísicas. El fenómeno,



1 2

Fenómeno de PFEIFFER: 1. Vibrión colérico intacto.—2. Formación de granulaciones y vibriones en vías de lisis (VIGANÓ).

llamado *fenómeno de* PFEIFFER, consiste en que inyectando vibriones coléricos en la cavidad peritoneal de un cobayo, los bacilos vírgulas quedan inmovilizados y ulteriormente sufren la disgregación y la destrucción total (disolución). Este fenómeno es específico y sirve de base para el diagnóstico. METCHNIKOFF le logró también en el tubo de ensayo mezclando bacilos vírgulas, suero específico y exudado peritoneal reciente sin inactivar y provisto de leucocitos. Este último factor dejó demostrado BUCHNER que no precisaba, añadiendo suero fresco. Como precedentes, en armonía con estas curiosas observaciones, están los trabajos de FODOR, de la escuela de FLÜGGE, y de NUTTAL (1888), que demostraron la existencia en la sangre des-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

fibrinada de algunos animales de poder bactericida para el bacilo carbuncoso, y los de BUCHNER (1889), que ponían en evidencia la misma propiedad en el suero no calentado. A 55°, durante una hora, se perdía la acción germinicida por destrucción de la alexina.

BORDET (1895) demostró que en la bacteriolisis intervenían dos sustancias: una, específica, cuya producción se provoca o acrece por la inyección del antígeno microbiano y cuya termoestabilidad le permite resistir al calentamiento a 55° durante treinta a sesenta minutos (bacteriolisinas), y otra, inespecífica, existente en el suero normal que no se produce ni acrece por la inmunización y que se destruye por el calentamiento a 55° durante treinta a sesenta minutos (*alexina* de BORDET, complemento de EHRLICH, *citasa* de BUCHNER).

En 1898 BORDET dió a conocer la lisis de los glóbulos rojos por la acción del suero de animales inyectados con la misma especie globular hemática (hemolisis).

Según la teoría catenaria de ERHLICH, los lisógenos, engendradores de las lisinas, se fijarían a los receptores de tercer orden (receptores pediculados de tercer orden), que tienen un doble grupo haptóforo: uno para el antígeno y otro para el complemento. Estas sustancias constituyen los *amboceptores*, término con el que se expresa la doble apetencia para la célula o bacteria (antígeno) y para el complemento. BORDET admite una acción mordiente sobre la célula ejercida por la parte termoestable (*sensibilizatriz*), que prepara el terreno para la acción de la alexina.

Parece ser que los amboceptores residen en la fracción globulínica de los sueros; según otros, en las seudoglobulinas. No dializan.

Las lisinas reciben el apelativo según el elemento sobre que actúan: *bacteriolisinas, citolisinas, hemolisinas.*

Las hemolisinas en colaboración con el complemento obran sobre los glóbulos rojos específicos, alterando su estroma de un modo particular y distinto a como se verifica en la hemolisis producida por la acción del agua y hace difundir la hemoglobina aclarando la suspensión.

Existen hemolisinas naturales: unas, activas para los glóbulos rojos del mismo individuo (sirva de ejemplo las que se encuentran en ciertas formas de ictericia hemolítica), que constituyen las autolisinas; otras, que actúan sobre los individuos de su misma especie sin hacerlo sobre el portador. En este grupo entran los casos que tanto interesan en la transfusión sanguínea, si bien ofrecen aún mayor interés las isoaglutininas a este respecto; otras ejercen su acción

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sobre los glóbulos rojos de otra especie (heterolisina), y, finalmente, existen las denominadas *lisinas de grupo*, activas para los glóbulos rojos de varias especies animales.

La linfa también contiene hemolisinas naturales. En el líquido cefalorraquídeo aparecen las hemolisinas en los procesos inflamatorios por aumento de permeabilidad (reacción de KAFKA).

El complemento ha sido muy estudiado, pero está muy mal conocido. Se ha tratado de localizarle en distintas fracciones proteicas de los sueros; mas hasta la fecha no se ha podido demostrar que sea una nueva sustancia, sino que la acción complementaria dependería de varios componentes. Las dos partes en que se divide un suero: globulina y albúmina, no son activas independientemente, sino juntas, y ambas son termolábiles (trabajos de FERRATA, LIEFMANN, GENGOU, etc.).

La parte del complemento unida a la fracción globulínica, se denomina *pieza intermedia* y la unida a la fracción albuminoidea, *pieza terminal*. La primera se une al amboceptor, que está fijado al antígeno y a la pieza terminal: de aquí su apelativo de *pieza intermedia*. Ambas piezas, como hemos dicho, son termolábiles; pero la pieza intermedia resiste a la acción del calor cuando está unida al amboceptor. El complemento, cuando está privado de su grupo ergóforo o zimóforo, es decir, cuando está desprovisto del poder lísico, bactericida, etc., pero conserva el grupo *haptóforo*, o sea, su poder de unión al amboceptor, se llama *complementoide*.

Las aplicaciones prácticas de las reacciones de hemolisis culminan en el reactivo que constituyen para apreciar la parte fundamental de la clásica reacción de BORDET-GENGOU (1901), basada en la propiedad que tienen los antígenos en presencia de los anticuerpos de fijar o adsorber el complemento: reacción que, sujeta a reglas precisas y mediante cuidadosas valoraciones de los elementos, constituye una de las pruebas más difundidas en los laboratorios de bacteriología y análisis. La reacción puede expresarse en este esquema:

I.—SISTEMA PRINCIPAL:

Antígeno + anticuerpo + complemento = fijación del complemento.

II.—SISTEMA REVELADOR DE LA FIJACIÓN:

Hemolisina + glóbulos rojos específicos = falta de hemolisis en los casos de fijación y hemolisis si no se ha operado la fijación. En el primer caso revela la presencia de un anticuerpo en el primer sistema.

Lisinas β, leuquinas y plaquinas.—Entre los factores humorales descritos como participantes en el proceso de defensa hay algunos considerados como inespecíficos, de eficacia muy poco o nada conocida. En este grupo hemos de incluir la *lisozima* de FLEMMING,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sustancia lísica cuya acción se pone de manifiesto en las secreciones cutáneas, nasales y conjuntivales, frente a ciertos gérmenes (*micrococcus lysodeikticus* y estafilococos y estreptococos intestinales humanos). También se ha encontrado en el moco y extracto de mucosa del estómago y del intestino de algunas especies animales. La lisozima es termolábil.

Al mismo grupo pertenecerían, por su inespecificidad, las *lisinas* β *antianthracis*, relativamente termoestables (resisten a 56°-60° durante treinta a cuarenta minutos), ajenas al complejo anticuerpo-complemento y que se demuestran en ciertos animales (rata). Es dudoso su papel inmunizante y *no aumenta su proporción por el intento de la inmunización activa*. Su acción se ha hecho sospechosa de ser ajena a la inmunidad misma, por estar presente en animales susceptibles para la especie microbiana sobre que actúan y no encontrarse en organismos resistentes. La lisina β, que, como hemos dicho, obra sobre el bacilo *anthracis*, no se encuentra en el perro (animal de cierta resistencia para el carbunco) y se demuestra en el conejo (susceptible) y en la rata (de resistencia parcial).

De los leucocitos polinucleares se extraen sustancias termoestables bactericidas para algunos gérmenes, como el *anthracis* y el *b. subtilis*, y tampoco se incrementarían por la inmunización. Se han llamado *leuquinas*. Principios análogos se han extraído de las plaquetas (*plaquinas*) con diferente termoestabilidad.

Todos estos principios lísicos (*lisina* β, *leuquinas* y *plaquinas*) no coexistirían. Es frecuente observar especies animales cuyos corpúsculos blancos proporcionan *leuquinas* y cuyo suero está desprovisto de *lisinas* β.

TURRÓ probó el poder bactericida de los productos de maceración durante veinticuatro horas, de tejidos hepático, esplénico y renal, obrando en condiciones anaerobiósicas para el bacilo *anthracis*, que licúa en veinticuatro a cuarenta y ocho horas a 35°. Los ganglios linfáticos, la medula ósea y la pulpa nerviosa exigen maceraciones de veinte días. En cambio, el músculo y el tiroides, por prensión, ceden un jugo poderosamente bacteriolítico para el bacilo vírgula, sobre el que obra con rapidez; exigiendo veinticuatro horas para actuar eficientemente sobre otros gérmenes como el bacilo *anthracis*, el de EBERTH y el coli.

Otro hecho a favor de la liberación por los plasmas de sustancias bacteriolíticas le obtuvo TURRÓ, inyectando al conejo 100 c. c. por kg. de suero salino isotónico. La intensa plasmolisis que se produce deja en libertad gran cantidad de bacteriolisinas, demostrables por la mayor resistencia de dicho animal para el carbunco, cuya inoculación se verifique a las veinticuatro horas de haberle administrado la inyección de suero salino.

En el año 1921 TURRÓ publicó unas interesantes notas sobre la extracción de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

los fermentos celulares y la naturaleza de los fermentos bacteriolíticos. Acerca del primer punto dedujo de sus trabajos:

1.° Los fermentos celulares que atacan a las sustancias componentes de las bacterias son los mismos fermentos que atacan a las sustancias de la misma especie química, importadas al organismo por vía parenteral.

2.° Siendo estos fermentos comunes a todos los elementos celulares, es inadmisible que para la digestión de las bacterias sea indispensable la intervención de fermentos especiales que procedan, exclusivamente, de los polinucleares y de los hematíes.

3.° La presencia de sustancias disolventes de las grasas y lipoides facilita la disolución de los fermentos hidrolíticos en las soluciones salinas.

Parecía obvio, en todas estas experiencias, *que las bacteriolisinas naturales no son fermentos especiales oriundos de los granulocitos hemáticos y encargados específicamente de la función defensiva, sino que se trata, en todos los casos, de fermentos hidrolíticos idénticos a los que en todo el organismo se generan para digerir las sustancias ajenas a la composición íntima y peculiar de la materia propia.*

Son de tener en cuenta las relaciones que pueden existir entre algunos de los principios lísicos descritos por TURRÓ y las sustancias de la misma propiedad, pero inespecíficas, que se han descrito con los nombres de *lisinas* (β), *leuquinas, plaquinas*, etc.

Antitoxinas.—La administración parenteral de los antígenos denominados *toxinas* produce en el suero sanguíneo de los organismos animales determinadas propiedades neutralizantes de las de aquellos antígenos, que se atribuyen a sustancias llamadas *antitoxinas*. BEHRING inauguró su estudio con la demostración de la antitoxina diftérica.

El bacilo diftérico, el tetánico, los gérmenes gangrenosos, el bacilo disentérico, ciertas razas de estreptococos, el meningococo, el estafilococo en determinadas circunstancias, etc., producen en los medios de ultivo sustancias solubles que, inoculadas debidamente a los animales, despiertan la formación de antitoxinas. De todas ellas la antidiftérica y la antitetánica son de las más caracterizadas y de las que se tiene un conocimiento más preciso. También pueden generar antitoxinas, además de las toxinas solubles y libres en los medios de cultivo, cuyos filtrados constituyen groseramente lo que entendemos por antitoxinas, las sustancias tóxicas alojadas en la célula microbiana: *endotoxinas,* las cuales se diferencian de las otras, o *exotoxinas,* en que éstas producen en el organismo una respuesta pronta y lozana de *antitoxinas* (*antiexotoxinas*), mientras que aquéllas generan perezosa y escasamente las *antiendotoxinas.*

También producen antitoxinas ciertos venenos animales, como la ponzoña de los vipéridos y algunas de procedencia vegetal (abrina, ricina, crotina, etc.).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

No se han aislado las antitoxinas, pero se separan por las precipitaciones químicas que arrastran las globulinas, singularmente las seudoglobulinas.

EHRLICH explicaba su formación asignándoles dos grupos en su molécula: uno, *haptóforo,* que se une al receptor correspondiente de la célula, y otro *toxóforo,* por el que actúan. Cuando la célula es espoleada por la toxina mediante la neutralización de sus receptores responde con hiperproducción de éstos (ley de las regeneraciones), los que, quedando libres, constituirían las antitoxinas, defendiéndose así la célula de las injurias del veneno.

En el proceso de unión del antígeno con el anticuerpo, estas sustancias seguirían la ley de las proporciones múltiples, neutralizándose una unidad de toxina por una de antitoxina, dos por dos, etcétera. Su constitución se considera de naturaleza proteica y sus efectos neutralizantes se verifican *in vivo* e *in vitro.*

La unión de la toxina con la antitoxina es reversible. La acción de la luz, de los ácidos diluídos ((MORGENROTH), de la anatotoxina (RAMON, KRAUS, SCHMITH, etc.), la congelación, etc., pueden romper la fuerza unitiva y liberar ambos componentes. Esta unión parece más bien fundarse en un fenómeno de adsorción.

J. FREUND emplea partículas de colodión del tamaño de los estafilococos y las pone en contacto de una toxina determinada; por adsorción, quedan así cargadas de la toxina, como se comprueba por su acción tóxica demostrable después del lavado de dichas partículas; a continuación, las pone en contacto con soluciones de antitoxina y ulteriormente ensaya su poder tóxico en los animales de experimentación. En otros ensayos hace actuar previamente la antitoxina sobre las partículas de colodión y después, la toxina. Resulta de estas experiencias que las partículas que primero están en contacto con la toxina y después con la antitoxina, *no son tóxicas, siéndolo* las que se tratan primero por la antitoxina y después por la toxina; o sea que, cuando la toxina es adsorbida, se ve rodeada de una capa de antitoxina y la mezcla no es tóxica; pero si la antitoxina es adsorbida por la micela de colodión, queda rodeada de una capa de toxina y esta mezcla es tóxica. En esto se fundaría, según SCHMIDT, el mecanismo que impide que se verifique a la inversa el llamado fenómeno de DANYSZ.

Fenómeno de Danysz.—No es privativo de la toxina y antitoxina diftéricas, sino que se observa, en general, en las reacciones toxiantitoxínicas. Fué descrito por DANYSZ en 1902 *(Ann. Ins. Pasteur),* y consiste en que dadas dos cantidades determinadas de toxina y antitoxina, la mezcla es más tóxica cuando se agrega fraccionadamente la toxina sobre la antitoxina, que cuando la adición se hace de una vez. Se emplean intervalos de quince minutos entre las adiciones fraccionadas. En cambio, si se agrega la antitoxina

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sobre la toxina, la toxicidad de la mezcla no es mayor haciendo las adiciones fraccionadamente que haciéndolas de una vez.

Según las experiencias de FREUND (1931-1932), esto puede explicarse admitiendo que cuando se agrega la toxina sobre la antitoxina, las micelas de ésta son adsorbidas, y cuando se añade la antitoxina sobre la toxina, son adsorbidas las micelas de la toxina.

Ciertas toxinas, por envejecimiento y calor, pierden su grupo toxóforo y conservan el haptóforo; es decir, que pueden unirse a la antitoxina sin ejercer acción tóxica (toxoide). Su papel inmunizante era muy discutido. El mismo mecanismo tendría la acción del formol y del calor; pero aquí se logra un producto de gran pujanza inmunizante, además de estar dotado de otras propiedades biológicas, que en su lugar trataremos (anatoxinas), y que pueden obtenerse de las toxinas por la acción de varias sustancias, además del mencionado formaldehido.

La producción de las antitoxinas constituye el fundamento de la inmunización pasiva, que se ejerce mediante la sueroterapia.

La imposibilidad de valorar químicamente las antitoxinas y, por otra parte, los efectos tóxicos neutralizables que se observan por su administración a los animales, creó las dosificaciones biológicas de las toxinas y de las antitoxinas. La primera toxina que fué estudiada a este respecto, fué la diftérica, que dió lugar al estudio y valoración de la antitoxina correspondiente. Después se han estudiado, con idénticas orientaciones, la tetánica, gangrenosa, etc. Se estableció como mínima letal dosis (unidad tóxica) de toxina diftérica, la más pequeña cantidad de esta sustancia que por inyección subcutánea al cobayo de 250 gramos de peso le hacía perecer al término de cuatro días (M. L. D.).

Como unidad antitóxica, EHRLICH admitió, primeramente, la cantidad de antitoxina que neutralizaba 100 M. L. D., lo que sirve de base para la unidad patrón que el Instituto de Francfort proporciona a los laboratorios en forma de soluciones glicerinadas de suero, las cuales, convenientemente diluídas, dan soluciones con una unidad por centímetro cúbico. Partiendo de esta solución, se determina la unidad L_+ (límite mortal), que es la dosis más pequeña de toxina que, mezclada con una unidad antitóxica e inyectada subcutáneamente al cobayo de 250 gramos, le produce la muerte en cuatro días. Para valorar una antitoxina, sólo resta, entonces, disponer varias mezclas con la cantidad obtenida para el L_+ y cantidades variables de antitoxina (suero), e inyectarlas a sendos cobayos de 250 gramos de peso. Se observa cuál es el animal que perece al

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cuarto día, y la cantidad de suero de la mezcla contendrá 100 M. L. D.; sólo resta, por una regla de tres, hallar el contenido antitóxico en unidades por centímetro cúbico.

Este proceder obedece a la imposibilidad de operar por la simple averiguación del valor de la toxina y la determinación de la cantidad de suero que neutralizan 100 M. L. D, pues las toxinas, pasado algún tiempo, pierden poder tóxico, sin perder en el mismo grado el poder de combinación con la antitoxina (producción de toxoides) ; es decir, que, por la alterabilidad de la toxina, ha sido preciso recurrir al suero como patrón, por ser más estable; dicho patrón se conserva en el Instituto de Terapéutica Experimental, de Francfort, estando representada la unidad antitóxica por la antitoxina precisa para neutralizar 100 M. L. D de la toxina con que EHRLICH trabajó.

Lugar y modo de formación de los anticuerpos.—No se tienen pruebas concluyentes acerca de la producción de anticuerpos en el lugar de la inyección de los antígenos o en sus inmediaciones. La opinión general se pronuncia por la negativa, pero la delicadeza de la experiencia que esta investigación requiere, no justifica tampoco el dogmatismo. La teoría de EHRLICH suponía la existencia de células electivas para los antígenos y respuestas específicas por estas mismas células. Modernamente se tiende a localizar el lugar de la formación de los anticuerpos en un sistema celular armónico.

Los anticuerpos se distribuyen por la economía con arreglo a cierta constancia cualitativa y cuantitativa. Por ejemplo, la hemolisina del perro, caballo y gato para los glóbulos rojos de conejo guarda una proporción de mayor a menor en el suero sanguíneo, conducto torácico y líquido pericardíaco (experiencias de HUGHES y CARLSON (1908) y con este mismo orden de concentración se encuentran los anticuerpos inyectados intravenosamente al perro, en un plazo de cuatro horas y media, observándose por inmunización activa análoga distribución cuantitativa (BECHT y GREER, HEKTOEN y CARLSON, 1910).

En nuestros días se concede extraordinaria importancia al sistema reticuloendotelial en la producción de anticuerpos. Desde hace ya mucho tiempo se han descubierto participaciones de gran significación en el proceso inmunizante de órganos relacionados íntimamente con el sistema citado: medula ósea, bazo, ganglios linfáticos, células fagocíticas, etc. Son hechos que demuestran esto: la presencia de anticuerpos contra el vibrión colérico en el bazo, medula ósea e incluso el pulmón en los conejos inmunizados para el germen de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

referencia y en proporción más fuerte que en la sangre (PFEIFFER y MARX, 1898). Un año después, DEUTSCH *(Ann. Ins. Pasteur)* demostraba que la extirpación del bazo antes de la inyección intraperitoneal de bacilos tíficos no ejercía influencia ostensible sobre la génesis de la aglutinación, pero practicada cinco días después de la inyección, producía un descenso de aglutininas. Otras comprobaciones del papel del bazo las aportaron DEUTSCH y, más tarde, LUCKHARDT y BECHT *(Amer. J. Physiol.,* 1911), que vieron (el primero, estudiando las aglutininas en el cobayo, y los segundos, las hemolisinas en el perro) que el bazo de los animales inoculados con bacilos tíficos o con glóbulos rojos de rata o cabra, en el caso primero injertado en el peritoneo de un cobayo nuevo y en el segundo, emulsionado e inyectado en el peritoneo de un perro no preparado, producía aglutininas y hemolisinas, respectivamente.

La esplenectomía, practicada a los perros después de la inyección de hematíes, influye depresivamente en la producción de hemolisinas, hemoaglutininas y hemoopsoninas, que se producen en proporciones mucho menores (LUCKHARDT y BECHT, 1911). Los trabajos de LEDINGHAN (1927) y de GAY y CLARK, representan argumentos en pro de la génesis de anticuerpos por el sistema retículo-endotelial.

En reciente fecha TOPLEY *(J. Path. Bact.,* 1930), inyectando al conejo el bazo de otro conejo inyectado veinticuatro horas antes, por la vena, con una dosis mínima de bacilos paratíficos muertos, presentaba en su sangre aglutininas. Este hecho, con las pruebas de testigos consiguientes, demuestra que la acción del bazo se ejerce reteniendo el antígeno y modificándole en forma de un producto intermediario.

Por experiencias de bloqueo, han encontrado algunos autores disminución en la producción de anticuerpos; otros no han logrado estos efectos. Es de advertir que el bloqueo es muy difícil de lograr con uniformidad de unos animales a otros; lo que en unión de la acción estimulante de los bloqueos parciales (carbón en las infecciones), dificulta mucho esta clase de trabajos.

Por el cultivo de trozos de medula ósea y ganglios linfáticos de cobayo en plasma homólogo y en presencia de glóbulos rojos, se ha logrado producción de hemolisinas y de aglutininas cultivando fragmentos de bazo y medula, ganglio y manchas lactescentes del omento de animales inoculados con bacterias específicas (CARREL, LÜDKE, INGEBRIGSTEN, MEYER, LOEWENTHAL, etc.).

Todas estas orientaciones que sugiere la experimentación, incli-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nan el espíritu a aceptar en el sistema reticuloendotelial un papel de importancia en la producción de anticuerpos. La acción fagocítica del sistema es ya un factor de significación. Si a este hecho se unen los resultados experimentales esbozados, es muy lógico suponer que el antígeno fagocitado no sea simplemente retenido y cedido después paulatinamente, sino que se modifique, bien originando los anticuerpos *in situ* o sintetizándose en el seno de otros elementos celulares.

Otro punto, de difícil esclarecimiento, es si los antígenos excitan simplemente la producción de anticuerpos o si entran a formar parte de los mismos; es decir, que éstos constituyeran los antígenos modificados. Cuando menos se acepta por algunos (RAMON, entre otros) que parte del anticuerpo, lo verdaderamente específico de él, está constituído por el mismo antígeno. Hay un hecho en contra de este concepto, y es la enorme desproporción que a veces se comprueba entre la dosis de antígeno inyectada y la cantidad de anticuerpo producido

Según otros autores, la eliminación del bazo no afecta a la respuesta de anticuerpos (GLENNY y SUDMERSEN, 1921).

CANNON y SULLIVAN (1932), en animales inmunizados por inyecciones intracutáneas de bacilos paratíficos B, encontraron aglutininas en la piel, en la vecindad de la inyección, en mayor concentración que en el lado opuesto, atribuyendo a la piel la producción de anticuerpos en este caso.

BUTTLE estudió la proporción de antitoxina diftérica en el cobayo después de un segundo estímulo y no pudo encontrar mayor proporción en los tejidos que en la sangre.

Un animal experimentaría incremento antitóxico después de una segunda inyección de toxoide (estímulo secundario de GLENNY y SUDMERSEN, 1921). Es mayor la respuesta si el intervalo es considerable, siendo, por ejemplo, de mayor intensidad cuando éste es de tres meses que cuando es de tres semanas. BUTTLE lo interpreta así: La antitoxina sanguínea, después de la primera inyección y una vez que ha alcanzado el máximo, descendería. Si antes del descenso llega el toxoide, es neutralizado, no llega a los tejidos y no se origina la antitoxina, pues el autor presume que en aquéllos es donde se forma. El mismo autor, en sus experiencias en los conejos (1933) ha probado que la sangre no es lugar de producción de la antitoxina diftérica, sino mero vehículo. Para demostrar esto,. en animales inyectados con toxoide y reinyectados a los tres meses, al tercer día de esta reinyección, sustituía, en lo posible, su sangre por la de otro animal normal y encontraba cifras de antitoxina sanguínea del mismo valor que en los testigos.

También hizo ensayos en conejos preparados tres meses antes con toxoide, eliminando en ellos el hígado y el bazo al tercer día de la inyección de estímulo, sin que variara el contenido antitóxico antes y después de la evisceración. En otros conejos eliminaba la piel y mantenía a los animales, en las pocas horas de supervivencia que tenían, en la incubadora a 37°, cubriéndolos con lana humedecida en solución salina. Dicha eliminación tampoco tenía influencia.

Las orientaciones de TURRÓ, ardiente defensor del origen pluri-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

celular de los anticuerpos como fermentos que pueden ser obtenidos de todos los órganos, constituían, desde luego, tendencias opuestas a la localización de la producción de aquéllos en un sistema determinado.

Fermentos defensivos.—La introducción de albúminas extrañas en el organismo animal origina la producción de fermentos que tienen la propiedad de disgregar químicamente aquéllas, reduciéndolas a términos sencillos. Lo mismo acontece con los demás principios inmediatos, operándose la génesis de tales fermentos de un modo específico y contra toda clase de sustancias ajenas a la economía inyectada (microbios, células, etc.). ABDERHALDEN (1912) vinculó la inmunidad a estos fermentos, y este criterio fisiológico, que ya había sido previsto, tuvo en manos del químico alemán el impulso de la nueva metodología. TURRÓ, en España, desde primeros de siglo, adoptó ideas de esta misma orientación.

Se ha discutido mucho la especificidad. En rigor, los hechos adversos, que proceden especialmente del terreno diagnóstico, se han de atribuir, sobre todo, a las imperfecciones técnicas de nuestros días.

En el terreno clínico, son bien conocidos los procedimientos de ABDERHALDEN para el diagnóstico del embarazo y de los tumores, por la demostración de fermentos antiplacentarios y antitumorales, evidenciables mediante la apreciación de los términos sencillos que resultan de la proteolisis por medio de procedimientos ópticos y químicos (ninhidrina).

Pluralidad o unidad de los anticuerpos.—Clásicamente se admitía que cada anticuerpo tenía individualidad. En los últimos años este concepto se ha modificado de un modo profundo. Se cree, más bien, que la actividad funcional que se manifiesta por la aglutinación, la precipitación, la lisis, la fijación del complemento, etc., dependería de una diferencia en la posición estructural del antígeno al que se une al anticuerpo, debiendo, sin embargo, establecerse la *unidad de función*. Según DEAN (1917), las serorreacciones suponen siempre, como resultado, una agregación de partículas globulínicas en torno del antígeno y el resultado de agregación o precipitación, sería la resultante de causas múltiples, como la naturaleza antigénica, las proporciones del antígeno y del anticuerpo, etc., representando la multiplicidad de reacciones serológicas distintos métodos de observar y medir una sola reacción.

En este sentido han aportado trabajos NICOLLE y CÉSARI (1922), ZINSSER (1921) y otros autores (1).

La precipitación parece ser la forma general de reacción en los conflictos de antígenos y anticuerpos. La célula bacteriana se neutraliza en su superficie por el anticuerpo, para ejercerse ulteriormente la acción del leucocito fagocitador (opsoninas), la acción del electrolito (aglutinación), la acción del complemento (lisina),

(1) ZINSSER admite dos clases de anticuerpos: unos de naturaleza antitóxica y antifermentativa, y otros, antiproteínicos, que obran por precipitación, aglutinación o lisis.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

etcétera. Pero esto no invalida ni la especificidad ni la producción de una acción de anticuerpos frente a una especie determinada de antígeno. Porque los antígenos formes son una suma de antígenos, cada uno capaz de determinar una reacción específica.

Formación de anticuerpos y fase negativa.—Se denomina *fase negativa*, en términos inmunológicos, al decrecimiento transitorio de la concentración en el organismo, de un determinado anticuerpo natural o artificialmente engendrado. Puede ser seguida la depresión de referencia, por un ascenso manifiesto y así suele ser la regla en los procesos inmunizantes en general. La figura 6.ª representa el efecto

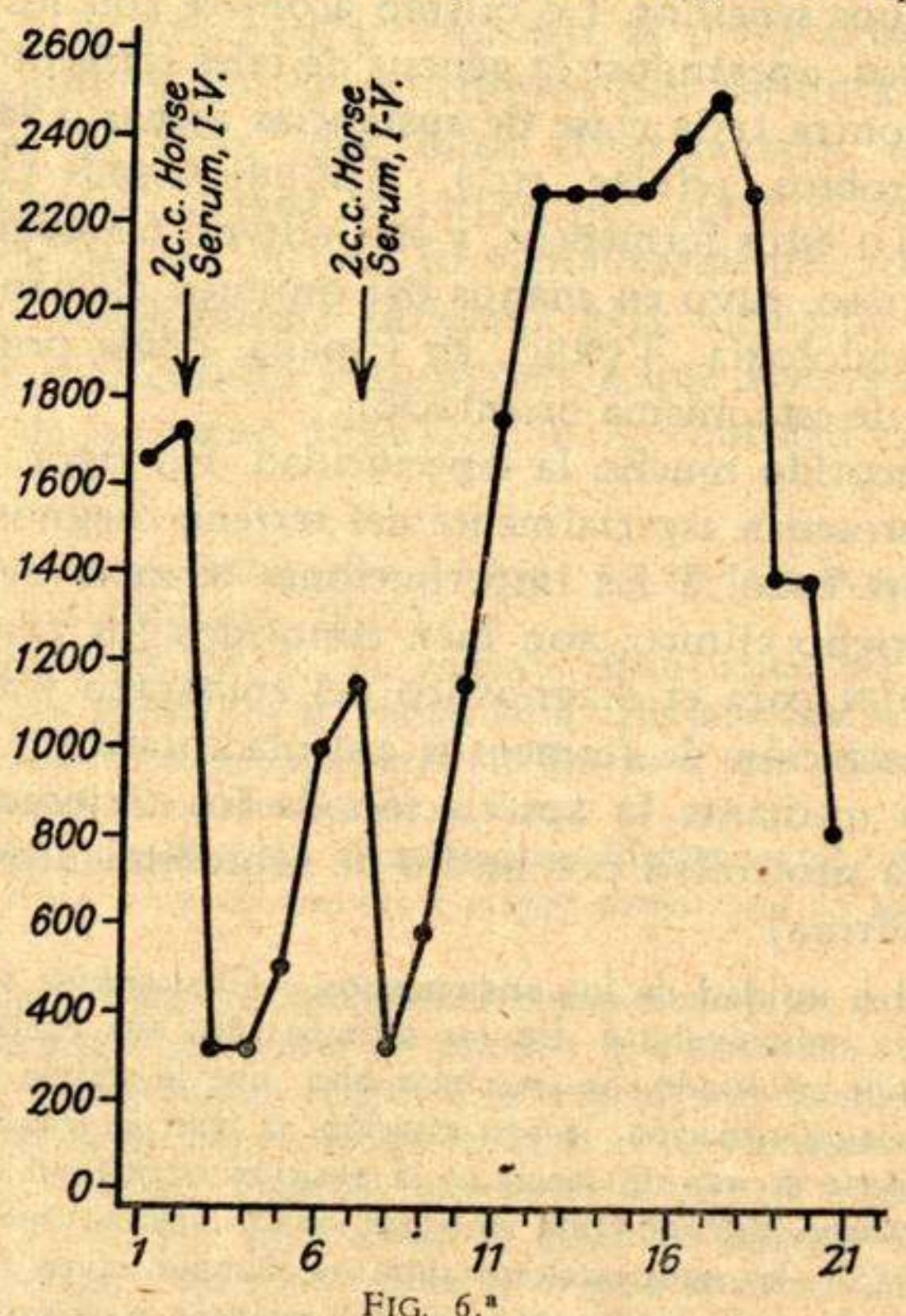


FIG. 6.ª
Producción de precipitinas: Efecto de la inyección intravenosa de suero de caballo en un conejo preparado (fase negativa) (DEAN y WEBB).

de una inyección intravenosa de suero equino sobre la curva del contenido de precipitina en un conejo previamente preparado por el producto antigénico expresado.

WRIGHT (1909) dió gran pábulo a este concepto en la vacunación terapéutica.

Estos hallazgos experimentales han pesado con exceso sobre el ánimo de los clínicos, hasta el punto de haberse esgrimido como argumento para recelar de ciertos métodos inmunizantes activos, como la misma vacunación antidiftérica, diputada, por ciertos autores, como peligrosa en terrenos con portadores de gérmenes. Recientes observaciones rigurosamente científicas desvirtúan estas apreciaciones (MORENO DE VEGA).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO III

LA INMUNIDAD

CONCEPTO Y CLASES DE INMUNIDAD.—Factores mecánicos de la inmunidad.—Ubicuidad del proceso de la inmunidad.—Teorías propuestas para explicar la inmunidad.—Teoría de la sustracción o del agotamiento.—Teoría de la adición.—Teoría de la fagocitosis.—Bacteriopexia.—Teoría humoral.—Teoría fermentativa.—Teoría de NICOLLE.—*Teoría de* BORDET.—*Teoría de* LUMIÈRE.—*Mecanismo de la respuesta defensiva de los animales inmunizados y no inmunizados.—Papel del sistema nervioso en la inmunidad de los insectos. Inmunidad y reflejos condicionales.—Inmunidad local.—Inmunización por la vía percutánea.—Inmunización por vía oral.—Inmunización por inhalación.—Sueroterapia local.—Biofilaxia y filaxia.*

Concepto y clases de inmunidad.—Al estado de invulnerabilidad de los organismos vivos para determinados gérmenes patógenos, denominamos *inmunidad*.

Este estado puede tener un carácter absoluto o puede manifestarse de un modo incompleto en ciertas especies o en determinados individuos *(inmunidad de especie* o *de raza)*, y obedece a una constitución *sui géneris*, no siendo óbice que no se demuestre la presencia de anticuerpos, que por lo general están ausentes. Por ejemplo: las pasteurelosis no afectan al hombre; las gallinas y el perro son refractarios para el carbunco, y las gallinas, para el tétanos *(inmunidad de especie)*; el carnero de Argelia nace inmunizado para el carbunco *(inmunidad de raza)* Esta inmunidad de especie o raza puede ser completa, o *absoluta*, y puede ser parcial, o *relativa*. La inmunidad de las gallinas para el tétanos es un caso de inmunidad absoluta, así como la del hombre para las pasteurelosis, la de los insectos para la tuberculosis y la del buey para el muermo; en cambio, la de la gallina para el carbunco es relativa o parcial, porque puede hacerse receptible a dicho animal por determinados artificios (enfriamiento). La inmunidad de la rana para la tuberculosis es también parcial, pues se le hace receptible manteniéndola a 38°. Otras veces puede ceder la in-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

munidad por el incremento de la proporción de gérmenes o por la elección de una vía de penetración más adecuada. El mismo carnero de Argelia, no sería del todo refractario inyectándole grandes dosis de bacteridias carbuncosas. Todas estas formas constituyen la inmunidad *innata* o *natural* (1).

La resistencia orgánica para las infecciones, más o menos sólidamente establecida, puede adquirirse durante la vida intrauterina, por el paso de la madre al feto de sustancias defensivas o por el calostro a favor del exquisito poder de absorción del recién nacido durante los diez primeros días de la vida *(inmunidad pasiva congénita naturalmente adquirida)*, o por introducción en la economía de sustancias defensivas *(inmunidad pasiva producida artificialmente)*. Esta inmunidad pasiva y artificialmente producida, que representa la introducción en un organismo de las sustancias portadoras de la inmunidad originadas en otro organismo, es poco duradera y constituye el fundamento de la sueroterapia.

Cuando el organismo padece ciertas enfermedades infecciosas, queda después resistente para otros ataques de los mismos gérmenes. Así ocurre en la tifoidea, sarampión, viruela, cólera, etc. *(inmunidad activa naturalmente adquirida)*. Hay enfermedades que no dejan sino un estado de inmunidad pasajero, como la gripe y la erisipela, o nulo, como la gonococia.

Puede suscitarse la resistencia por una infección que se provoque, como la variolización y la vacuna, dentro de los ejemplos de gérmenes vivos, o despertarse la inmunidad por gérmenes muertos o atenuados, íntegros o disueltos (vacunoterapia), o sus toxinas, más o menos modificadas. Esto constituye la *inmunidad activa producida artificialmente*, que es mucho más resistente que la pasiva producida artificialmente.

Hay una modalidad de inmunidad cuyo arquetipo le constituye la defensa contra la tuberculosis, en su concepto clínico de *afección*, que representa en síntesis una infección atenuada (pocos gérmenes y de poca virulencia), como evitadora de una infección intensa masiva; estado que SERGENT, DONATIEN y PARROT han bautizado con el vocablo *premunition*. En la sífilis, el paludismo y las piroplasmosis de los bóvidos se da también el mismo estado refractario, y su mecanismo constituye el fundamento científico de la vacunación anti tuberculosa de CALMETTE-GUERIN.

---

(1) La denominación de natural, que es correcta, se presta a confusión con las otras formas que a continuación se expresan.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Resumiremos en un esquema la clasificación expuesta:

INMUNIDAD INNATA:

Absoluta.
Relativa.

INMUNIDAD ADQUIRIDA:

a) Adquirida pasivamente.
I.—De modo natural o congénito.
II.—Producida artificialmente.
b) Adquirida activamente.
I.—De modo natural.
II.—Producida artificialmente.
(*a*) por gérmenes o virus vivos o atenuados mediante parasitación transitoria.
(*b*) por gérmenes vivos o muertos, sus lisados o sus toxinas diluídas o modificadas.
(*c*) por parasitación duradera de gérmenes atenuados (*premunition*).

Puntualizando algo más en los mecanismos inmunizantes, se distingue una *inmunidad antitóxica*, engendrada por las infecciones de predominio tóxico, caracterizadas por escaso poder invasor de los microbios causantes y producción de secreciones tóxicas que son las verdaderas originantes del trastorno orgánico, y una *inmunidad antimicrobiana*, que se manifiesta ante las infecciones de propiedades inversas, o sea marcado poder invasor y escasa o nula producción de secreciones tóxicas. La inmunidad antibacteriana puede ir acompañada de acción bacteriolítica, pero no es obligada esta dualidad defensiva, interviniendo muchas veces otras acciones, como la acción bacteriotrópica, íntimamente ligada a la fagocitosis.

Entre el estado de inmunidad absoluta y el de falta de toda aptitud defensiva existen grados que esquemáticamente sintetiza muy claramente el diagrama de TOPLEY (fig. 7.ª).

Este diagrama no debe, no obstante, ser aceptado sino desde un punto de vista general; lo contrario nos haría caer en un dogmatismo recusable. El mismo TOPLEY advierte que los grados clasificados como pertenecientes a la inmunidad parcial pueden coincidir con formas graves o mortales de infección. Pero, con estas salvedades, el espíritu del expresado esquema se adapta bien al concepto general que debemos tener del problema.

Por lo que respecta a la tendencia localizadora del estado de inmunidad, TOPLEY cita algunas experiencias de laboratorio con las pasteurelas suiséptica y aviséptica y con el neumococo que indudablemente evidencian aquélla.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SMITH y MOORE (1892) observaron que los conejos normales inoculados con pasteurela suiséptica morían rápida y fatalmente de septicemia; en cambio, los inmunizados activamente presentaban abscesos locales, pero menor tendencia a la infección generalizada mortal.

JONES (1924) observó que los conejos inoculados subcutánea o intratraqueal-

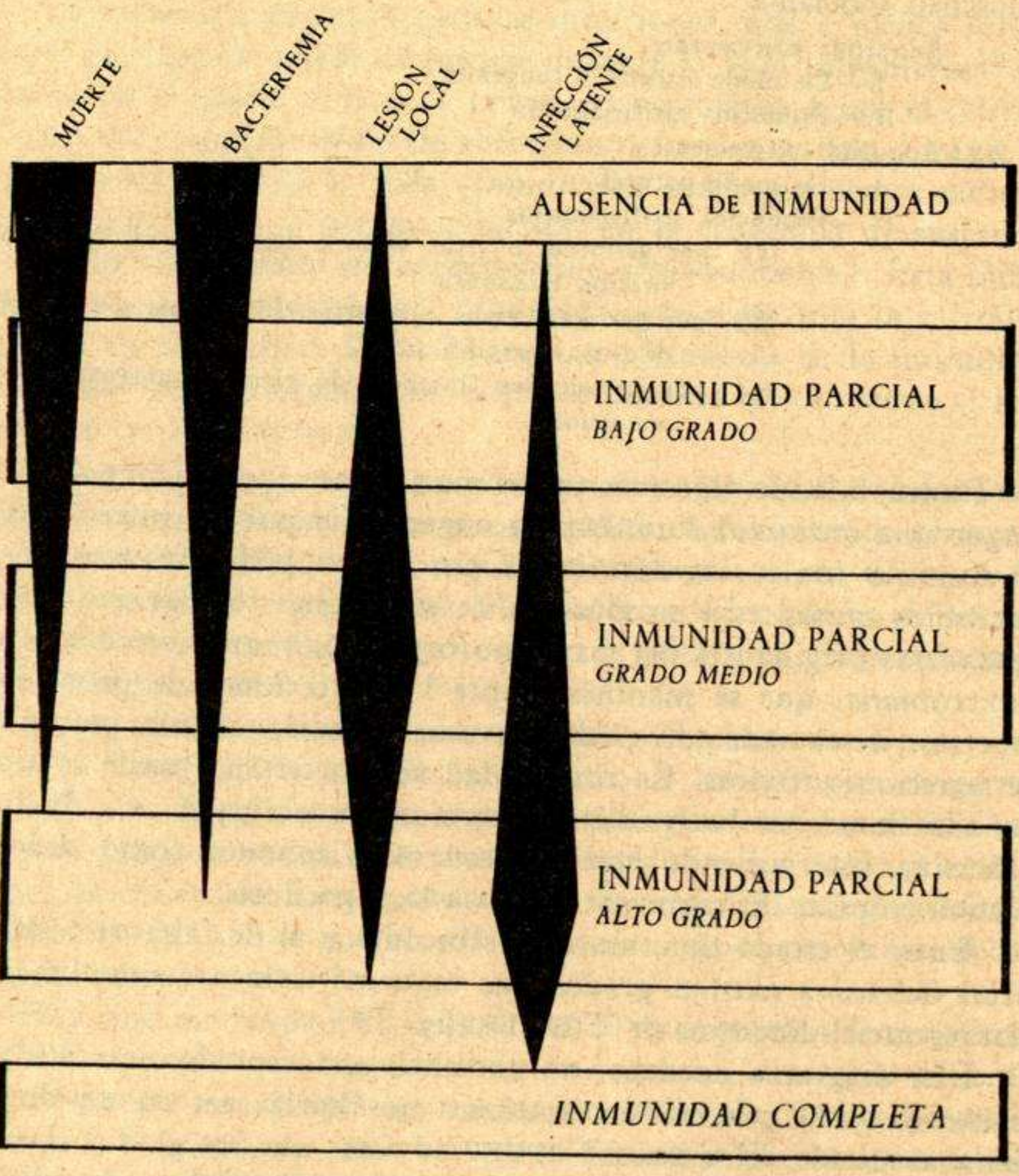


FIG. 7.ª

Diagrama de TOPLEY para expresar los grados de la inmunidad.

mente, con 0,01 c. c. de caldo de cultivo de pasteurela aviséptica morían de septicemia, sin lesión pulmonar o, cuando más, de muy ligero grado. Si el conejo había recibido una inyección inmunizante de suspensión del germen muerto, la inyección intratraqueal del cultivo de referencia producía, en la mayoría de los casos, una neumonía mortal, por lo general asociada a pleuritis y pericarditis supurativas; y

Instituto San Isidro de Madrid 2009

si la inyección inmunizante se practicaba varias veces, la inyección intratraqueal del germen vivo no producía efecto alguno y la subcutánea originaba abscesos, que curaban.

WADSWORTH (1904) vió que la inyección de neumococos virulentos por vía traqueal, al conejo, le producía una septicemia mortal, sin localización, y en el conejo parcialmente inmunizado originaba, por lo común, lesiones neumónicas.

Hechos análogos se han observado, tras de la inyección traqueal de neumocos de diferente virulencia en el conejo normal. GASKELL (1927) vió que los neumococos muy virulentos producían septicemia y los menos virulentos, neumonía.

En el diagrama de referencia se representa una infección de tipo invasor, con bacteriemia y lesiones locales; pero puede ser adaptado fácilmente a los casos de infecciones toxémicas, sustituyendo la invasión bacteriana de la sangre por la irrupción de toxinas en la corriente circulatoria. Este modo de dar una impresión de conjunto, aun cuando sea muy esquemáticamente, imprime un sello de claridad a la materia, que consideramos de gran utilidad.

Factores mecánicos de la inmunidad.—En el capítulo de la infección tratamos de aquellos factores inmunizantes, no específicos, que, como la integridad cutánea, las secreciones cutáneas (moco), la acción de las células ciliadas, etc., representan medios de defensa. A éstos hay que añadir aquellos movimientos o actos, como el parpadeo y el estornudo, por ejemplo, que suponen reflejos encaminados al mismo fin. Todos estos factores, que forman parte de la defensa exterior, predominan muy marcadamente en los animales inferiores (mucosidades, esqueletos y caparazones en los celentéreos y moluscos.)

Ubicuidad del proceso de la inmunidad.—La inmunidad es un fenómeno común a todo ser vivo, que realiza el instinto de conservación. Se manifiesta incluso en los seres unicelulares, en los que METCHNIKOFF (1892), estudiando la digestión intracelular, relacionó el proceso con la inmunidad. Estos estudios, hechos extensivos a los celentéreos, larvas de estrella de mar, etc., y a ciertos animales superiores, le llevaron a una teoría de gran significación biológica.

El conflicto que supone la infección del organismo afectado es, en último término, un conflicto fisicoquímico entre dos complejos químicamente heterogéneos. El avance de la Química y de la Físicoquímica, el conocimiento más profundo de los coloides y de los fenómenos biológicos en general, han ido perfilando los contornos, tan borrosos, del problema de la inmunidad, asimilándola a los procesos que de un modo armónico, relacionándose estrechamente unos con otros, integran la fisiología misma del sujeto invadido. Y estos hechos van adquiriendo tales visos de certeza, que para algunos biólogos, como LUMIÈRE, resulta improcedente hablar de la defensa del

Instituto San Isidro de Madrid 2009

organismo en el sentido que se viene hablando, como queriendo denotar una intención o un fin que alcanzar, suponiendo una consciencia en la intervención microbiana, tan inadecuado para expresar el verdadero sentido, como si se hablara de la lucha entre el ácido sulfúrico y la potasa.

EHRLICH ya asimiló la inmunidad a la nutrición, como lo habían supuesto algunos fisiólogos y demostraban, en cuanto al modo de realizar el proceso, las aportaciones técnicas de ABDERHALDEN, que permitieron un serio avance en el estudio de los fermentos defensivos. TURRÓ hizo hincapié en ello, probablemente con mayor fortuna en cuanto al mecanismo supuesto, ya que hizo ver lo improcedente de aceptar la fijación en la molécula protoplasmática de sustancias no modificadas previamente en materia propia, como suponía la concepción ehrliana.

Teorías propuestas para explicar la inmunidad.—TEORÍA DE LA SUSTRACCIÓN O DEL AGOTAMIENTO.—De las observaciones de PASTEUR sobre el estado refractario creado en las gallinas curadas de cólera, para otra nueva infección colérica, se dedujo que los gérmenes, por el hecho de vivir en un organismo, restaban a éste principios que se requieren para su proliferación. PASTEUR, en vista de esto, concibió que la inmunidad adquirida dependería de la escasez o carencia de ciertas sustancias contenidas en el plasma, favorecedoras del desarrollo microbiano. Así, una infección instalaría inmunidad para ella misma en lo sucesivo, porque los gérmenes del primer ataque agotarían las sustancias favorecedoras de su vitalidad. Esta es la clásica *teoría del agotamiento*. Pero PASTEUR mismo no sostuvo con entusiasmo este modo de ver, y llegó a declarar que la causa del estado refractario postinfeccioso era un misterio para la ciencia en aquellos momentos.

TEORÍA DE LA ADICIÓN.—CHAVEAU, venerable patriarca de la Veterinaria moderna, como le llamaba TURRÓ, tuvo un atisbo genial. Observó que los fetos de reses vacunadas contra el carbunco quedaban vacunados, y admitiendo la impermeabilidad de la placenta para los microbios, siempre que este órgano goce de integridad, CHAVEAU llegó a la conclusión de que los microbios, por el hecho de la infección, no restaban, sino que añadían una sustancia soluble. Ya se había observado por varios autores la formación en los cultivos de ciertas sustancias debidas al metabolismo microbiano (fenol, escatol, etcétera).

Esta teoría tuvo una extensión y una generalización fecundas con motivo de los trabajos de CHARRIN, que recayeron sobre el bacilo piociánico, demostrando que era posible producir el estado refractario en conejos y cobayos mediante los productos solubles de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

aquel microbio. Estos hechos se hicieron extensivos a la septicemia gangrenosa y al carbunco sintomático, vacunando por medio de los filtrados de los cultivos respectivos. La misma vacunación antirrábica fué un hecho más en apoyo de la teoría de la adición.

Estas dos teorías eran insuficientes para explicar el complejo de la inmunidad; la primera se basaba en el comportamiento de los caldos de cultivo respecto de los gérmenes sembrados en ellos, que modificaban el medio hasta el punto de no reproducirse los microbios en los medios que de antemano habían sido pasto del desarrollo microbiano. Este concepto simplista, que comparaba el medio de cultivo con el organismo animal, caía por su base cuando se quería aplicar a la inmunidad innata y a la inmunidad parcial, que se manifiesta por resistencia a dosis pequeñas de microbios y susceptibilidad para las agresiones perpetradas por una abundante representación microbiana. La segunda teoría, demasiado imprecisa, apuntaba, en rigor, de un modo abocetado, las líneas generales de la teoría humoral.

TEORÍA DE LA FAGOCITOSIS.—METCHNIKOFF presentó en Odesa (1883) una comunicación dando a conocer el comportamiento de ciertos animales inferiores frente a las partículas que les rodeaban, que consistía en el englobamiento de éstas por aquéllos, bien fueran dichas partículas inertes o vivas, y en su digestión y asimilación. Después descubrió el mismo fenómeno en los leucocitos de los seres superiores. Llamó a estos últimos *fagocitos*, y al fenómeno, *fagocitosis*.

Observó dicho sabio que inoculando la bacteridia carbuncosa a un conejo normal, se producía *in loco* una reacción inflamatoria con escasos leucocitos, y en los inmunizados para el carbunco se operaba un aflujo extraordinario de leucocitos, viéndose que éstos alojaban las bacteridias. METCHNIKOFF operó con diferentes especies animales, y vió que, en general, las resistentes o refractarias para el carbundo tenían propiedades fagocíticas para las bacteridias (larvas de escarabeo rhinoceros, caracol, rata, etc.). La rata tiene además poder bactericida, que METCHNIKOFF atribuía a un fermento termoestable de origen leucocítico.

La teoría fagocítica, que METCHNIKOFF inauguró, puede sintetizarse, en cuanto al concepto clásico de su autor, diciendo que la defensa es papel exclusivo de los *fagocitos*, constituídos éstos por los *macrófagos* (leucocitos mononucleares, células de las pulpas esplénica y ósea, ganglios linfáticos, tejido conjuntivo y determinados endotelios) y los *micrófagos* (leucocitos polinucleares), todo ello como resultado de un proceso de digestión intracelular debido a un fermento *(citasa* de METCHNIKOFF).

METCHNIKOFF creyó que los enzimas acantonados en los glóbulos blancos *estaban destinados exclusivamente a la digestión bacteriana* y que serían inactivos para toda otra sustancia. Más tarde,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cuando se puso de manifiesto la acción bacteriolítica de la sangre, atribuída por BUCHNER a una sustancia protectora que bautizó con el nombre de *alexina*, METCHNIKOFF, aferrado a su teoría, atribuyó dichas propiedades a los fermentos leucocíticos liberados por fagolisis, es decir, proveniente de los cadáveres leucocíticos *(citasas)*. BUCHNER creía, sin embargo, que estos fermentos o alexinas provenían del leucocito en actividad, por el contrario que EHRLICH, quien admitía el origen pluricelular de la *alexina*.

Pero en la teoría de METCHNIKOFF, en su aspecto más puro, dominaba el criterio de la fagocitosis como factor preeminente y decisivo. Todo lo demás fueron concesiones que el autor hizo defendiendo los puntos de vista considerados por él en un principio.

Trabajos muy recientes se encaminan a robustecer el pensamiento de METCHNIKOFF. Así, por ejemplo, los fagocitos de los animales inmunizados son capaces de prestar inmunidad cuando se inyectan a un animal nuevo (SALIMBENI: *Ann. Ins. Pasteur*, t. 23; PETTERSON: *Zentral Blatt f. Bact.*, t. 13; ZERNOFF: *C. R. S. B.*, t. 99, pagina 315 1928), y los leucocitos del conejo no engloban los estafilococos, pero los provenientes de animales inmunizados para el estafilococo lo hacen de un modo manifiesto (MITTERMEIER).

Las virtudes inmunizantes en los unicelulares, invertebrados inferiores, ascáridos e insectos (METCHNIKOFF, METALNIKOV, AGHAR, GLASER, CANTACUZENE, GASCHEN, TOUMANOFF, HOLLANDE, ISCHIMORI, CHIGASAKI, CHORINE, ERMOLAEWA, IVANOFF, PAILLOT, SKOBELZINE, TATEIVA, ZERNOFF, VICHER, etc.) han abierto un cauce a los estudios sobre inmunidad, que ha permitido una comprensión más fina de los fenómenos que cuando son estudiados en los animales superiores provistos de sangre y de muy elevada complicación orgánica.

Los protistos, que viven, como es sabido, en las aguas, en la sangre y humores, etc., se alimentan de partículas constituídas incluso por microbios y son susceptibles para determinados gérmenes (metchnikovella de las gregarinas, etc.), existiendo una relación muy estrecha entre su potencia digestiva y su resistencia. Poseen además, exquisita sensibilidad para determinadas sustancias, lo que se acusa por la atracción o la repulsión.

METALNIKOV ha llevado a cabo unos estudios curiosísimos en los infusorios. En estos animales se observa que por invaginación del endoplasma se forman vacuolas digestivas que se llenan de agua y partículas alimenticias, siguiendo el curso marcado en la figura 8.ª, durante cuyo trayecto se verifica el proceso de la asimilación. METALNIKOV ha observado que teniendo los infusorios en presencia de sustancias indigestas o perjudiciales (partículas de vidrio, aluminio o azufre) los diminutos fragmentos permanecen poco tiempo en el interior del infusorio (veinte a treinta minutos), siendo expulsados, mientras que la albúmina, yema de huevo o cuerpos microbianos son digeridos en plazos de dos a cuatro horas.

Las vacuolas digestivas eran consideradas como de reacción ácida; pero METALNIKOV, empleando alizarina y rojo Congo, ha comprobado que primeramente tienen reacción ácida y después de unos minutos, alcalina conservando la alcalinidad hasta

Instituto San Isidro de Madrid 2009

que la digestión toca a su fin y dándose el fenómeno de que la reacción ácida predomina con las sustancias indigestas y la alcalina con las que son más aptas para la digestión.

Tienen además los infusorios *signos de memoria*, que les llevan a no englobar en lo sucesivo las partículas perjudiciales o no digestibles que englobaron en un primer contacto.

De modo que en los organismos unicelulares hay una capacidad de englobar y de ingerir microbios *(inmunidad natural)* y una aptitud de aprender a distinguir lo favorable de lo adverso *(inmunidad adquirida)*. Pero además poseen una *inmunidad de adaptación*, que se demuestra porque pueden tolerar dosis crecientes de cuerpos perjudiciales o tóxicos (trabajos de STAHAL, METCHNIKOFF, etc.) e incluso sales de arsénico (IOLLOS). Gozan, finalmente, los organismos unicelulares, de la propiedad de formar quistes, que constituyen otro excelente medio de defensa.

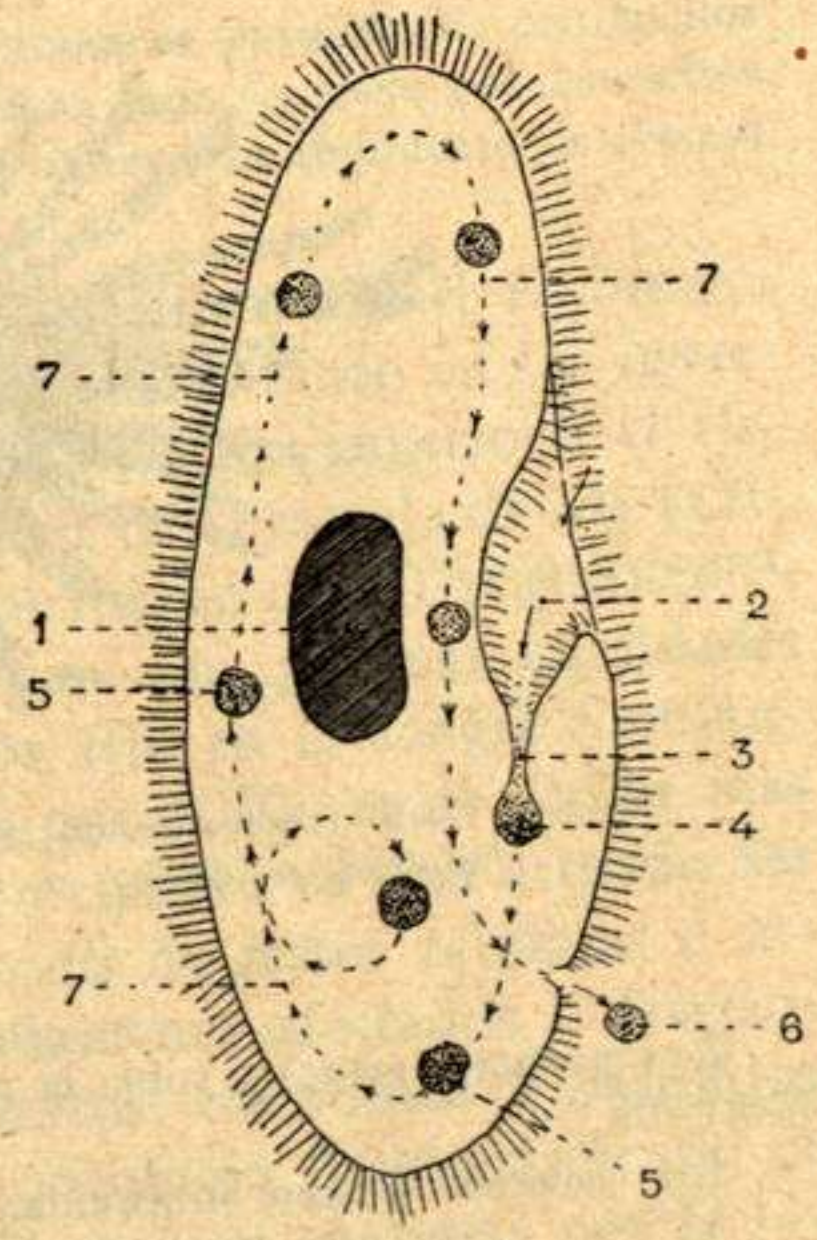


FIG. 8.ª

Estructura de un infusorio.—1, núcleo; 2, boca; 3, faringe; 4, formación de una vacuola digestiva; 5, vacuola digestiva; 6, vacuola digestiva expulsada; 7, recorrido de las vacuolas digestivas en el interior del infusorio (METALNIKOV).

En los invertebrados inferiores (espongiarios y celentéreos) se da muy frecuentemente la emisión, a causa de excitaciones de todo orden, por las células de la piel, de pelos finos, que son productores de fenómenos irritativos. Son animales que carecen de sangre. Los espongiarios y celentéreos (medusas, corales, etc.) tienen tres capas: ecto, meso y entodermo. Las células meso y entodérmicas de la cavidad intestinal, demostró METCHNIKOFF que tenían propiedades fagocíticas.

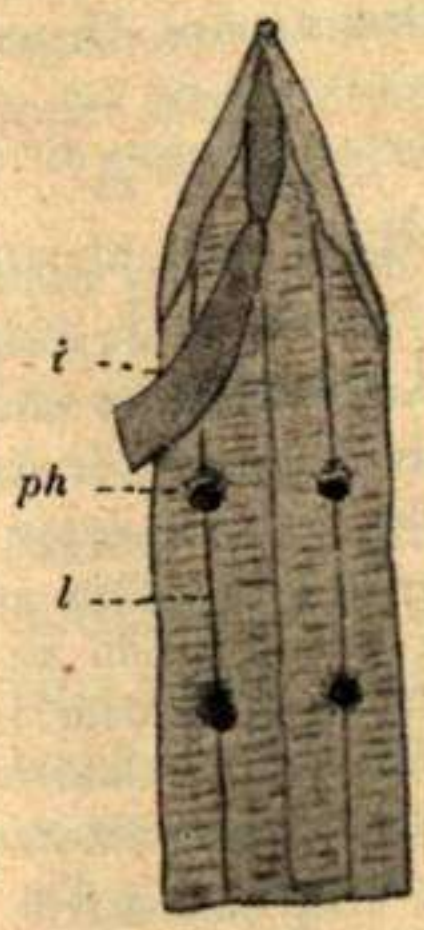


FIG. 9.ª

Extremidad anterior del *Ascaris megalocephala* veinticuatro horas después de la inyección del carmín: *i*, intestino; *l*, líneas laterales; *ph*, células fagocíticas (METALNIKOV).

Los trabajos de METALNIKOV, corroborados por NASSONOW y llevados a cabo con el *Ascaris megalocephala*, gusano redondo, parásito del caballo, han descubierto en este animal la propiedad fagocítica en unos corpúsculos muy particulares que poseen ciertas células. Estas células, en número de cuatro y de tamaño voluminoso (1,5 a 2,5 milímetros), se encuentran en la cavidad del cuerpo del parásito, entre la pared y el intestino; están provistas de un núcleo y apéndices múltiples, portadores de unos corpúsculos que constituyen verdaderos fagocitos, pues engloban los gérmenes o partículas que se inyectan en el cuerpo parasitario. En cambio, la sangre no tiene propiedades bacteriolíticas para los gérmenes que fagocita (cólera, tuberculosis y sarcinas), a excepción de las bacterias de los gusanos, que bacterioliza (eficiencia de la acción fagocítica pura).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

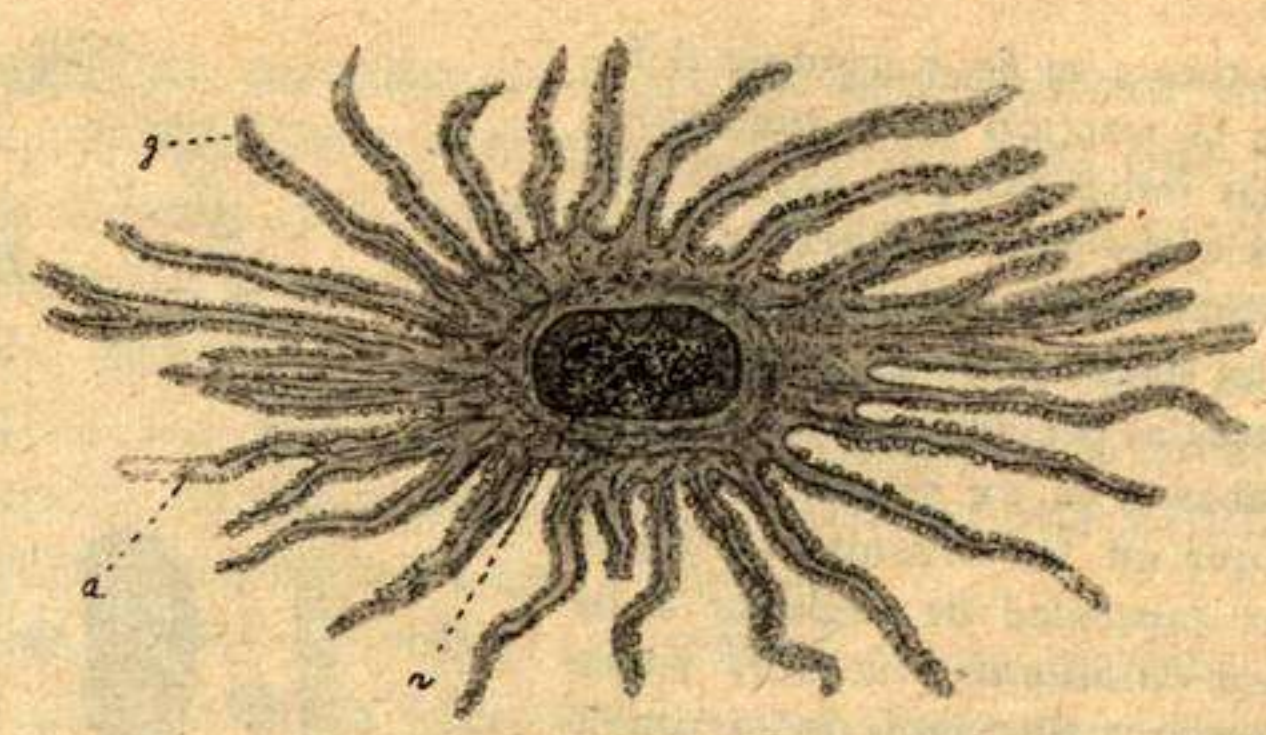


FIG. 10.

Corte transversal de la célula fagocítica del *Ascaris megalocephala*: *n*, núcleo; *a*, apéndice; *g*, glóbulos terminales (METALNIKOV).

Los primeros estudios sobre la patología e inmunidad de los insectos se deben a PASTEUR.

Los insectos poseen inmunidad natural, especialmente la *Galleria mellonella*, muy estudiada a este respecto por METALNIKOV, además de otros insectos. De estos trabajos, operando con larvas, han demostrado este autor y sus colaboradores la resistencia para algunos microbios (bacilo de KOCH, LOEFFLER, estreptococos, etc.), mayor sensibilidad para los de la flora intestinal y una gran susceptibilidad para determinados saprofitos y microbios aislados de insectos enfermos. Presentaban también gran resistencia para las toxinas de uso corriente en los laboratorios de Bacteriología (tetánica, diftérica, etc.).

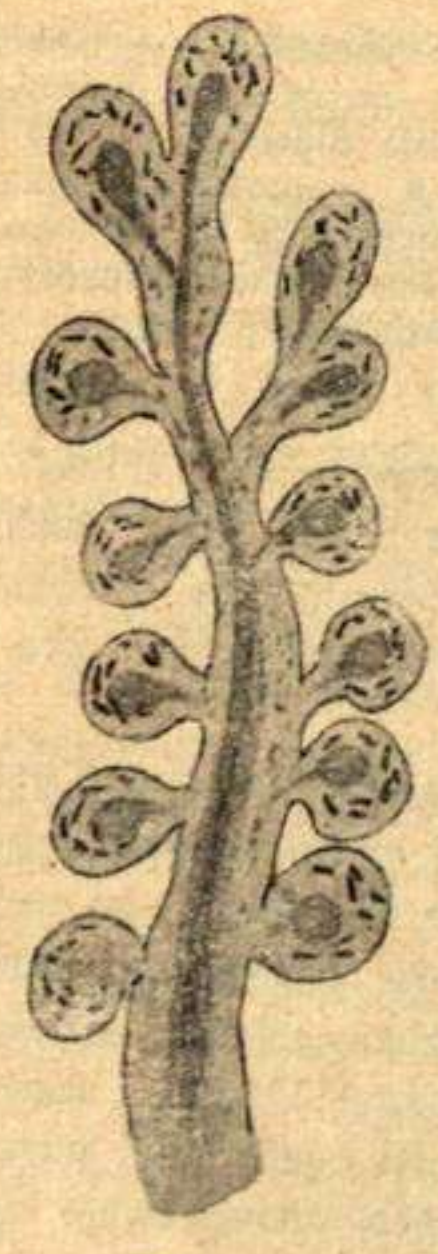


FIG. 11.

Apéndice de la célula fagocítica del *Ascaris megalocephala*, veinticuatro horas después de la inyección de bacilos tuberculosos (METALNIKOV).

Se logra inmunizarlos con cultivos de virulencia media o débil de cólera, microbio de DANYSZ, etc. La inmunidad natural y adquirida que se observa en estos animales obedece predominantemente a la fagocitosis. El papel de los anticuerpos tiene muy poca significación. Se han encontrado, con todo, bacteriolisinas en mayor proporción en los inmunizados. Se pueden inmunizar de un modo pasivo, pero la inmunidad que se consigue no es verdaderamente específica. Por ejemplo: las larvas de la *Galleria mellonella* que han recibido sangre de larvas inmunizadas por medio de un cultivo calentado del microbio de DANYSZ, adquieren inmunidad pasiva contra este microbio y contra otros, como el mismo subtilis (ZERNOFF).

Los anticuerpos obtenidos resisten a la temperatura de 60-70°. Según ZERNOFF, la virtud inmunizante no se limita a la sangre líquida, sino a los fagocitos.

Son, pues, factores de la inmunidad en los insectos la fagocitosis y los anticuerpos. A éstos hay que añadir la formación de plasmodos o células gigantes, realizando así

Instituto San Isidro de Madrid 2009

una colaboración celular contra potentes masas microbianas (experiencias con bacilos tuberculosos), que en ocasiones se engloban bajo una capa formada por leucocitos extendidos que constituyen una cápsula. A veces se observa un rudimento de absceso que se abre al exterior.

La fagocitosis, según METCHNIKOFF estableció, es el fenómeno más ubicuo y eficaz del proceso de la inmunidad, tanto en los invertebrados como en los vertebrados. En los animales superiores el elemento fagocítico más importante es, al decir de la escuela de METCHNIKOFF, el leucocito. El polinuclear, o micrófago de METCHNIKOFF, se adapta maravillosamente para esta función, por sus cualidades morfológicas y de movilidad (60-70 por 100 en la sangre circulante). El mononuclear, o macrófago (2-6 por 100), es de acción más tardía; aparece en el lugar de la infección cuando ya han actuado los micrófagos, y purga el campo, sobre todo de restos celulares e incluso de los mismos polinucleares hondamente afectados o fraccionados *(autofagia fagocítica)*. Los linfocitos, eosinófilos y basiófilos no tienen significación fagocítica. La autofagia (englobamiento de los micrófagos averiados por los macrófagos) se exaltaría por la inmunización y tendría una gran importancia, porque la fagocitosis por las células libres, cuando consigue la destrucción de los microbios, representa un poderoso medio de defensa, pero el simple englobamiento de los agentes patógenos puede suponer un medio de propagación perjudicial. La autofagia representa un reforzamiento del poder destructor de los agentes microbianos.

A primera vista se ve claro que interesaba la observación de la suerte que pudieran correr en la economía los gérmenes inyectados por distintas vías. Ya se sabía desde hace más de sesenta años, por los estudios de RECKLINGHAUSEN y PONFICK, que la administración de ciertos colorantes, como el carmín, por vía intravenosa, a los animales, era seguida de depósitos de la sustancia en el bazo, hígado, nódulos linfáticos y medula ósea. Los estudios de hace pocos años a esta parte, utilizando para las inyecciones azul de pirrol, azul de tripán, tinta china, óxido férrico coloidal y otras sustancias, han demostrado la localización en forma de gránulos en ciertas células distribuídas por el organismo, que los histólogos denominan *histiocitos* (macrófagos de METCHNIKOFF) y que ASCHOFF (1924) ha considerado como constituyentes de un sistema caracterizado por una acción común (sistema reticuloendotelial), esquemáticamente constituído así:

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SISTEMA RETICULOENDOTELIAL DE ASCHOFF

HISTIOCITOS O MACRÓFAGOS SESILES:

Muy activos.—Células endoteliales de los capilares hepáticos (células de KUPFFER), senos esplénicos, linfáticos y de la medula ósea, y de los capilares hipofisarios y suprarrenales.

Menos activos.—Células reticuladas del bazo, ganglios linfáticos, tejidos y timo.

HISTIOCITOS O MACRÓFAGOS MOVIBLES:

Histiocitos o macrófagos tisulares.
Histiocitos o macrófagos sanguíneos.

Los de más actividad, dentro de los sesiles, son los de los endotelios vascular y linfático.

El sistema reticuloendotelial está poco estudiado y peor conocido. Posee propiedades fagocíticas; actúa de un modo activo en la inflamación. Se le asigna capacidad de formación de anticuerpos, y, en general, se advierte que para un buen estado de defensa, llámese, si se quiere, inmunidad, precisa que el complejo celular que le constituye se encuentre en integridad funcional. Nada de esto, no obstante, demuestra que la inmunidad estribe en una función especial del sistema de ASCHOFF.

La inyección de ciertas suspensiones de partículas inertes, como la tinta china, prueba que hay también una colaboración con los *histiocitos* de los *micrófagos* o *polinucleares* que se acumulan en ciertos lugares, como los capilares del pulmón, y con menor intensidad en venas y senos del hígado, bazo y otros órganos, coincidiendo con esto una depresión de la cifra de leucocitos circulantes (leucopenia). Los leucocitos que acuden a dichos lugares toman una parte muy reducida en el englobamiento de las partículas carbonosas con relación a los histiocitos. Subsiguientemente, al cabo de algunas horas los polinucleares desaparecen del pulmón, emigrando hacia los ganglios linfáticos de la región; otros, hacia los alvéolos, y en gran parte (la mayoría), a los senos esplénicos, donde los macrófagos los atacan. Hay otro mecanismo, que se observa en algunas suspensiones inestables, que consiste en la aglutinación de sus partículas en masas que contienen, además, numerosas plaquetas retenidas por los capilares finos, siendo ultariormente objeto estas formaciones de la acción fagocítica.

La irrupción de gérmenes microbianos es seguida de un comportamiento muy análogo por parte de los elementos fagocíticos, observándose muchas veces el aflujo polinucleósico a los capilares del pulmón, la leucopenia subsiguiente y los acúmulos en los órganos donde tiene representación el sistema de ASCHOFF, especialmente hígado, bazo y medula ósea, a cuyos lugares serían llevados, probablemente,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

por los polinucleares, que es indudable que tienen más importancia en la fagocitosis microbiana que en la de partículas inertes.

Las analogías entre ambos grupos de observaciones (partículas inertes y células microbianas) no pueden ser, sin embargo, tan grandes que pueda juzgarse de las segundas por lo que se desprende de las primeras. El microbio no es una partícula inerte. Reacciona y se multiplica. De su virulencia, de su aptitud reproductiva y de las circunstancias del organismo invadido resultarían hechos distintos y, por tanto, resultados favorables o adversos para éste.

El acceso de las sustancias inertes y de agentes microbianos al peritoneo de los animales de experimentación ha proporcionado datos de gran provecho. El exudado peritoneal del cobayo normal es escaso y tiene pocos elementos celulares, constituídos por linfocitos y macrófagos y muy contados polinucleares. Las inyecciones de carmín en las experiencias de METALNIKOV han dado los siguientes resultados: en las primeras horas se percibe una acentuada reacción polinucleósica (90 por 100), que al término de las veinticuatro horas experimenta una regresión marcada. En los días sucesivos la cifra se mantiene casi invariable. La fagocitosis polinucleósica se instala entre tres y cinco horas después de la introducción del carmín y desaparece al sexto día. Hacia las veinticuatro horas de la inyección surgen los macrófagos, que actúan fagocitando el carmín y los polinucleares, notándose su máxima representación durante el segundo y tercero días; después disminuyen.

Análogos resultados fueron descritos por DURHAM (1897) operando con suspensiones de naturaleza variada, incluso suspensiones microbianas.

El omento tiene en estos procesos una acción evidente. Sobre su superficie se acumularían en conglomerados los elementos formes de las suspensiones inyectadas, a los que acudirían los polinucleares. Por otra parte, los macrófagos, que normalmente se encuentran en la superficie del omento y en los intersticios del tejido subyacente, y de un modo muy predominante en las manchas lechosas, actúan sobre los conglomerados. En la acción del omento los polinucleares obran con menos intensidad durante las primeras horas, pero después tienen también su parte de colaboración fagocítica. Las inyecciones intraperitoneales hechas con sustancias colorantes prueban que estos productos pasan a otros territorios del organismo en plazos variables (una o varias horas), encontrándoseles en órganos del retículo-endotelio (hígado y bazo) e incluso en el páncreas y pulmón, suprarenales, testículo, riñón y sistema nervioso, empleando para el trán-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sito para la circulación, como vía preferente, los tejidos diafragmáticos, los ganglios del mediastino anterior y el conducto torácico (DURHAM, 1897, y BOLTON, 1921, entre otros).

Los trabajos de METALNIKOV acusan especificidad de las reacciones celulares, pero una individualidad muy manifiesta, hasta el punto de que, dentro de los índices fagocíticos obtenidos para un mismo microbio con varios animales de la misma especie, hay diferencias, porque toda manifestación vital, según recuerda este autor, tiene individualidad. Sin embargo, dentro de cada sustancia hay similitudes evidentes, siendo, en general, más prematuras y vivas las reacciones fagocíticas en las primeras horas en los animales inmunizados, y en los animales no inmunizados más tardías, pero también más duraderas. Ha observado también METALNIKOV que en los animales no inmunizados el índice fagocítico (1) tiende a crecer, y en los inmunizados a disminuir. El hecho, desconcertante, en efecto, puede explicarse por la acción del epiplón y del mesenterio, que, no permaneciendo inactivos, restan trabajo, en los animales inmunizados, a los corpúsculos fagocíticos libres. Por otra parte, antes y después de la inmunización hay un marcado incremento de mononucleares y linfocitos. Así, inyectando *bacterium antracoides* en el peritoneo del cobayo y haciendo un examen del exudado a las veinticuatro horas de la inyección, se observan los siguientes resultados:

	Polinucleares	Monocitos	Linfocitos
Después de la primera inyección.....	73,4	19,2	7,4
Después de la segunda.....	37,5	40,0	22,5
Después de la tercera.....	23,5	29,5	47,0

Respecto del papel de estos elementos, son de citar, como hace METALNIKOV, los memorables trabajos de MAXIMOFF acerca de la inflamación. Según ellos, en el proceso inflamatorio microbiano o por cuerpos extraños, en primer lugar, acuden los polinucleares sanguíneos. Los fibroblastos, células inmóviles del tejido conjuntivo, se dividen y forman el tejido granuloso, y los macrófagos, células amiboides (poliblastos de MAXIMOFF por la diversidad de formas que adoptan), fagocitan, fijándose, sin perecer, entre los fibroblastos cuando el proceso inflamatorio cesa. Los poliblastos proceden de histiocitos que adquieren facultad fagocítica por la irritación inflamatoria y de los mononucleares y linfocitos sanguíneos. Finalmente, MAXIMOFF, en trabajos relativamente recientes, por cultivos *in vitro* de tejidos linfáticos y reticuloendoteliales, ha observado la rápida destrucción de los granulocitos (polinucleares) y la resistencia de los monocitos, que se transforman en grandes células macrofágicas.

(1) Le establece contando 100 células, de las que tiene en cuenta las que engloban gérmenes. El número de éstas representa el índice. Si encuentra, por ejemplo, 60 células que contienen microbios, 60 es el índice.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Hay en estos estudios una demostración de la importancia de la fagocitosis, a cuyo fin funcional contribuyen las células libres y las sesiles, algunas de éstas haciéndose móviles en virtud de la excitación infecciosa o por otra clase de estimulantes, incluso de índole ergotrópica.

* * *

La introducción de gérmenes o partículas colorantes por vía subcutánea no tiene una difusión tan rápida ni tan general. En su mayor parte, los elementos inyectados son detenidos por los ganglios linfáticos regionales (histiocitos sesiles) antes de irrumpir en la circulación. Por inyección en el músculo el tránsito es más rápido. No se crea, sin embargo, que estos hechos restan perniciosidad a las infecciones de esta índole. Dentro de ciertos límites y en determinadas circunstancias, el arribo de gérmenes a la circulación requiere una mayor representación microbiana que por vía subcutánea o muscular. Indudablemente, lo que da gravedad a los procesos septicémicos no es sólo la presencia de los gérmenes en la circulación, sino la colaboración de este factor con un foco infeccioso. La simple introducción de un corto número de gérmenes sufre los efectos de la defensa sanguínea, pero la penetración repetida de ellos agotaría la defensa, mermada ya por el proceso local.

La vía oral ha sido estudiada a este respecto por ORSKOV y su escuela (1928-1930), haciendo experiencias en el ratón con el bacilo *aertrycke*, germen que de un modo natural emplea esta vía para la infección de dicho animal. ORSKOV ha comprobado que por los ganglios mesentéricos ganan la circulación que los llevaría al bazo, hígado y otros órganos dotados de elementos del reticuloendotelio. En estas circunstancias la sangre da cultivos negativos, y en el intestino no se consigue encontrar el germen; después hay una bacteriemia secundaria y en el intestino se encuentran los gérmenes, llevados acaso por la bilis.

La fagocitosis es, pues, un fenómeno de universalidad comprobada en la inmunidad, e incluso se observa en las infecciones experimentales agudas, tachadas de reaccionar negativamente en este sentido. En los cobayos infectados intraperitonealmente se han encontrado signos de fagocitosis desde el principio de la infección hasta la muerte (METALNIKOV), incluso en la peritonitis colérica mortal (SANARELLI). El mecanismo fagocítico ha sido muy estudiado por lo que afecta a los leucocitos. Es lo cierto que estos corpúsculos son móviles y susceptibles de acercarse o ser atraídos y de alejarse o ser repe-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

lidos. Esta *sensibilidad* especial se ha relacionado con la composición peculiar de los productos de secreción microbiana y se ha denominado *quimiotaxis* (quimiotaxis positiva, cuando se opera la atracción, y negativa, cuando se verifica la repulsión). Modernamente se invoca un mecanismo más complejo, de naturaleza fisicoquímica, y serían quimiotácticas positivas las sustancias que disminuyen la tensión superficial, y quimiotácticas negativas las que la aumentan. Se han invocado también otros mecanismos, como la carga eléctrica (el leucocito estaría cargado negativamente con relación a las partículas de los focos de infección, que lo estarían positivamente), los fenómenos osmóticos, etc. El contacto del leucocito con la partícula a englobar y su mismo englobamiento pertenecen a los fenómenos quimiotácticos. Pero en la fagocitosis hay un tercer tiempo, representado por la digestión de las partículas englobadas. Esta acción se producía, según METCHNIKOFF, por fermentos proteolíticos *(macrocitasa,* o fermento anticelular, y *microcitasa,* o fermento antimicrobiano), y según BUCHNER, por la alexina. Ciertamente, en el cuerpo del leucocito se demuestra la existencia de fermentos para las proteínas, grasas e hidrocarbonados; la dificultad está en establecer la identidad de ellos con las sustancias verdaderamente antimicrobianas. Parecía ser que la acción lísica que ejercen se debía a sustancias constitutivas de su protoplasma, y que no era posible extraer siendo termoestables (resistentes a 65°). La fagocitosis se sabe, además, desde los trabajos de METCHNIKOFF, que se opera con parquedad en ausencia de sangre. Los leucocitos privados de sangre ostentan un poder fagocítico escaso. Por esto METCHNIKOFF pensó en la existencia de *estimulinas* creadas en los organismos modificados por la vacunación. Las opsoninas y las bacteriotropinas, de las que hemos tratado en el capítulo sobre antígenos y anticuerpos, tienen una significación indiscutible en este proceso.

Los memorables estudios de TURRÓ, que tratamos en otro lugar, oponen hechos interesantísimos a este modo de ver el problema de los fermentos leucocíticos y celulares en general.

Bacteriopexia.—NOËL FIESSINGER (1930), discurriendo sobre la defensa en las septicemias, invoca la *bacteriopexia* de defensa. Curación no quiere decir destrucción bacteriana. Múltiples ejemplos llevan al convencimiento de la persistencia de la virulencia de los agentes causales en el organismo convaleciente.

La bacteriopexia se ejerce por las plaquetas; en torno de ellas se ha demostrado la aglutinación de los microbios (DEBREZ y GOVAERTS, 1921, y GOVAERTS, 1918); pero el leucocito realiza, a este respecto, también una labor de gran importancia. FIESSINGER, con ROGER CATTAN (1928), ha demostrado que separando de la sangre citratada, extraída de los septicémicos, la capa leucocítica obtenida por centrifugación, se obtienen cultivos positivos con gran facilidad. El suero de los

Instituto San Isidro de Madrid 2009

exantemáticos sería virulento o no según llevara o no leucocitos (CH. NICOLLE, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1911). Y como estos hechos cita FIESSINGER algunos más en apoyo de la existencia de una verdadera bacteriopexia circulante, que estaría sujeta a la proporción y virulencia microbianas, pues si éstas pasan de ciertos límites, la bacteriopexia tendría un papel secundario.

La bacteriopexia se realiza también por elementos fijos. El sistema retículo-endotelial fija los gérmenes, y si aquél se bloquea por partículas inertes, la inyección venosa de los gérmenes no se ve seguida de la disminución o desaparición de los mismos de la sangre circulante en el plazo que se verifica en los animales no preparados por el bloqueo. Un bloqueo incompleto excitaría, por el contrario, la actividad del sistema.

Las bacterias captadas por el sistema reticuloendotelial siguen después una ruta hacia los emunctorios naturales o hacia los órganos y tejidos. Como ejemplo del primer mecanismo cita FIESSINGER el éxodo biliar, urinario, pancreático y salival.

Las bacterias así eliminadas son virulentas.

No hay que negar la fagocitosis como proceso de defensa en las infecciones discretas, pero no es suficiente dicha acción.

Hay gérmenes que por su toxicidad escapan a la bacteriopexia.

El leucocito también se dejaría influir por varias causas, entre ellas la fatiga muscular. Asimismo influye en el fenómeno de la curación la integridad de los emunctorios.

TEORÍA HUMORAL.—Así como la teoría fagocítica ha tenido más adeptos en Francia, la teoría humoral se ha acreditado más en Alemania. El concepto humoral se inició con la *teoría del agotamiento* y la de la adición. BUCHNER, PFEIFFER, EHRLICH, BAUMGARTEN, BORDET, ZIEGLER, WEINHARDT, BEHRING, etc, se mostraron singularmente alentados en sus estudios por orientaciones eminentemente humorales.

BUCHNER, a quien se atribuye la paternidad de la teoría humoral, admitía que el poder bactericida del plasma, en rigor descrito primeramente por FODOR y NUTALL (véase *bacteriolisinas* en el capítulo "Antígenos y anticuerpos"), se debía a una sustancia, *alexina*, que aniquila los gérmenes y despierta fagocitosis por acción quimiotáctica positiva. En este concepto, naturalmente, la fagocitosis ocupaba un lugar secundario. Las alexinas eran termolábiles (destructibles a 55° durante media hora) y modificables por envejecimiento, dialisis, etc. (1).

La alexina tendría carácter de fermento, señalándose también la necesidad de una cierta cantidad de sales minerales para desarrollar su acción. La presencia de la alexina era el factor de la resistencia natural, y el grado de ésta estaría en proporción con la proporción

---

(1) Es de justicia nombrar a PFEIFFER entre los más esclarecidos aportadores de conocimientos a la teoría humoral. El fenómeno de PFEIFFER supuso un avance decisivo en el estudio de los factores que integran esta teoría. (Véase capítulo II.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de aquélla. El descenso de la cifra de alexina durante el choque anafiláctico, presta apoyo a la teoría de BUCHNER. Se ha podido lograr la obtención de un suero antianaléxico por reiteradas inyecciones de suero aléxico. BAUMGARTEN y FISCHER opusieron a la teoría aléxica un mecanismo fisicoquímico, pensando en la existencia o producción de un medio químico inadecuado para la constitución de los microbios, creado en modo singular por bruscas oscilaciones de la presión osmótica. Pero la teoría humoral tiene otras numerosas aportaciones que la sirven de base, a saber: los estudios de BEHRING, KITASATO y WERNICKE, descubridores de las antitoxinas diftérica y tetánica; el fenómeno de PFEIFFER; los descubrimientos de los demás anticuerpos, de los que hemos tratado en el lugar oportuno (aglutininas, lisinas, precipitinas, hemolisinas, opsoninas), etc.

Hemos de recordar, no obstante, los trabajos de BORDET, en relación con los anticuerpos. En primer lugar, probó la acción lísica para el glóbulo rojo de conejo, del suero de cobayo inoculado con los glóbulos de aquel animal y la formación de un suero precipitante generado por un suero no tóxico. Esto demostraba la posibilidad de engendrar sustancias neutralizantes o anticuerpos sin intervención del factor tóxico o patógeno, sino como expresión de un fenómeno fisicoquímico específico. Además, probó BORDET que en la lisis había un factor específico *(sensibilizatriz)* y otro no específico termolábil *(alexina)*.

Todos los estudios de la teoría humoral han sido fecundos; entre ellos se destacan los de EHRLICH, cuya teoría ha representado un progreso extraordinario para la biología moderna (véase capítulo II).

TEORÍA FERMENTATIVA.—Los fisiólogos han tendido a considerar fisiológicamente la inmunidad. ABDERHALDEN (1912) acertó con sus depuradas técnicas ópticas y químicas a demostrar la universalidad del engendramiento de fermentos específicos activos contra las tres clases de principios inmediatos, células, microbios, etc., que penetraran en el organismo por vía parenteral.

TURRÓ, que desde 1912 se ocupó en el estudio de las bacteriolisinas naturales, ha sido un ardiente defensor de la inmunidad asimilada a la nutrición misma. Según él, cuando la ciencia germana demostró que la penetración en los organismos de productos microbianos suscita en el suero propiedades bactericidas exaltadas específicamente: *bacteriolisinas*, se cometió el error de pensar en una función nueva, sin detenerse a inquirir su origen y si éste sería el mismo de las *bacteriolisinas naturales*. Y lo mismo pasó con las toxinas y las

Instituto San Isidro de Madrid 2009

antitoxinas. Los microbios y sus secreciones determinan reacciones que aumentan la capacidad defensiva por la adquisición de un poder de transformación asemejable al que lleva a cabo el estómago frente a los alimentos. Hematíes, microbios, tejidos de la economía (riñón, hígado, etc.), generan hemolisinas, bacteriolisinas, sustancias nefrotóxicas, etc., siempre que se trate de tejidos de otra especie animal. Y esto no se verifica por su cualidad de elementos formes, sino por su cualidad química, por creación de fermentos específicos que pugnan por convertir las sustancias extrañas en materia propia. ABDERHALDEN evidenció la existencia de tales fermentos para los tres grandes grupos de principios inmediatos.

A TURRÓ no le fué dable demostrar la transformación química de los cuerpos y secreciones microbianas o toxinas por virtud de los fermentos específicos, pero previó que la neutralización de los mismos por los denominados anticuepros era un caso de la nutrición general. En la teoría ehrliana se prejuzga la afinidad nativa entre el antígeno y el receptor celular. Tanto el elemento haptóforo como el toxóforo, por ser heterólogos respecto del organismo, no es admisible que se fijen sin ser modificados, como acontece con los alimentos en general, "ni los receptores celulares están abiertos para otras moléculas que para las del nutrimento ambiente, ni cabe formular la pregunta de cómo se fijan en ellos las que son inmunizantes, puesto que no se fijan de ninguna manera, ni aun en el caso de tratarse de moléculas innocuas".

La materia inmunógena ha de transformarse en materia nutritiva por medio de fermentos que la disequen y la conviertan en materia propia.

Tales fermentos existen de un modo natural en el organismo, aun cuando en pequeñas proporciones, y se acrecen con la administración de los cuerpos inmunógenos o antígenos. Las bacteriolisinas naturales o fermentos digestivos de bacterias deben comprender también a la *alexina*. En la teoría ehrliana las cosas se ven de otra manera: lo específico es el amboceptor, y no el fermento.

La adaptación celular al medio bacteriano es un hecho positivo; basta para comprenderlo la diferente importancia de una infección dérmica y de una infección peritoneal. Todo es obra de los fermentos defensivos, creados por la actividad celular por excitación reiterada de las sustancias inmunógenas.

Las acciones bacteriolíticas o citolíticas en general se suspenden por el calentamiento a 55° (destrucción de la alexina) y se recuperan por adición de la misma alexina. TURRÓ insistía en que el

Instituto San Isidro de Madrid 2009

verdadero fermento no se destruye, puesto que la adición de ese *algo desconocido* que llamamos alexina imprime nuevos bríos al denominado anticuerpo. Es sencillamente que el fermento necesita ese *algo* desconocido, como la pepsina necesita al ácido clorhídrico para el proceso digestivo.

Según TURRÓ, a las energías reductoras de la materia bacteriana a nutrimento las llamamos *bacteriolisinas naturales,* y al resultado de su acción, *inmunidad natural,* que puede pasar de la madre al feto.

TEORÍA DE NICOLLE.—Las sustancias antigénicas generan los anticuerpos que serían las *coaguliṇas* (aglutininas y precipitinas) y las *lisinas* (bacteriolisinas y citolisinas). Las primeras, que producen, como indica la palabra, la coagulación del antígeno, y las segundas, su disolución. Las lisinas necesitarían la colaboración de la alexina. Para NICOLLE, el proceso tendría el mismo mecanismo que la acción fermentativa: coagulación y disolución.

Teoría de Bordet.—Las reacciones entre antígenos y anticuerpos tienen las características de las reacciones entre coloides, siendo principalmente un fenómeno de *adsorción* (véase esta teoría en el capítulo II). BORDET, sin embargo, reconoce la significación y alcance de la fagocitosis, sobre todo en la inmunidad natural. Este modo de ver la cuestión, o sea predominio del factor fagocítico en la inmunidad natural y de los anticuerpos en la inmunidad adquirida, es aceptado por la mayor parte de los biólogos.

Teoría de Lumière.—Para LUMIÈRE, la inmunidad adquirida se establece por el mismo mecanismo que la anafilaxia. Toda proteína que se inyecta crea en los humores la propiedad de flocular con el antígeno. Si la proteína es inofensiva, la inyección secundaria en el animal sensibilizado producirá una floculación; si la inyección se ha hecho subcutánea se determinará una lesión local, y si se ha practicado en la vena, un choque característico. Si la sustancia es tóxica, la reinyección producirá una floculación, y el tóxico quedará neutralizado (inmunización).

Mecanismo de la respuesta defensiva de los animales inmunizados y no inmunizados.—Hemos visto en los datos expuestos relativos a la fagocitosis que el organismo no inmunizado responde de otra manera que el inmunizado. Por el mecanismo que quiera invocarse hay un modo de reaccionar que se aprecia bien por algunas experiencias, observando la suerte que corren los gérmenes vivos inoculados. Porque todas las experiencias llevadas a cabo con partículas inertes o microbios muertos sólo informan de un modo muy imperfecto: la acción del desenvolvimiento bacteriano, su poder invasor y agresivo (virulencia), presta modalidades distintas a la suerte que corren los gérmenes inoculados. Una experiencia de WRIGHT (1927) prueba bien estas suposiciones. Inoculó al conejo neumococos de distinta virulencia por vía venosa, y observó el número de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

gérmenes por centímetro cúbico en la sangre en diferentes tomas hechas después de la inoculación.

TIEMPO DE LA TOMA DE SANGRE	Neumococo virulento	Neumococo ligeramente virulento	Neumococo muy virulento
Inmediatamente después de la inoculación	8.900.000	1.030.000	1.070.000
Dos horas después	206	20.800	137.000
Cinco horas después	2	340	25.000
Veinticuatro horas después	0	1.300	1.510.000
Cuarenta y ocho horas después	»	134	muerte
Noventa y seis horas después	»	0	»

En conejos inmunizados por inyecciones previas del neumococo muerto y utilizando como reactivo de su inmunidad un neumococo virulento observó, poniendo como testigos de los dos inmunizados, otros dos no inmunizados, los siguientes resultados:

	CONEJOS NORMALES		CONEJOS INMUNIZADOS	
TIEMPO DE LA TOMA DE SANGRE	Conejo 247	Conejo 248	Conejo 299	Conejo 300
Inmediatamente después de la inyección	870.000	1.100.000	1.000.000	1.000.000
Cinco horas después	1.300	3.300	12	68
Veinticuatro horas después	142.000	1.953.000	0	289
Cuarenta y ocho horas después	2.800	Innumerables	149	79
Noventa y seis horas después	Muerte	Muerte	0	0

La atenta comparación de los resultados de ambos cuadros denota la analogía entre el comportamiento de un animal normal, respecto de un germen avirulento o de poca virulencia, con el de un animal inmunizado, frente a un germen de gran virulencia.

El mecanismo de la inmunidad, que es complejísimo, se nos muestra con algunos caracteres distintos en la inmunidad innata y en la adquirida. En la primera dominan los fenómenos de fagocitosis de un modo más exclusivo; en la adquirida se demuestra con más constancia la presencia de anticuerpos. Pero en esto no hay nada absoluto. En este oscuro problema hay que separar cuidadosamente lo coexistente de lo causal, es decir, que precisa distinguir si una sustancia que aparece en un estado de inmunidad es testigo de tal

Instituto San Isidro de Madrid 2009

estado o determinante del mismo. Así, el poder bactericida de una sangre no guarda siempre relación con el grado de inmunidad; un tífico elabora aglutininas en cierta proporción y al cabo de algún tiempo, cuando su estado de inmunidad está plenamente logrado, las aglutininas disminuyen o desaparecen, y como estos hechos hay otros muchos que no permiten adoptar un criterio unicista. Porque el papel de los anticuerpos es, por lo demás, indiscutible. Las antitoxinas guardan, según se desprende de las experiencias actuales, una estrecha relación con el grado de inmunidad, y lo mismo ocurre con otros anticuerpos, que incluso estimulan de un modo patente las reacciones celulares. Una inyección intravenosa de 0,2-0,5 de suero antineumocócico permite comprobar la desaparición de la sangre circulante de los neumococos que infectan a un conejo, cuya bacteriemia se haya provocado previamente (BULL, 1915), y la circulación artificial en el hígado normal de una suspensión de neumococos, a la que se incorpora suero antineumocócico, provoca fagocitosis, por parte de los capilares, mucho más intensamente que si se realiza la perfusión con una suspensión sin suero (MANWARING y COE, 1914).

El mecanismo antitóxico está fuera de duda desde los trabajos de BEHRING y KITASATO (1890), y en la clínica se demuestra de un modo palmario no sólo en la difteria y el tétanos, sino en la terapéutica antigangrenosa, disentérica, etc., especialmente por lo que afecta al aspecto preventivo, que, en último término, sería el único eficiente, aun en los casos en que aparecen los sueros específicos como más netamente curativos. En la misma difteria está probado que hay que actuar antes de que se afecten las células más nobles. De aquí la ineficacia en las formas graves, en las que la toxina se ha fijado sólidamente a los elementos receptibles.

Otra de las cuestiones de interés acerca de la inmunidad antitóxica estriba en la cantidad necesaria para evitar la infección. Por ejemplo, en la difteria se ha visto, mediante la reacción de SCHICK, que basta una mínima proporción de antitoxina libre para evitar, en general, la infección (1/30 de unidad, por lo común); nos referimos al estado de prevención producido por inmunización activa. Esto es debido a que el organismo, en estos casos, goza de un estado especial que le permite reaccionar ante las agresiones infecciosas con una respuesta cumplida de antitoxina (estado de *euergia* de HANBURGER, y de *reactividad adquirida* de ZOELLER). Por esto, una reacción de SCHICK negativa en los inmunizados activamente, que antes fueron SCHICK positivos, tendría mucho valor profiláctico,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

y una reacción de SCHICK negativa en un sujeto no inmunizado activamente puede coincidir con estado de resistencia, pero clínicamente no tiene valor desde el punto de vista profiláctico (1).

La defensa ejercida por las antitoxinas desde el punto de vista antimicrobiano es una cuestión muy oscura. Parece que en las infecciones de predominio tóxico, si la toxina desempeña el papel principal, la antitoxina ha de representarle también en la defensa, puesto que el germen es poco invasor y puede ser invalidado incluso por mecanismos inespecíficos. También se ha invocado una acción antimicrobiana simultánea.

Hay, pues, una colaboración íntima entre los mecanismos descubiertos, que demuestra la necesidad de armonizarlos y ver en ellos, como METALNIKOV propugna, la existencia de un proceso vital, en el que intervienen no solamente los productos defensivos comprobables en sangre y humores, sino las modificaciones celulares, sus relaciones, la influencia de las secreciones internas y de los nervios. La acción del sistema nervioso, que se supone lógicamente de primordial importancia, tiene a su favor hechos interesantísimos.

Papel del sistema nervioso en la inmunidad de los insectos.—METALNIKOV, estudiando la *Galleria Mellonella*, ha observado que la quemadura de los ganglios ventrales permite a las larvas moverse y fabricar sus capullos aun cuando no puedan transformarse en crisálidas. Esta destrucción se opera con un hilo de platino al rojo y se lleva a cabo con facilidad porque los centros nerviosos están alojados debajo del tegumento. Las lesiones de los ganglios cerebrales y torácicos son muy mal soportadas. METALNIKOV inmuniza a estas larvas con bacilos de DANYSZ o cólera m. A las veinticuatro horas están inmunizadas. El autor ha observado que las larvas normales y las desprovistas de ganglios cerebrales o del primero o segundo ganglios torácicos o de los ganglios ventrales, se inmunizan bien contra

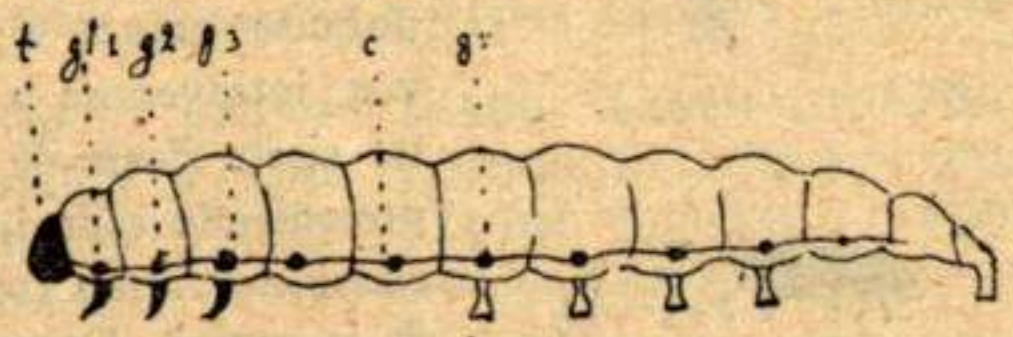


FIG. 12.

Larva de *Galleria mellonella*: *t*, cabeza; *c*, cadena nerviosa ventral; gf^1, primer ganglio torácico; g^2, segundo ganglio torácico; g^3, tercer ganglio torácico; *gv*, ganglios ventrales (METALNIKOV).

(1) Véase *Rev. del Inst. Llorente*, núm. 36, 1932.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

el bacilo de DANYSZ, pero las que han sufrido la destrucción del tercer par torácico pierden gran parte o toda la inmunidad para una dosis mortal.

Los fragmentos del cuerpo de estas larvas, separados por ligaduras, viven y se inmunizan separadamente (METALNIKOV y ERMOLAFF). Haciendo una ligadura fuerte en la mitad del cuerpo, las partes posteriores viven más tiempo que las anteriores, observándose que la inmunización de la parte anterior se transmite a la posterior, aun cuando están separadas, pero siempre que se mantenga íntegra la co-

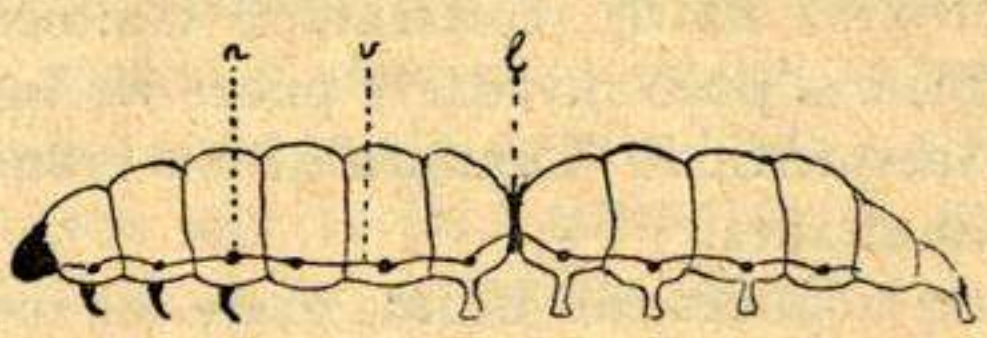


FIG. 13.

Larva ligada: *l*, ligadura; *v*, cadena ventral; *n*, tercer ganglio torácico (METALNIKOV).

municación nerviosa, pues si se interrumpe por la quemadura, la transmisión no se verifica.

Inmunidad y reflejos condicionales.—Además de estas experiencias, METALNIKOV ha hecho extensivas al estudio de las reacciones inmunológicas las experiencias de PAULOW de los reflejos condicionales que exigen la coincidencia, en el tiempo, del agente exterior con la provocación de una excitación natural, debiendo además preceder la primera (excitación externa) a la segunda (excitación natural). Inyectaba a una serie de conejos, durante quince a treinta días sucesivos, intravenosa o intraperitonealmente, cierta dosis de vibriones coléricos, precediendo cada inyección de una excitación externa (sonido o rascamiento de la oreja). Después de la última inyección transcurrían diez a quince días, y cuando la fórmula leucocítica volvía a su normalidad, se sometía a los animales a la excitación externa solamente dos a cuatro veces en el curso de una hora, con lo que se demostraba, por el examen de la sangre, que se producía una reacción leucocítica, entre tres y cinco horas después de la excitación, y que persistía tres, cinco, ocho o más horas. Se operaban aumentos de 1.600, 5.000, 14.000 y hasta más de 20.000 leucocitos sobre la cifra inicial. Estas experiencias han sido corroboradas por NICOLAU y ANTINESCU DIMITRIV en el conejo.

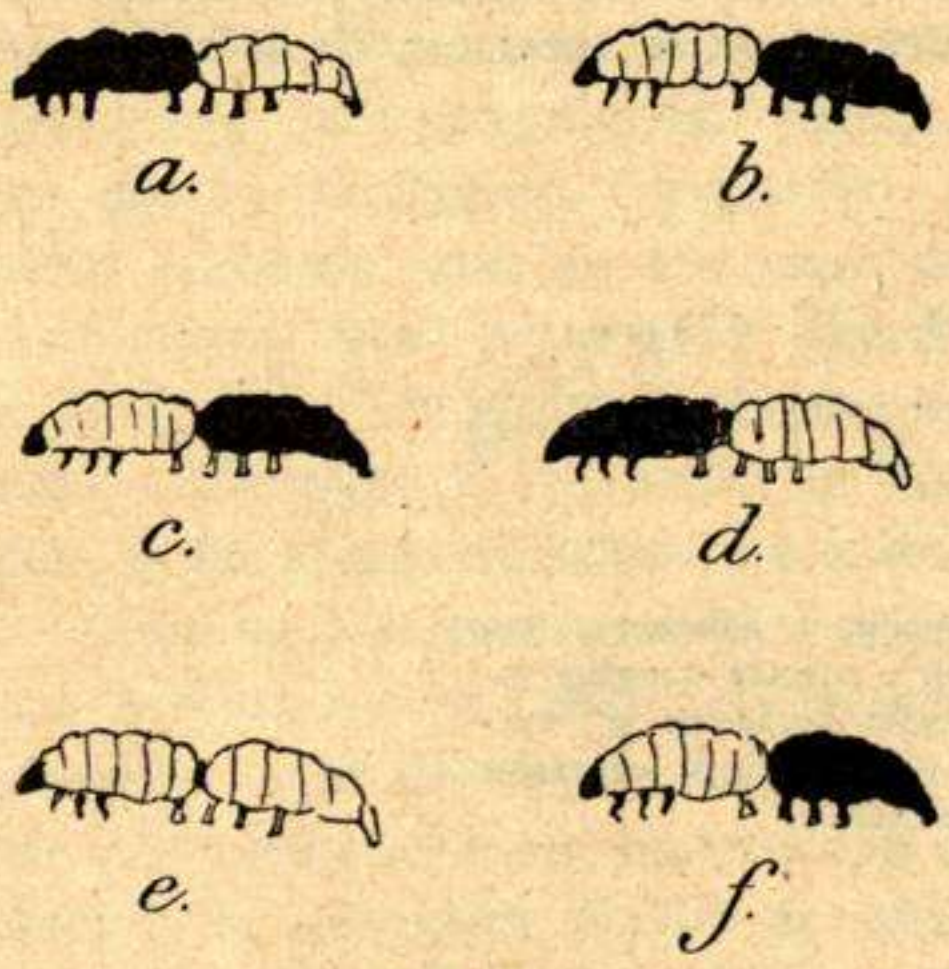


FIG. 14.

a, larva ligada e infectada en la parte anterior; *b*, larva ligada e infectada en la parte posterior; *c*, larva inmunizada e infectada en la parte anterior; *d*, larva inmunizada e infectada en la parte posterior; *e*, larva inmunizada en la parte anterior e infectada en la parte posterior; *f*, larva testigo no inmunizada, infectada en la parte posterior (METALNIKOV).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

También ha conseguido METALNIKOV la exaltación de aglutininas con los reflejos condicionales. Inyectó a los conejos por vía peritoneal, durante doce a quince días, una dosis cotidiana de emulsión calentada de vibrión colérico, precediendo cada inyección de una excitación externa (calentamiento de una oreja, mediante una placa metálica a 50° ó 55° o por rascamiento de una zona determinada del flanco). Después de tres semanas de descanso determinó el título de aglutinación, y una vez establecido éste sometió dos conejos a excitaciones externas en número de cinco por día. El límite de aglutinación se elevó, alcanzando el máximo al quinto día y operándose el descenso a los diez o quince días, incluso a un nivel inferior al de antes de la experiencia.

Cambio del título de la aglutinación en dos conejos (núms. 92 y 95) sometidos a las excitaciones condicionales y en un conejo testigo.

Núm.	18 agosto antes de la excitación	24 agosto	25 agosto	26 agosto	28 agosto	30 agosto	4 septiembre	10 septiembre
92	1/450	Excitación	1/570	1/625	1/570	1/650	1/500	1/375
95	1/1600	Excitación	1/1700	1/1800	1/2000	1/2300	1/600	1/900
96	1/200	Testigo	1/225	1/200	1/200	1/200	1/175	1/175

Cambio del título de la aglutinación en dos conejos (núms. 62 y 63) sometidos a las excitaciones externas; el número 61 ha servido de testigo sin ser sometido a excitación.

Núm.	3 octubre antes de la excitación	4 octubre	5 octubre	6 octubre	7 octubre	8 octubre	10 octubre	13 octubre
61	1/550	Testigo	1/550	1/600	1/600	1/575	1/500	1/500
62	1/525	Excitación	1/800	1/1000	1/1200	1/1100	1/900	1/600
63	1/700	Excitación	1/900	1/1300	1/1500	1/1400	1/700	1/500

Pero estas experiencias requieren ciertos requisitos; entre otros, una excitación adecuada, no demasiado violenta ni desagradable. Dentro de un grupo de animales se da en unos más claramente que en otros. A veces ocurre, como en una experiencia de OSTROVSKY, que los testigos, sin excitación, tuvieron aumento en el título de aglutinación, pero hay que tener en cuenta la producción de excitaciones inespecíficas (transporte de los animales al laboratorio, iluminación, contención, etcétera). Por esto hay que operar en condiciones especiales, eliminando en lo posible tales excitaciones y operando para la comprobación de los testigos en animales nuevos, que sólo hayan recibido pocas inyecciones. METALNIKOV hace resaltar, con estos resultados, la necesidad de considerar la secreción de anticuerpos como la de otras secreciones, merced a un proceso puramente fisiológico, que está presidido por el sistema nervioso. El organismo, una vez que ha adquirido la propiedad de segregar anticuerpos, puede mostrarse carente de ellos, pero puede estar dispuesto a producirlos por una excitación natural o condicional.

En otra serie de trabajos, METALNIKOV ha estudiado los reflejos condicionales respecto de las reacciones celulares en el peritoneo. En trabajos anteriores con TOU-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

MANOFF y CHORINE, concluyó que la penetración de microbios o sustancias extrañas en la cavidad peritoneal suscita una reacción defensiva, variable pero típica según los diferentes estimulantes que actúen y que pueden considerarse como *reflejos innatos*. En general, una sustancia ajena al organismo provoca, poco después de introducida y de un modo paulatino, un acarreo progresivo de leucocitos; en primer lugar, los polinucleares, y al cabo de dos horas disminuyen éstos y surge el incremento mononucleósico que llega a su acmé al cabo de tres o cuatro dias, Finalmente, se opera el aumento linfocítico que tiene la máxima representación hacia el quinto o séptimo días.

Inyectando en el peritoneo del cobayo una suspensión de tapioca se observa la reacción expresada en el cuadro siguiente:

Reacción de las células peritoneales libres de un cobayo que ha recibido en su peritoneo 2 c. c. de una emulsión de tapioca.

	FÓRMULA LEUCOCÍTICA			
	Polinucleares	Monocitos	Linfocitos	Cantidad de células
Antes de la inyección	0	35	65	±
Media hora después	4	16	80	± ±
Dos horas después	26	14	60	± ±
Cinco horas después	90	8	2	± ± ±
Veinticuatro horas después	82	16	2	± ± ± ± ±
Cuarenta y ocho horas después	47	35	8	± ± ± ±
Tres días después	29	50	21	± ± ± ±
Cinco días después	12	37	51	± ± ±

En otra experiencia inyectó a un cobayo, durante veintiún días, suspensiones cotidianas de tapioca en el peritoneo, aplicando antes de cada inyección sobre el lado izquierdo del tórax (plano inferior) una placa metálica calentada a 50°. Una vez que transcurrieron quince días después de la última inyección se repitieron varias excitaciones térmicas de la misma índole. Los resultados fueron:

	FÓRMULA LEUCOCÍTICA			
	Polinucleares	Monocitos	Linfocitos	Cantidad de células
Antes de la inyección	0,6	25	74	±
Media hora después	5	32	63	± ±
Dos horas después	31	19	50	± ± ±
Cinco horas después	73	22	5	± ± ±
Veinticuatro horas después	25	30	15	±
Cuarenta y ocho horas después	12	65	23	±

Esta experiencia, repetida con gérmenes y por varios experimentadores, señala claramente la posibilidad de que se opere una reacción leucocítica, en el peritoneo. del tipo de los reflejos condicionales.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Como contraprueba de la eficacia de estas reacciones, METALNIKOV dispuso una serie de experiencias en el cobayo, inoculándolos, en la cavidad peritoneal, diferentes antígenos (filtrados de cultivos de estafilococos, suspensiones de bacilos antracoides y emulsiones de estreptococos, etc.) durante doce a veinticinco días en inyecciones diarias, asociándolas al rascamiento de la piel. Pasados diez, quince o diecisiete días de la última inyección, practicó las excitaciones externas, y al siguiente día inoculó, en el peritoneo, gérmenes patógenos inespecíficos respecto de la naturaleza del antígeno inyectado; así, a los inyectados previamente con filtrados de estafilococo, suspensión de bacilos antracoides o de estafilococos muertos por el calor, les inyectó vibriones coléricos, observando que de los animales inmunizados inespecíficamente, los que se someten a excitación externa resisten, en general, a la inyección mortal de cólera. Hay, por consiguiente, posibilidad de demostrar en el peritoneo reflejos condicionales determinantes de reacciones de defensa.

Los estudios de PAULOW nos han hecho saber que todo reflejo condicional es capaz de reemplazar a un reflejo incondicional o normal y que en ello interviene el sistema nervioso. Por tanto, las experiencias citadas han de estar presididas por el sistema nervioso.

Hay una sensibilidad celular que se acredita en múltiples fenómenos vitales: atracción del óvulo para el espermatozoide, por ejemplo, y, por otra parte, también las células se hipersensibilizan. Por esto, los leucocitos de un animal inmunizado para ciertos gérmenes, fagocitan éstos y los leucocitos de un animal no inmunizado no lo hacen. Las células musculares lisas se contraen en los órganos aislados por virtud de antígenos para los que están sensibilizados (pruebas de FRIEDBERGER, SCHULTZ, DALE y COCA). Luego en la inmunidad hay una hipersensibilidad celular que como toda sensibilidad ha de estar bajo la acción del sistema nervioso, el cual, por medio de la inmunización adquiere la propiedad de aumentar la sensibilidad celular contra un antígeno determinado y esta virtud se conserva y persiste aun después de haber desaparecido los anticuerpos, estando dispuesta a manifestarse con motivo de una excitación específica, como expresión fehaciente de una *memoria celular*.

Inmunidad local.—El concepto de *inmunidad local* aparece, en cierto modo, embrollado y oscuro, si bien los términos que le expresan se vienen empleando frecuentemente, a partir de los trabajos de BESREDKA, que en verdad han hecho fortuna.

Es necesario tratar el asunto aportando los datos más significativos obtenidos antes de los trabajos de BESREDKA y los que han enriquecido esta parte de la inmunología, merced al esfuerzo de otros experimentadores a impulso de las aseveraciones revolucionarias del ilustre biólogo del Instituto Pasteur.

Experiencias que han precedido a los trabajos de Besredka.—En 1901, RÖMER recabó el mérito de haber conseguido la obtención de antiabrina en la conjuntiva del conejo, y un año después, VON DUNGERN, por inyección de plasma de ciertos crustáceos en la cámara anterior del ojo del conejo, pretendió haber obtenido precipitinas en el humor acuoso con anterioridad a su demostración en la sangre. En 1905, WASSERMANN y CITRON habían ideado la aplicación del antígeno sobre las células para provocar la formación de anticuerpos sesiles; para este estudio recurrieron a la inyección intrapleural e intraperitoneal de bacilos tíficos, mediante

Instituto San Isidro de Madrid 2009

experiencias en conejos, con objeto de obtener anticuerpos. Ninguna de estas experiencias, ni otras análogas, fueron concluyentes. La idea de la necesidad de la presencia de anticuerpos pesaba, según algunos, demasiado sobre el ánimo de los investigadores para orientar el problema dentro de sus verdaderos cauces, o sea buscando solamente la acción defensiva, pues ésta se demostraba localmente en algunas experiencias irreprochables, tales como las de WOLFF-EISNER (*Berl. Klin. Wochen.*, 1901) sobre los *fagotelios* o *endotelios fagocíticos*.

WOLFF-EISNER, con su modo de ver la teoría de los receptores, ha rozado el campo que afecta a lo que se llama *inmunidad local*. Este autor concede gran importancia a la piel en la inmunidad, como se desprende de sus experiencias sobre la fijación de las toxinas que relatamos en el capítulo "Antígenos y Anticuerpos" (capítulo II). Para WOLL-EISNER, como para otros autores, entre ellos CARRÉRE, el antivirus lo que hace es desensibilizar las células receptoras. La inmunidad del intestino se basaría en la existencia de receptores, y sea cual fuera la reacción, la fijación del agente nocivo hay que considerarla como un proceso de inmunidad local, lo que supone una sustracción del agente morboso a los órganos centrales nobles, estando vinculada dicha inmunidad local a la *atracción*, la *fijación* y la *impermeabilidad localmente ejercidas*.

Los receptores de WOLFF-EISNER serían las células receptivas de BESREDKA y la barrera de éste, el filtro de aquél, que puede ser permeable e impermeable. WOLFF-EISNER, considera los anticuerpos como indispensables, pero no niega las demás formas de la inmunidad, entre ellas la falta de receptores, según ERHLICH, mecanismo que no acepta WOLFF-EISNER en cuanto al tétanos.

Hay un grupo de experiencias sobre uno de los gérmenes que han formado parte del protocolo de los trabajos de BESREDKA: el estreptococo. En el año 1887, MEIEROWITSCH comprobó la resistencia del conejo a la reinoculación experimental de un estreptococo que provocaba manifestaciones erisipelatosas y en el año 1895, GROMAKOWSKY publicaba, en los *Annales del Instituto Pasteur*, sus trabajos sobre el mismo tema, de los que se desprendía que la resistencia de los conejos para la reinoculación por vía cutánea no se acompañaba de protección para la inyección intraperitoneal; y desde 1895 a 1898, COBBET y MELSOME comprobaban que la inmunidad dérmica provocada por esta vía se limitaba a una cierta área, mostrándose determinados territorios totalmente receptibles. Estos últimos autores observaron también una inmunidad *in situ* no específica, puesto que era posible proteger a los conejos contra las inoculaciones cutáneas del estreptococo, provocadoras de una erisipela experimental, por inyección previa de aceite de mostaza. Años antes de estos trabajos fueron publicados unos muy interesantes de PFEIFER, en colaboración con ISAEFF (1894), referente al vibrión colérico, cuya inoculación en la cavidad peritoneal del cobayo no era seguida de efecto mortal si previamente, y mediante plazos determinados, se practicaban inyecciones de sustancias tan inespecíficas respecto del vírgula como soluciones de peptona, caldo de cultivo u orina estériles.

Trabajos y teorías de Besredka.—En el año 1919 inauguró BESREDKA la publicación de sus trabajos.

Según BESREDKA, en el órgano que sea principal o único lugar de la infección, es donde se verifica el fenómeno de la inmunidad La predilección de cada germen por ciertos órganos es indudable. Este tropismo positivo se manifiesta en la vacuna jenneriana y el carbunco por la piel; en la disentería e infecciones tíficas, por el

Instituto San Isidro de Madrid 2009

intestino; en la rabia y la poliomielitis, por el sistema nervioso, etc. Pues bien, en estos órganos o sistemas, principales o únicos lugares de la infección, es donde se produce la inmunidad, que difiere grandemente de la que hasta la fecha determinábamos con las inoculaciones parenterales, puesto que, no obstante acompañarse de la inmunidad del organismo entero, se instala más rápidamente y sin la intervención de los anticuerpos, a los que hasta la fecha se ha concedido tanto valor.

Admite BESREDKA que los microbios están constituídos por el virus, propiamente dicho, y el estroma proteico, y así como éste puede originar aglutininas, precipitinas, sensibilinas, etc., el primero, no.

Los leucocitos son los primeros en reaccionar contra los ataques a la piel o a las mucosas. Después, la infección se desarrolla, principalmente, en las células receptoras. Si la infección no es grave, los gérmenes no franquean esta zona, y la curación es un hecho, pues dichas células absorben la mayor parte del virus liberado por los fagocitos, o, dicho de otro modo, se vacunan. Esta inmunidad se instala antes de aparecer anticuerpos. Cuando la infección es grave, los gérmenes arrollan a las células receptoras y llegan a los leucocitos de la sangre, de cuya colisión queda en libertad la trama proteica del estroma bacteriano, que origina anticuerpos, y el virus, que se dirige a las células receptoras, y al combinarse con ellas las hace refractarias.

Si se repiten las irrupciones de microbios en la sangre, circulará el virus en exceso en unión de los anticuerpos del estroma y se podrá obtener un suero capaz de producir inmunidad pasiva.

Las vacunas que empleamos parenteralmente, serían objeto, en el organismo, por parte de los leucocitos, de análoga modificación, liberándose el virus saturante de las apetencias de las células receptoras.

EJEMPLOS DE INMUNIDAD LOCAL.—El cobayo, exquisitamente sensible al carbunco, se logra que no experimente alteración alguna inoculándole de manera que no haya contacto del germen con la piel. La piel, pues, es el único órgano receptible. A su vez, mediante aplicación a la piel de gérmenes atenuados, se le inmuniza sin producción de anticuerpos.

Para el estudio de la inmunidad local anticarbuncosa partió BESREDKA del principio de la eficiencia de la inoculación dérmica como comienzo de la infección carbuncosa generalizada, que ya había erigido DAVAINE. Como es bien sabido, el cobayo y otras

Instituto San Isidro de Madrid 2009

especies animales empleadas en bacteriología experimental se hacen resistentes al carbunco con mucha dificultad. No obstante esto, si se aplica a su piel rasurada bacilos carbuncosos atenuados, que, cuando más, provoquen una reacción local efímera, la aplicación ulterior de un germen virulento *per se* para dicho animal, demuestra el estado refractario no sólo para las aplicaciones locales, sino para las inyecciones subcutáneas de alta virulencia.

La vacuna jenneriana nos ofrecería otro ejemplo. Inmuniza por lesión de piel y crea inmunidad para toda la piel del organismo (1), y sin intervención de anticuerpos virulicidas, toda vez que no se demuestran en la sangre, mientras que, por el contrario, la producción de aquéllos se obtiene mediante inoculación intraperitoneal, sin conseguir el estado refractario del revestimiento cutáneo.

LA INMUNIDAD LOCAL EN LOS PROCESOS DÉRMICOS ESTAFILOCÓCICOS Y ESTREPTOCÓCICOS EXPERIMENTALES.—Desde luego no es para estos gérmenes la piel el único órgano receptor, como es bien sabido (2); pero lo positivo es que en el cobaya, aplicando a la región ventral, previamente rasurada, compresas humedecidas con filtrados de cultivos viejos de estafilococos o estreptococos, se determina en breve plazo (veinticuatro horas) una inmunidad que permite al animal resistir a las agresiones microbianas que podamos determinarle en la piel con gérmenes vivos y virulentos (estafilococos y estreptococos) y que sin dicha preparación le producirían abscesos, gangrena, erisipela, septicemia, etc. Además, resiste a las inyecciones intravenosas de cultivos vivos; todo ello sin producción de anticuerpos y en un plazo en el que no podría triunfar la inoculación parenteral.

Insistamos en que esta inmunidad no se consigue en el cobayo por la vacunación intraperitoneal, y aun cuando subcutáneamente se logra algún efecto vacunante, no es tan rápido ni tan concluyente como con las aplicaciones de la vacuna a la piel rasurada.

EL PAPEL DE LOS ANTICUERPOS EN LA TEORÍA DE LA INMUNIDAD LOCAL.—Los éxitos de la vacunoterapia estafilocócica, siendo así que el estafilococo es tan poco propicio a la producción de anticuerpos (3) y la instalación de la inmunidad en los tifódicos en un período en el que las aglutininas disminuyen o desaparecen, entre

---

(1) Las experiencias de LEVADITI y NICOLAU permiten hacer extensivo el fenómeno a los otros órganos receptores de origen ectodérmico (sistema nervioso, testículo, córnea).

(2) Estos gérmenes tienen también localizaciones en órganos derivados del mesodermo (medula ósea, endocardio, etc.).

(3) Sirva de ejemplo la dificultad de preparar un suero antiestafilocócico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

otros ejemplos, hacía suponer que en el fenómeno de la inmunidad los anticuerpos desempeñaban, probablemente, el papel de meros testigos.

VACUNACIÓN LOCAL.—Tratando de reproducir el fenómeno de la inmunidad ocasionado por la enfermedad, se ha llegado a poner en contacto con el órgano receptor el germen modificado.

Esto, por lo que respecta a los procesos estafilocócicos y estreptocócicos en patología externa, se logra poniendo en contacto con la región enferma el filtrado del cultivo viejo (caldo) del germen respectivo para que actúe sobre las células receptoras.

EL VOCABLO ANTIVIRUS.—Este neologismo ideado por BESREDKA significa el virus modificado por envejecimiento de los cultivos, que atraviesa las bujías, que es termostábil y que satura a maravilla la capacidad receptora de las células del órgano enfermo haciéndolas refractarias.

LA EXPERIENCIA CLÍNICA DE LOS ANTIVIRUS ESTAFILOCÓCICO Y ESTREPTOCÓCICO.—Se han mostrado eficaces para el tratamiento de las infecciones localizadas de tal naturaleza: forúnculos, ántrax, abscesos, otitis, osteomielitis (fistulizada), impétigo y sicosis, linfangitis, infección puerperal, dacriocistitis, fístulas, quemaduras, orzuelos, blefaritis, pleuresías (fistulizada), etc., siempre, desde luego, que se pueda hacer actuar de un modo inmediato sobre la región infectada el líquido portador del antivirus. Las observaciones de COUVELAIRE, LEVY-SOLAL, SIMARD, LELOUP, MLLE. BASS, SOUPANET, BROUET, CARRÈRE, etc., controladas por BESREDKA, parecen acreditar la utilidad de estos tratamientos.

LA INMUNIDAD LOCAL PROVOCADA EN LA DISENTERÍA E INFECCIONES TÍFICAS.—En los animales de laboratorio se logra, por ingestión de los bacilos disentéricos y tíficos muertos, y previa administración de bilis que haga más receptiva la mucosa intestinal, una inmunidad perfectamente demostrable.

En la clínica, la experiencia ha resultado igualmente favorable por lo que respecta a la enterovacuna tifoparatífica, a juzgar, sobre todo, por las aseveraciones de BESREDKA.

El mecanismo de la inmunidad producida por la enterovacuna no se explicaba bien, ya que no origina reacción ni subjetiva ni objetiva (ausencia de aglutininas). Los hechos se van aclarando si se tiene en cuenta que, precisamente cuando el organismo está inmune después de padecer la tifoidea, es cuando la sangre goza de menor cantidad de aglutininas. No parece, pues, que las aglutininas tengan participación en la esencia de la inmunidad. Por otra parte, y admi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tido que los bacilos tifoídicos en contacto con el intestino, originan una inmunidad local, puede muy bien establecerse que el mecanismo de la inmunidad mediante las inyecciones sea el mismo que por la enterovacuna, puesto que el virus inoculado se elimina por el intestino.

La experimentación suscitada por los trabajos de Besredka.—Según GAY y RHODES (*Journal Infections Diseases*, 1922), la erisipela experimental protege al conejo contra una inyección intracutánea ulterior del mismo estreptococo, pero no para la inyección venosa; y la inyección venosa protegía mejor contra inoculación por esta vía que para la vía intracutánea, no siendo eficientes los gérmenes muertos administrados por vía cutánea.

BALTEANO (*Ann. del Ins. Pasteur*, 1922) ratificó los resultados de BESREDKA, y PLOTZ, en los mismos *Anales*, y en 1924, asintió al parecer de BESREDKA en cuanto a la no eficiencia de la inoculación del bacilo *anthracis* cuando se inoculaba subcutáneamente empleando artificios que evitaran con escrúpulo la contaminación dérmica.

GAY y MORRISON (*Journal Infections Diseases*, 1923) lograron obtener poder defensivo para el estreptococo, en el conejo, por inyección intraperitoneal, practicando, un día antes, una inyección de caldo y observando que la eficacia estaba en razón directa de la proporción de monocitos.

BASSET (*C. R. S. Biologie*, 1925) no pudo comprobar la mayor eficacia de la vía intracutánea sobre la subcutánea o muscular para lograr la infección carbuncosa, y MÜLLER (*C. R. S. Biologie*, 1925) triunfó por la inyección intraperitoneal del carbunco, introduciendo unas veces huevos de paloma inoculados y otras bujías L_1 tapadas, conteniendo cultivo de carbunco. El mejor argumento que invoca es que los animales perecen en plazos de seis a cincuenta y un días, cuyos mayores períodos no hablan en pro de una inoculación dérmica inherente a la operación.

En el año 1925, RIVERS y TILLET inyectaron al conejo suero normal o caldo de cultivo esterilizado por vía intracutánea uno o dos días antes de inocularle un estreptococo virulento, y obtuvieron un estado de relativa protección muy análogo, aun cuando de menor grado, al que se observa empleando un antisuero específico. En cambio, MALLORY y MARBLE (*Jour. Exp. Medicine*, 1925) encontraron que el caldo que infiltre simplemente la piel de los conejos crea resistencia para el estafilococo y el estreptococo y en un grado parecido al que provocan los filtrados de los mismos gérmenes, si bien estos últimos parecen de efectos más marcados.

Comprobaron AMOSS y BLISS, en 1927, que la piel afectada por un acceso de erisipela mostraba resistencia para una inoculación ulterior tanto más acentuadamente cuanto más se reiteraran las inoculaciones; y cuantas más inyecciones se hacían se extendía más el área inmune, asociándose en las máximas diseminaciones con la presencia de anticuerpos circulantes. Sin embargo, la resistencia dérmica subsiguiente a la inoculación de estreptococo erisipelatoso se hacía extensiva a otra raza de estreptococos hemolítico y, aun cuando en menor grado, también al estafilococo.

FREEDLANDER y TOOMEY, recientemente, han estudiado la inmunidad local paraespecífica del caldo de cultivo estéril, respecto del estafilococo dorado y han observado que la aplicación a la pared abdominal del cobayo, durante cuarenta y

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ocho horas, de compresas impregnadas del producto de referencia, origina edema, exudado, con polinucleares y mononucleares y proliferación de los histiocitos. La inyección de estafilococo en la pared del cuerpo del cavia produce efectos algo diferentes en los animales testigos y en los tratados por las compresas. En éstos hay una proliferación histiocítica más acentuada, y se opera una reacción polinucleósica cuyos elementos tienen poca propensión degenerativa. En los primeros hay edema más considerable, la lesión se localiza menos y es más grave y destructiva; los histiocitos tienen una proliferación menor y los granulocitos presentan mayor tendencia degenerativa.

Finalmente, en el año 1928, HACH y MELYNK inyectaron, intradérmicamente, al conejo, filtrados de cultivos de estafilococo dorado, mediante numerosas administraciones, evitando, en efecto, con motivo de una inyección intravenosa de estafilococo virulento, que el germen se acumulara rápidamente en la piel, pero sin conseguir inmunidad general: los animales morían con los signos privativos de la infección específica.

Hay que distinguir entre la posibilidad de crear un estado de inmunidad en el lugar de aplicación del antígeno y la aseveración de que la inmunidad general sea una consecuencia de la inmunidad local; como hay que separar cuidadosamente el concepto de que en varias infecciones hay una relación directa entre la proporción de anticuerpos circulantes demostrables y de inmunidad y la negación de la eficiencia de los anticuerpos en la inmunidad. La teoría de BESREDKA tiene a su favor buen número de hechos, pero se han esgrimido en contra observaciones de considerable importancia. No puede aseverarse que exista una inmunidad celular pura ajena al medio ambiente histológico y ajena en absoluto a los anticuerpos. Estos no siempre pueden demostrarse, aun cuando existan.

Son indiscutibles las apetencias de ciertos gérmenes para ciertos tejidos, pero tampoco faltan experiencias que quiten valor a algunos de los hechos de la teoría de BESREDKA respecto de este punto. La receptibilidad de la vía intracutánea para el carbunco no sería mayor que la que muestra el tejido subcutáneo o la vía muscular, según BASSET, siendo posible la inoculación intraperitoneal (MÜLLER, BURKE y BARNES).

La inmunidad de un tejido, incluso compuesto, como la piel, no se logra siempre en un todo. Operando con el estreptococo, en el conejo, se observan zonas receptibles, y reiterando las inoculaciones de erisipela experimental, las zonas aumentan; pero con esta extensión de la inmunidad dérmica surgen los anticuerpos circulantes (AMOSS y BLISS). Pero, además, surge en seguida la posibilidad de admitir anticuerpos no demostrables, como ocurre con los que se fijan localmente en los órganos de fibra lisa y que se demuestran por la acción contráctil provocada por el antígeno.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Hay hechos que niegan la relación estrecha entre la pretendida inmunidad local y la inmunidad general, puesto que la defensa de la piel, sólidamente establecida para el estafilococo, no evita la muerte por septicemia estafilocócica inoculando por vía venosa el germen específico (HACH y MELYNK).

La especificidad terapéutica de los remedios que supone la concepción de BESREDKA no siempre es un hecho positivo. Aparte de los trabajos experimentales que demuestran la acción protectora para el peritoneo de los caldos no sembrados respecto del estreptococo y del vibrión colérico, están las experiencias que prueban un efecto defensivo inespecífico para la piel del aceite de mostaza respecto del estreptococo erisipelatoso, del caldo y del suero normal para el mismo germen; las reacciones histológicas inespecíficas defensivas provocadas en la piel del cobaya por las compresas de caldo común, durante cuarenta y ocho horas, y sobre todo, el efecto del mismo orden logrado para el estafilococo por la inmunización dérmica contra el estreptococo.

Al lado de todas estas observaciones están los trabajos de BESREDKA y de los autores que siguen fielmente adictos a sus doctrinas (URBAIN, BALTEANO, PLOTZ, etc.), observaciones de numerosos clínicos franceses y de otros países recogidas en la obra de BESREDKA, etc., y aun dentro de los trabajos citados y que se muestran adversos, cercenando la generalización, hay positivas realidades, como son la resistencia dérmica provocada por las erisipelas experimentales en el conejo, la acción más acentuada específicamente de las sustancias que protegen *in loco* también de un modo inespecífico y los resultados experimentales y clínicos de los antivirus, ciertamente halagüeños.

Inmunización por la vía percutánea.—La importancia de la piel en la inmunización tiene ejemplos acreditativos a su favor. La piel puede funcionar a este respecto como absorbente o, mejor dicho, como simple vía de penetración del antígeno y como fijadora de éste, a modo de receptora sesil, susceptible con su inmunidad de proteger al organismo; en el primer caso habría formación de anticuerpos en la economía, en el segundo, no. Este último caso sería el de la inmunidad local, según BESREDKA. Pero este esquema no puede aceptarse sin otras bases experimentales más sólidas que las que hasta ahora se tienen.

En el año 1908, WOLFF-EISNER recomendó la inmunización antituberculosa por la piel. Han empleado también la piel con este objeto PETRUSCHKY, SPENGLER, PONNDORF, MORO, ZINN, KATZ, etc.; unos, aplicando bacilos (PETRU-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SCHKY y SPENGLER); otros, tuberculina (WOLFF-EISNER, KATZ, ZINN, etc.); otros, haciendo escarificación para aplicar la tuberculina (PONNDORF), y otros, finalmente, por inyección intracutánea (SAHLI, WOLF-EISNER). La tuberculina administrada por la piel actuaría sobre los focos tuberculosos y originaría anticuerpos.

BÖHME (1926) empleó bacilos diftéricos vivos para la vacunación antidiftérica inoculados dérmicamente por escarificación, como se hace en la vacunación jenneriana. Obtuvo resultados interesantes.

LOEWENSTEIN, fundándose en la sólida inmunidad que confieren aquellos procesos infecciosos que, como la viruela, el tifus exantemático y el sarampión, afectan a la piel en gran extensión, ha intentado la vía percutánea para realizar la inmunización contra otros procesos. Así lo ha llevado a cabo para la difteria mediante una anatoxina proveniente de un cultivo líquido, no filtrado, de bacilo diftérico, debidamente concentrado. Esta pomada, aplicada sobre la piel, con arreglo a ciertas normas, conferiría una sólida inmunidad antitóxica y antimicrobiana. También ha recomendado esta vía de inmunización para la profilaxis de la escarlatina.

En 1931 el mismo autor dió a conocer las primicias de sus ensayos de inmunización antitífica en los perros por medio de una pomada portadora de bacilos de EBERTH, que se aplicaba sobre la piel rasurada. En estos trabajos fueron positivos los resultados en cuanto a la producción de aglutininas.

Lo mismo logró VON MÜLLER en sujetos humanos y, recientemente, FANJUL (*An. Med. Int.*, 1933) en el conejo y el cobayo. Este último autor ha empleado bacilos tíficos muertos por el formaldehido y en una suspensión glicerinada conteniendo 15 billones de gérmenes por centímetro cúbico. La piel de los animales fué preparada por rasuramiento, raspado superficialmente realizado con papel de lija y frotación con éter o bencina. La aplicación del antígeno se hacía gota a gota, hasta consumir 3 c. c., friccionando manualmente durante uno a dos minutos; operación que se repetía hasta tres veces con intervalos de varios días. A los quince días y al mes y medio de la última aplicación se practicaron las pruebas aglutinantes con los siguientes resultados:

ANIMALES	Primera vacunación	Segunda vacunación	Tercera vacunación	RESULTADO DE LA AGLUTINACIÓN FRENTE AL BACILO TÍFICO			
				Fecha	Título	Fecha	Título
Conejo n.º 290..	16/VI	24/VI	1/VII	13/VII	1:2000	23/VIII	1:2500
» n.º 136..	—	—	—	—	1:2000	—	1:2500
» n.º 2..	—	—	—	—	1:1000	—	1:2000
» n.º 365..	—	—	—	—	1:2500	—	1:3000
Cobayo n.º 598..	—	—	—	—	1:200	—	1:200
» n.º 6..	—	—	—	—	1:100	—	1:150
» n.º 386..	—	—	—	—	1:100	—	1:200
» n.º 295..	—	—	—	—	1:100	—	1:150

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Las experiencias llevadas a cabo por el mismo autor con el bacilo vírgula y con bacilos disentéricos dieron resultados negativos en el sentido de la producción de aglutininas.

Todos estos hallazgos tienen mucho interés. Abren nuevos cauces a la investigación y suscitan la esperanza de conseguir procedimientos inmunizantes más innocuos y hacederos que los actuales, pero todavía no es lícito generalizar algunos de ellos sin una experiencia clínica extensa. Por lo que afecta a la inmunización antidiftérica, los trabajos de MEGÍAS y MORENO DE VEGA no han confirmado todos los extremos aseverados por LOEWENSTEIN.

Inmunización por la vía oral.—PASTEUR (1880) triunfó en este sentido con la pasteurela del cólera aviar. EHRLICH, en 1891, consiguió la defensa por vía oral contra los venenos *abrina* y *ricina*, y demostró la importancia de la administración *per* os de anticuerpos en los animales jóvenes. LOEFFLER pudo apreciar algún resultado práctico del mismo orden estudiando el tifus del ratón. A esta clase de ensayos corresponden los intentos de inmunización antitífica en el chimpancé, mediante ingestión de cultivos muertos (METCHNIKOFF y BESREDKA, 1911); los de WOLF, YOSHIDA, BRÜCKNER, LEVI, KUTTSCHER, etc., recayentes en los conejos de Indias, algunos seguidos de resultados alentadores.

En 1911 COURMONT y ROCHAIS obtuvieron resultados positivos en el conejo respecto al bacilo tífico por vía entérica, y por aquella fecha y con posterioridad han aparecido aportaciones análogas que, en realidad, no se difundieron hasta la contribución de la escuela de BESREDKA.

Ya en 1905 WASSERMANN y CITRON habían ideado la aplicación del antígeno sobre las células para provocar la formación de anticuerpos sesiles, por así decirlo; sus aspiraciones se vieron seguidas de éxito; pero las investigaciones hechas en Alemania antes de la guerra—y que antes citamos—(LOEFFLER, MEINICKE, WOLF, etc.) no adquirieron resonancia, siquiera fueran alentadoras, porque estaba muy arraigada la idea de la necesidad de los anticuerpos como condición indispensable para que se instalara la inmunidad, y porque los resultados experimentales eran inconstantes. Además, los trabajos de MAC CLINTOK, CHARLES y KING (1909) habían hecho ver que las secreciones digestivas hacían ineficaces toxinas y antitoxinas, acción que quedada sin efecto si se administraba previamente a los animales bicarbonato sódico, opio o salol disuelto en cloroformo. RIBBERT, DENYS, LE PLAY, REPUI, TEDESCHI, CHARRIN y CASSIN, demostraron la acción deletérea para los microbios de los fermentos y células digestivas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Por estas causas, la vacunoterapia entérica no adquirió la importancia de que después se rodeó.

En Alemania, después de la guerra, se reanudaron las experiencias de inmunización por vía entérica, fundándose en los estudios del *hidrotropismo* de NEUBERG. Siguiendo estas ideas, DIETRICH, en 1922, comprobó la exaltación de la permeabilidad intestinal para las toxinas diftérica y tetánica por la bilis, así como las sales de los ácidos biliares y el benzoato de sosa.

BESREDKA buscó, por su parte, también, un medio de hacer la mucosa intestinal receptible para los gérmenes administrados. Lo encontró en la bilis. Todo esto permitía solventar la dificultad que suponía la barrera intestinal, puesto que se demostraba en el laboratorio y en la clínica que la inmunización *per os* era posible.

Inmunización por inhalación.—La absorción a nivel de los alvéolos pulmonares, que representan una superficie como 250 veces la del cuerpo, puede dar buenos resultados experimentales. Precisa una pulverización finísima. Las partículas de cierto calibre son detenidas por las vías respiratorias superiores, y sólo las de un calibre de dos micras llegan a la superficie alveolar. SILBERSCHMIDT (*Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1934) ha sometido a los cobayos, con el nebulizador de VAST y en cajas de 64 litros de capacidad, a la inhalación de anatoxina y antitoxina diftéricas y tetánicas (dos, tres o cuatro horas por día), obteniendo la inmunización activa positivamente para la difteria en once a trece días mediante cinco inhalaciones, y la inmunidad pasiva con tres sesiones. Con el tétanos, los resultados fueron menos halagüeños.

En trabajos posteriores, el mismo autor (1934) ha comprobado los efectos nocivos de las toxinas diftérica y tetánica y la sensibilidad sérica suscitada por esta vía; mostrándose los animales con el cuadro del choque anafiláctico, cuando ulteriormente se les inyectaba el suero por vía venosa.

Sueroterapia local.—Entre la sueroterapia local y la vacunoterapia local hay, según BESREDKA, identidad de fondo. La parte genuinamente inmunógena de los microbios, aquella parte ajena a la provocación de los anticuerpos, la que constituye el elemento primordial que se ha de fijar a la célula receptiva, haciéndola refractaria, es la misma en el producto vacunante que existe en el caldo-vacuna (antivirus) que en ciertos sueros cuya acción *in situ* parece suficientemente manifiesta, y, por consiguiente, la parte que el suero contiene, constituída por aglutininas, precipitinas y sensibilizatrices, representa los anticuerpos suscitados por el estroma microbiano y sería ajena

Instituto San Isidro de Madrid 2009

al efecto básico del suero (1). Toda esta doctrina lleva implícita una buena suma de fenómenos sugestivos, que se aviene muy bien con algunos hechos (2).

Estudiando el poder preventivo del suero anticarbuncoso en el laboratorio, ha demostrado MATZUMOTO que la inyección al conejo de 2-3 c. c. de suero por vía venosa no preserva para una inoculación mortal y, en cambio, triunfa en la acción preventiva una dosis de suero cuatro a seis veces menor que se administre bajo la piel. En este caso se confirma el dermotropismo tan insistentemente invocado por BESREDKA en la enfermedad que nos ocupa.

El suero antimeningocócico es exclusivamente activo administrado en el lugar de la infección, es decir, mediante inyección subaracnoidea, y otro tanto acontece en las artritis de igual naturaleza y en las complicaciones oculares acaecidas en el curso de las infecciones a meningococos; obra eficazmente sólo cuando se inyecta en el interior de la articulación o en el interior del órgano de la visión.

En la iridociclitis gonocócica experimental del conejo de Indias, es eficaz el suero específico inyectado en la cámara anterior del ojo, y por lo que afecta a la clínica su utilidad, dentro de ser discutida, parece ser más ostensible, obrando de un modo local en las rectitis, vulgovaginitis y oftalmías.

En las estreptococias localizadas, cuya más típica representación la constituye la erisipela, el suero antiestreptocócico, empleado en compresas y en inyecciones intradérmicas circundando la lesión, se muestra más eficaz que inyectado con arreglo a la técnica usual.

Estos y otros hechos referentes a otros sueros (antidisentérico, suero de LECLAINCHE y VALLÉE, antivacunal) afectan a los sueros predominantemente antimicrobianos. Hay una experiencia de BESREDKA, de indiscutible interés científico, respecto a un suero tan genuinamente antitóxico como el antitetánico, al que recurrió el autor en sus experiencias en colaboración con NAKAGAWA, en atención al carácter especial de esta infección, que se inicia con espasticidad a nivel de la región inoculada con la toxina. El resumen de sus trabajos en éste: los apósitos de suero preservan al animal contra una inyección subcutánea de toxina, practicada en la misma región donde se aplicó el apósito, y esta acción es además específica y se acusa con más vigor si la región donde ha de actuar el suero se injuria mecánicamente, o sea cuanto más al desnudo se deje la célula nerviosa.

Biofilaxia y filaxia.—BIOFILAXIA.—Con la palabra *biofilaxia*, TZANCK, en armonía con el criterio de su maestro DARIER, comprende la acción defensiva del organismo, debida a su potencial de vitalidad, y en la que no intervienen mecanismos específicos, sino procesos generales dependientes de la nutrición misma del sujeto. La biofilaxia de TZANCK es, por tanto, ajena a la inmunidad, aun cuando se sume a ella. La define su autor diciendo que es *el conjunto de mecanismos defensivos no específicos que el organismo pone en juego para asegurar su curación.*

La autohemoterapia, por ejemplo, constituiría un procedimiento terapéutico típicamente biofiláctico, como lo son los remedios proteinoterápicos y suscitadores de choques, la reflejoterapia y la misma homeoterapia.

La biofilaxia pone en juego, por tanto, mecanismos generales: fagocitosis, choque e incluso la misma alexina.

---

(1) BESREDKA: *Inmunissation locale et pansements spécifiques.* Masson, 1925.
(2) BESREDKA: "Sueroterapia local" *(Revista del Instituto Llorente,* junio 1930.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

FILAXIA.—BILLARD entendía por *filaxia* (1) la protección contra ciertas sustancias ejercida por otras, a veces también de naturaleza nociva. Por ejemplo: los cobayos, inyectados con dosis de esparteína capaces de producirles el estado de *mal esparteínico*, resisten a la acción de cinco y más mínimas mortales de veneno de víbora. El agua de LA BOURBOULE, inyectada intraperitonealmente al cobayo, le protege contra varias dosis mortales de toxina tetánica. Los cobayos inmunizados contra la toxina tetánica soportan dosis de toxina diftérica que son mortales para los animales testigos, así como a cuatro dosis mortales de veneno de víbora.

El cloroformo tiene también acción filáctica para la toxina tetánica en el terreno clínico. Experimentalmente, no obstante, los resultados no han sido concluyentes, acaso porque la toxina obra con lentitud y el cloroformo de un modo efímero.

El gardenal se muestra filáctico para la toxina tetánica y para el veneno de víperidos.

La filaxia se ejercería, en las observaciones que dieron lugar a su concepción, frente a sustancias neurotrópicas y por sustancias neurotrópicas, también, cuya acción sea de mayor intesidad que aquélla, es decir, que tengan una avidez neurotrópica más definida o, cuando menos, que obren con prelación a la sustancia contra la que se trate de defender al organismo. En el citado mecanismo jugarían los lipoides un papel primordial, en virtud de la mayor o menor afinidad de estos complejos químicos para los cuerpos diputados como filactizantes. En cambio, los anticuerpos no intervendrían para nada en el genuino mecanismo filáctico.

La filaxia de BILLARD ha nacido de un hecho empírico. Se había observado que los corderos que ingerían con exceso flores de retama, presentaban una marcha vacilante, y que durante este estado se mostraban refractarios para el veneno de las víboras.

Todo lo que se ha estudiado respecto a este grupo de hechos no permite, sin embargo, pronunciarse aún en ningún sentido sin un estudio más extenso y profundo (2).

---

(1) Voz derivada del griego, que significa *protección*.

(2) Véase un resumen de los trabajos de BILLARD en *Rev. del Inst. Llor.*, num. 43. septiembre, 1934.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO IV

ANAFILAXIA, ALERGIA, ATOPIA, ANERGIA Y ANALERGIA

ANAFILAXIA.—Observaciones que han conducido al concepto de anafilaxia.—Choque anafiláctico en el cobayo.—Choque anafiláctico en el conejo.—Choque anafiláctico en el perro.—Choque anafiláctico en otros animales.—Choque anafiláctico en el hombre.—Signos comunes a los choques anafilácticos en las distintas especies animales.—Modalidades de la anafilaxia.—Sustancias anafilactizantes.—Circunstancias en que se producen los choques anafilácticos.—Desensibilización o vacunación antianafiláctica.—Incubación del estado anafiláctico.—Duración de los efectos de la vacunación antianafiláctica.—Teorías propuestas para explicar la génesis de la anafilaxia.—Teoría de RICHET. *Teoría de* FRIEDBERGER.—*Teoría de* DOERR.—*Teoría de* VON PIRQUET *y* SCHICK *y de* NICOLLE.—*Teoría fundada en el esquema de* EHRLICH.—*Teoría de* VAUHGAN *y* WHEELER.—*Otras teorías sobre la génesis proteolítica.—Teoría de* BESREDKA.—*Teorías floculantes.—Teoría de* AUER *y* LEWIS.—*Teoría de* KRAUS *y* BIELD.—WIDAL *y su escuela.—Teoría de* BILLARD.—*Choque anafilactoide.—Teoría celular.—Concepto de* METALNIKOV *sobre la anafilaxia.—Anafilaxia y sistema retículo-endotelial.—Anafilaxia bacteriana. Alergia.—Concepción de* PIRQUET.—*Fenómeno de* KOCH.—*Transcendencia clínica de la alergia.—Acepciones modernas del término "alergia".—La atopía. — Alergias hemorrágicas. — Fenómeno de* SANARELLI. — *Fenómeno de* SCHWARTZMAN.—*Anergia y analergia.—Biotropismo.*

Observaciones que han conducido al concepto de la anafilaxia.—En el año 1839, el fisiólogo MAGENDIE observó que los conejos inyectados con albúmina de huevo eran incapaces, pasados algunos días, de soportar una nueva inyección de la misma sustancia. LANDOIS y HAYEM (1885-1890) vieron que la inyección intravenosa, al perro, de sangre de buey, se podía hacer impunemente; pero que pasado un cierto número de días, la repetición de la experiencia determinaba en el receptor un cuadro patológico súbito, que, por lo general, terminaba por la muerte. FLEXNER (1894) observó lo mismo operando con suero de perro y utilizando como animal receptor el conejo. PFEIFFER, hacia la misma época tuvo ocasión de compro-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

bar hechos análogos con las reinoculaciones del bacilo vírgula, y cuatro años antes, KOCH hizo un estudio acerca de esta clase de sensibilización producida por la tuberculina en los sujetos tuberculosos, y BEHRING, y más tarde KNOR y KITASATO, apreciaron una acción mortal de la toxina diftérica a dosis mucho menores que la M. L. D. que se ejercía cuando dichas dosis subletales se inyectaban a los cobayos inyectados con anterioridad con el mismo veneno.

ARLOING y COURMONT (1891) también tuvieron ocasión de comprobar que las inyecciones repetidas de suero de asno eran cada vez de efectos más nocivos para el hombre, y el mismo proceso de hipersensibilidad notaron, en 1898, RICHET y HERICOURT, respecto del suero de anguila inyectado al perro.

COURMONT, con motivo de inyectar a los cobayos líquido pleurítico de etiología tuberculosa y en cantidades muy pequeñas y mediante reiteradas inoculaciones, observó que los animales morían cuando habían recibido cantidades muy inferiores al volumen que, corrientemente, hubieran soportado de una vez sin alteración ostensible.

Finalmente, en 1902, RICHET y PORTIER operaron con extractos glicéricos de tentáculos de las anémonas de mar (actinias) e inyectaron al perro una pequeña cantidad del extracto (actinocongestiva), sin que se produjera alteración alguna en el animal; pero repetida la inyección a los veintidós días, se produjo de súbito una crisis violenta, caracterizada por fenómenos respiratorios (polipnea y respiración superficial, insensibilidad, vómitos sanguinolentos, expulsión de heces con sangre y muerte). Este cuadro, debido a un estado especial que crea la primera inyección y provocado por la segunda inyección, fué denominado por dichos autores *anafilaxia* (voz derivada de dos palabras griegas y que significa contra-proteger. Este vocablo ha sido muy discutido).

En al año 1903 ARTHUS describió una reacción anormal que se producía en el conejo por las inyecciones subcutáneas reiteradas de suero equino. Las primeras inyecciones no eran seguidas de signos anormales; pero, sucesivamente, cada nueva inyección producía una protesta local más viva y más persistente: edema, afectándose los ganglios correspondientes a la región, induración e incluso necrosis, Y esto tanto si se repetían las inyecciones en el mismo lugar como si se practicaban en sitios de la piel alejados de las primeras inyecciones. Esto constituye *el fenómeno de* ARTHUS, que en su forma más definida sería privativo del conejo. Según los trabajos de NICOLLE, no

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se verificaría en el cobayo (1907), y según OPIE, tampoco tendría lugar en el perro (1924).

TEOBALDO SMITH, en fecha coincidente con la de los trabajos de ARTHUS, observó la acción mortal que se producía en los cobayos por las inyecciones de mezclas de toxina y antitoxina diftéricas, con ciertos períodos de intervalo (más de doce días), verificándose el efecto pernicioso desencadenante incluso con la inyección de suero. En 1904 dió cuenta SMITH a EHRLICH de estos trabajos, que fueron confirmados con esmero por R. OTTO (1905), quien precisó el papel esencial que el suero desempeñaba en el efecto descrito, y determinó el plazo de diez días para la producción del estado de hipersensibilidad, así como la innocuidad de la administración de dosis elevadas de suero, si se inyectaban con intervalos reducidos. ROSENAU y ANDERSON (1906-1907), independientemente, se ocuparon en el estudio del mismo fenómeno. De sus estudios se pudieron deducir varios hechos, a saber: 1.º Especificidad, puesto que los cobayos inyectados con suero de caballo, no reaccionaban o lo hacían muy débilmente con sueros de otros animales (gato, perro, conejo, carnero, hombre, etc.), ni con otras albúminas, ya fueran animales o ya vegetales; 2.º Producción de la sensibilización por dosis muy pequeñas de suero (incluso por una millonésima de centímetro cúbico); 3.º Necesidad de una dosis mayor para que se verifique el cuadro de la inyección desencadenante (de una centésima a una décima de centímetro cúbico); 4.º Necesidad de un intervalo de diez a doce días entre la inyección sensibilizante y la desencadenante; 5.º Mantenimiento del estado de sensibilización, cuando menos, durante varios meses, y 6.º Mayor eficiencia de la vía venosa.

Choque anafiláctico en el cobayo. — El cobayo sensibilizado por una inyección de una albúmina cualquiera extraña a su organismo, bien sea de origen animal o vegetal (suero, albúmina de huevo, etc.), si pasados doce, quince o más días de dicha inyección recibe por vía venosa o intracardíaca una inyección desencadenante de la misma sustancia, apenas ha recibido ésta, se muestra muy inquieto, se rasca el hocico, se le erizan los pelos, gira sobre sí mismo, se contrae convulsivamente (contracciones clónicas y tónicas), sufre parálisis de los miembros posteriores, cae sobre un lado, emite orina y heces, vomita, y la respiración, en un principio acelerada, se debilita y acaba por cesar, muriendo el animal por asfixia dentro de un plazo mínimo de un minuto y máximo de un cuarto de hora. Una vez que se ha paralizado todo movimiento respiratorio, el corazón todavía continúa contrayéndose durante algún tiempo (diferencia con el choque anafiláctico en el conejo). La autopsia de estos animales así muertos revela persistencia de las contracciones peristálticas del intestino, intensa congestión visceral, especialmente del intestino y del estómago y sufusiones sanguíneas en los parénquimas, serosas, mucosas y cavidades orgánicas, especialmente bajo el diafragma. GAY y SOUTHARD (1908) fueron

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de los primeros en describir los hallazgos de autopsia en los cadáveres de cobayas anafilactizados, y AUER y LEWIS (*Jour. Exp. Med.*, 1910) puntualizaron más aún, describiendo, además, la distensión pulmonar que se presenta y que no se debe a enfisema, sino a la contracción de los bronquiolos que aprisionan el aire inspirado en los alvéolos y por este mecanismo (sofocación) se operaría la muerte. La contractura de los bronquiolos, según AUER y LEWIS, sería de origen muscular o neuromuscular, pues no se evitaría ni por el curare ni por la sección del neumogástrico.

Choque anafiláctico en el conejo.—El conejo no es de tan fácil sensibilización como el cobayo, pero empleando una cantidad suficiente de antígeno por vía venosa se produce el choque con algunas diferencias respecto de este animal. La excitación no es ni tan marcada ni tan prolongada. El animal cae sobre un lado, tiene convulsiones de los miembros y expulsa orina y heces. El corazón deja de latir y los movimientos respiratorios se verifican todavía durante algún tiempo (diferencia con el choque anafiláctico en el cobayo). En la autopsia no se observa la dilatación pulmonar que presenta el cobayo; en cambio, presenta el conejo una gran dilatación del corazón derecho, asociada, según COCA (1919), a dificultad para la circulación pulmonar, como se demuestra por la presión requerida para hacer progresar los líquidos por la pulmonar hacia el corazón izquierdo. El mecanismo de la muerte en el choque anafiláctico del conejo, según COCA, sería espasmo de las ramas de la pulmonar seguido de dilatación del corazón derecho y parálisis cardíaca.

Choque anafiláctico en el perro.—RICHET describió el síndrome anafiláctico en el perro en los siguientes términos:

"Se puede distinguir la anafilaxia leve y la anafilaxia grave, aun cuando todas las transiciones se observen entre las formas más leves apenas apreciables y las formas más graves que matan en algunos minutos.

"En las formas más leves los síntomas son solamente: el prurito, aceleración de los movimientos respiratorios, descenso de la tensión arterial, aumento de frecuencia de los latidos del corazón, diarrea y tenesmo rectal.

"Desde luego, algunos síntomas pueden faltar. El prurito no se observa sino en los casos de anafilaxia atenuada, pues en el momento que el sistema nervioso está profundamente atacado, ya no hay prurito Para observar el prurito es necesario desatar al perro y dejarlo en libertad; entonces se le ve primeramente resoplar, sacudir la cabeza a intervalos, como si tuviera en las orejas algún objeto incómodo; después se rasca la cabeza y los flancos varias veces, algunas con frenesí; también otras se frota el hocico contra el suelo y se restriega en la tierra.

"Un fenómeno más corriente que el prurito es la aceleración de la respiración, que, sin llegar a la asfixia ni a la disnea, como en las formas graves, demuestra siempre, por cambios en el ritmo y en la amplitud, que el veneno ha producido su acción en el sistema bulbar.

"Al mismo tiempo, la tensión arterial baja mucho (más o menos según la intensidad general de la reacción anafiláctica). También se observa, al mismo tiempo, congestión intestinal.

"Todos estos síntomas desaparecen pronto en el caso de la anafilaxia leve; pero si la anafilaxia es grave toman un aspecto completamente diferente.

"En primer lugar no existe prurito. El primer efecto es el vómito, síntoma de tal manera rápido que en gran número de casos sobreviene al cabo de diez segundos después de haberle inyectado una pequeña dosis. El vómito es tan característico que lo he tomado como criterio (es más fácil de evidenciar que el descenso de la tensión).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

"Puede decirse que nunca falta, salvo en algunos casos muy raros de anafilaxia extraordinariamente intensa. Entonces, el animal cae en estado tal de postración que no tiene fuerza para vomitar.

"Los vómitos son espumosos, con mezcla de bilis; algunas veces son fecaloideos; otras, en los casos muy graves, mezclados con sangre, pues existe desde el principio una congestión gastrointestinal intensa.

"Casi inmediatamente después, estando el animal desatado, es atacado de tenesmo rectal, con diarrea líquida, mezclada con sangre. Algunas veces se observa expulsión de sangre, casi pura, por el recto. Al mismo tiempo surgen cólicos violentos.

"Pero, frecuentemente, la presencia de los fenómenos nerviosos es tan repentina y violenta, que los cólicos y la diarrea no llegan a aparecer. Inmediatamente sobreviene la ataxia; el animal vacila como si estuviera ebrio; tiene paraplejía, arrastra el tren posterior, no vuelve a levantar los dedos de las patas de delante (tal como hacen los animales cuyas circunvoluciones rolándicas han sido destruídas); la pupila se dilata; los ojos se tornan de aspecto de ferocidad y después de algunos gritos de lamento el animal cae al suelo; orina y defeca, agotado, insensible, no reaccionando más a las excitaciones dolorosas incluso las más intensas, con ceguera absoluta. La respiración es acelerada, disneica; la tensión arterial es muy baja (apenas 4 a 5 centímetros). El corazón precipita sus palpitaciones, que son débiles, tan débiles a veces, que se hacen incontables.

"Las materias fecales líquidas, diarreicas, sanguinolentas, se derraman por el recto sin que el animal parezca apercibirse. La respiración se hace tan difícil que se piensa en la asfixia. Pronto el estado general se hace tan grave que se cree en una muerte inminente. En realidad es muy rara la muerte de los perros antes de las dos horas.

"Sucede con frecuencia que si la segunda dosis inyectada no ha sido demasiado fuerte, el perro se repone rápidamente. Al cabo de veinte o cuarenta minutos, rara vez antes, se levanta, anda, da algunos pasos titubeando un poco, vuelve a tener consciencia y sensibilidad y aun teniendo diarrea y tenesmo rectal parece restablecido.

"Pero en algunos casos el animal no puede volverse a levantar y muere al cabo de tres, cuatro, cinco, seis horas (casi nunca al cabo de una hora o dos) sin haber podido volver a levantarse del lado que se desploma, con una diarrea hemorrágica intensa.

"En casos muy excepcionales existen contracciones y convulsiones.

"Cuando el perro ha podido volverse a levantar después del choque anafiláctico y mal o bien tornar a su sitio, acaba por morir durante la noche, a causa del progreso de la hemorragia intestinal y por el desfallecimiento general de su sistema nervioso."

Como han indicado DEAN y WEBB (1924), es casi constante que el cuadro se presente en dos estados: *a)* Síntomas agudos, y *b)* Algunos signos de restablecimiento. Este segundo estado se sucede pronto, en los casos graves por las manifestaciones de colapso.

En la descripción de RICHET, que es insuperable, ya se hace constar la depresión circulatoria, sobre la que han insistido BIEDL y KRAUS *(Wien. Klin. Wschr.,* 1909), y ulteriormente PEARCE y EISENBREY *(Jour. Inf. Diseases,* 1910), desprendiéndose de los

Instituto San Isidro de Madrid 2009

trabajos de DALE y sus coloboradores (1920), que la dilatación capilar es el fenómeno esencial del cuadro anafiláctico en el perro, pues el signo objetivo de la estancación sanguínea en los tejidos es muy manifiesto. De modo que la hipotensión tendría este mecanismo, sin intervención del sistema nervioso central ni de parálisis cardíaca (PEARCE y EISENBREY, 1910; DALE, 1920).

Cuando se abre el abdomen de un perro muerto por el choque anafiláctico se observa congestión visceral y sufusiones hemorrágicas en parénquimas, mucosas y serosas. El hígado, especialmente, está enormemente distendido y congestionado. El signo se acusa tan destacadamente que incitó a pensar a los investigadores que fuera causa eficiente del choque, y los trabajos de MANVARING (1910), corroborados *in extenso* por VOEGTLIN y BERNHEIM (1911) y DENECKE (1914), comprobaron que la exclusión del hígado por medio de ligaduras inhibe el choque agudo; experimento basado en la observación anterior de la falta de choque cuando se ligan los vasos abdominales. Intervendría, para operarse la repleción hepática, la contracción espasmódica de la muscular de las venas hepáticas.

Choque anafiláctico en otros animales.—En los bóvidos han observado fenómenos anafilácticos ALEXANDRESCO y CIUCA, a causa del tratamiento por suecros. En los choques de menor cuantía han podido apreciar manifestaciones de cólico, edema de las mucosas (nasal y vulvar) y del hocico, disminución de la secreción láctea y cianosis de las mamas, y, en los choques de gran consideración, un cuadro grave caracterizado por dificultad respiratoria, hipersecreción salival e indiferencia. La muerte puede sobrevenir en plazos, desde algunos minutos, después de la iniciación del síndrome hasta cerca de una hora. En la autopsia se encuentra, muy frecuentemente, edema pulmonar.

Los citados autores han descrito también los fenómenos anafilácticos en el caballo, en el que se aprecia una gran excitación nerviosa y urticaria de gran extensión y otras veces edema localizado, especialmente en la cabeza y el cuello.

En la rata, aun cuando puede observarse alguna manifestación anafiláctica en condiciones especiales de experimentación, como acreditan los trabajos de KELLAWAY (*Brit. J. Exper. Path*, 1930), la sensibilización se opera con grandes dificultades, acreditándose como un animal de gran resistencia a este respecto (experiencias de PARKER, SPAIN y GROVE, etc.).

Los monos se anafilactizan con dificultad. En el año 1920, ZINSSER (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*) expuso la imposibilidad de lograrla empleando el *rhesus*, mediante una inyección de suero de caballo, siendo precisas varias administraciones de la sustancia sensibilizante para conseguir con la inyección desencadenante algunos síntomas banales. FRIEDBERGER y HARTOCH (1909) comprobaron la posible sensibilización anafiláctica de las aves y GOODNER (1926) vió también signos anafilácticos, si bien no precisamente el choque definido, en ciertos animales de sangre fría (rana, entre otros).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Choque anafiláctico en el hombre.—Se tiene ocasión de observar cuando el antígeno de la inyección desencadenante penetra directamente, y en cierta proporción, en la corriente circulatoria, sin una previa preparación antianafiláctica de los enfermos posiblemente sensibilizados por inyecciones del mismo antígeno practicadas en plazos de diez o más días de anterioridad. También es susceptible de producirle la inyección subdural en los sujetos no preparados, así como las inyecciones subcutáneas o intramusculares—éstas con mayor probabilidad—, sobre todo si se tiene la desgracia de herir vasos que determinen un acarreo antigénico de alguna consideración a la corriente sanguínea.

En los casos ligeros perciben los enfermos cierta angustia, prurito, algún vómito y cierto movimiento diarreico, acompañado de dolores cólicos, palidez, etc. Si el choque es más considerable, la respiración se hace superficial, el sujeto se pone pálido, estuporoso, polipneico; las pupilas se le dilatan, se cubre de sudor y el pulso se hace hipotenso, pequeño y arrítmico, pudiendo, en casos excepcionales, terminar el cuadro de un modo funesto. Estos casos, que son excepcionales, deben declararse paladinamente, porque teniéndolo en cuenta, el clínico los podrá evitar, siempre, procediendo, sistemáticamente, con arreglo a los cánones de la sueroterapia, que es la fuente principal de estas posibles contingencias, empleando los procedimientos adecuados (véase capítulo VII).

Signos comunes a los choques anafilácticos en las distintas especies animales.—Corresponden, en parte, a los signos humorales que WIDAL y su escuela han descrito bajo la denominación de *crisis coloidoclásica:* leucopenia y disminución de la coagulabilidad sanguínea. Además se observa descenso de la temperatura y disminución de la proporción de complemento.

Objetivamente también es un fenómeno de universalidad en el cuadro del choque la dilatación vascular, que determina congestiones y extravasaciones sanguíneas e incremento de la actividad contráctil de la fibra lisa. Los fenómenos surgidos con motivo de la inyección desencadenante afectan, pues, al aparato circulatorio (hipotensión, muy acentuada en el perro, que engendra predominantemente la vasodilatación capilar, taquicardia, arritmia, hemorragias, extravasaciones, etc.); al aparato respiratorio (broncoespasmo, disnea, polipnea, edema pulmonar), singularizándose lo que depende de la contracción de la fibra lisa; al sistema nervioso: convulsiones, contracturas, prurito (de génesis circulatoria), y al equilibrio humoral: leucopenia, hipercoagulabilidad sanguínea, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Modalidades de la anafilaxia.—Se llama *anafilaxia activa* a la forma descrita, es decir, a la que se produce en un organismo inyectado con cierto antígeno, y se da el nombre de *pasiva* a la anafilaxia que se determina en un animal inyectado con el suero de otro previamente anafilactizado. R. OTTO *(Münch. med. Wschr.,* 1907) fué de los primeros en demostrar la existencia de la anafilaxia pasiva mediante experiencias que han sido confirmadas por numerosos investigadores, con singular constancia por lo que se refiere al cobayo.

No se consigue, no obstante, la sensibilización pasiva en el cobayo por el suero antineumocócico elaborado en el caballo aun siendo de alto poder precipitante (AVERY y TILLET, 1929). El pichón tampoco se anafilactiza pasivamente con suero de conejo, ni el cobayo con el suero del pollo (FREIEDBERGER y HARTOCH, 1909, y SCOTT, 1931).

También es un hecho positivo la transmisión del estado de sensibilidad del cobayo hembra al feto *(anafilaxia hereditaria)*.

El choque anafiláctico puede producirse en un animal inyectado con una mezcla de suero de otro animal sensibilizado y del antígeno correspondiente, mezcla que se hace tóxica, por tanto, *in vitro*. A esto se denomina, impropiamente, *anafilaxia in vitro*.

Anafilaxia *inversa* es la que se origina por inyectar a un organismo el suero proveniente de otro que está sensibilizado por el suero de aquél.

Este fenómeno parece ser que fueron los primeros en describirle TURRÓ y GONZÁLEZ (1912). Inyectaron a un conejo 10 c. c. de suero de cobayo. A los cinco cuenta y dos días sangraron al conejo, y con el producto de la sangre desfibrinada y filtrada por algodón inyectaron a cobayos unos 2,5 c. c. por la yugular, observando un choque fulminante. El suero no era tan activo como la sngre total.

Existe *antianafilaxia* cuando a un organismo sensibilizado para un antígeno se le inyecta una pequeñísima cantidad del mismo antígeno, protegiéndole contra una dosis mayor. Esto, que afecta a la desensibilización, será tratado con más detalle más adelante.

TZANCK es opuesto a este concepto y admite la antianafilaxia solamente como la evitación del acarreo de los antígenos al medio interno.

Sustancias anafilactizantes.—En general, una sustancia para anafilactizar, ha de poseer propiedades antigénicas. Antes se estableció que anafilactizaban las albúminas, y por lo común las sustancias de constitución proteica (sueros, toxinas animales y vegetales, bacterias, hematíes, hongos, albumosas, polipéptidos, etc.), siempre que la estructura de la molécula no alcanzara el grado de los aminoácidos. Las experiencias realizadas con posterioridad al

Instituto San Isidro de Madrid 2009

establecimiento de este clásico criterio han demostrado que todo esto no puede aceptarse de un modo absoluto. Así se ve que no son antigénicos ciertos cuerpos proteicos como las histonas, las protaminas, la gelatina y la hemoglobina.

La dificultad estriba en la determinación del factor anafiláctico dentro de la composición de cada proteína.

LANDSTEINER concede mucha importancia al tamaño de las moléculas proteicas en la génesis de la anafilaxia.

Parece necesario que en la molécula proteica exista una nutrida representación de aminoácidos, ya que no son anafilactizantes las proteínas dotadas de pocos aminoácidos, como las citadas histonas, protaminas y hemoglobina. En cambio no tendría significación la riqueza en diaminoácidos.

Por la ubicuidad de la histidina y de la arginina en las proteínas se les ha atribuído a estos cuerpos propiedades anafilactizantes. Un derivado de la histidina, por privación de anhídrido carbónico, la histamina, aislada por BARGER y DALE (1911) del cornezuelo de centeno, que se encuentra en algunos órganos y tejidos de los animales, sería responsable, en parte, en colaboración con la colina, de los efectos vasodilatadores de los extractos de órganos. Dicha histamina se ha probado experimentalmente que puede dar lugar a un choque asemejable al anafiláctico, con manifestaciones variables de unas especies animales a otras, como ocurre con el choque proteico, diferenciándose por algunas particularidades: ausencia del retardo de coagulación, menor plenitud hepática en el perro, etc.

La coagulación priva a las proteínas del poder anafilactizante, así como el calor, si provoca la coagulación. Si no se opera la coagulación (actuación del calor sobre los cuerpos secos o sobre sustancias proteicas diluídas), las propiedades anafilactizantes se conservan íntegras.

Las sustancias lipoides no anafilactizan *per se*.

Los polisacáridos tampoco anafilactizan *per se*, pero son desencadenantes en cuanto actúan como haptenos.

AVERY y TILLET (1929) han probado que los haptenos polisacáridos neumocócicos no sensibilizan al cobayo, pero obran como desencadenantes respecto del choque anafiláctico, inyectados al mismo animal, pasivamente sensibilizado por un antisuero neumocócico precipitante preparado en el conejo. Y los mismos resultados se han obtenido con haptenos separados del bacilo de KOCH (ENDERS, 1929) neumobacilo y bac. aerógenes (TOMESIK y KUROTCHKIN, 1928), estreptococo hemolítico (LANCEFIELD, 1928), etc. Son, asimismo, del mayor interés las experiencias del TILLET, AVERY y GOETEL (1929), realizadas mediante compuestos de globulina y albúmina de huevo, respectivamente, conjugadas con p. aminophe-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nolglucósido y p. aminophenol-galactósido. Inyectados a los conejos el galactósido-albúmina y el galactósido-globulina, los cobayos sensibilizados con suero de conejo anti-glucósido-globulina, presentaban el choque cuando se les inyectaba glucósido-albúmina y los sensibilizados con antisuero galactósido-globulina reaccionaban con galactósido-albúmina, y los glucósidos y galactósidos no conjugados, que no producían el choque a los animales sensibilizados, servían de antianafilácticos inyectados con anterioridad al compuesto desencadenante conjugado.

Este aspecto de los haptenos representa un nuevo campo de experimentación extraordinariamente extenso e interesante; en fenómenos de este abolengo puede estribar la explicación de manifestaciones que hasta ahora nos son casi por completo desconocidas. Sirva de ejemplo la hipersensibilidad de algunos sujetos para sustancias que por sí no son anafilactizantes. Las experiencias con el atoxil, realizadas por KLOPSTOCK y SELTER (1929), empleando compuestos de dicha sustancia y suero, son una prueba en apoyo de este punto de vista.

Circunstancias en que se producen los choques anafilácticos. LUMIÈRE agrupa muy concisamente las circunstancias en que se producen los choques anafilácticos. La vía de penetración es de influencia decisiva; la vía venosa arterial o cardíaca producen efectos fulminantes; las vías muscular y subcutánea, o no ocasionan fenómeno alguno o cuando más, manifestaciones ligeras. La vía oral es inoperante.

La rapidez de la administración es también de extraordinaria importancia; de modo que dos cantidades iguales de antígeno administradas intravascularmente a un animal anafilactizado pueden determinar el choque o no, según la rapidez de introducción de la sustancia, e incluso una cantidad mucho mayor que la que obra mortalmente administrada con rapidez, puede mostrarse inocente si se inyecta con gran parsimonia. Por consiguiente, *no hay en esencia relación directa entre la cantidad de antígeno y los fenómenos de choque*.

Los fenómenos de choque surgen inmediatamente después del arribo del antígeno al medio circulatorio, y si el animal se rehace, no deja aquél rastros de su acción (*particularidad evolutiva de los fenómenos de choque*).

No se ha podido precisar aún la particularidad constitutiva química de los antígenos, si bien intervienen con predilección las sustancias de parentesco proteico, habiéndose complicado aún más el problema con el comportamiento de los haptenos.

Desensibilización o vacunación antianafiláctica.—La inyección de una mínima cantidad de un cuerpo desencadenante en el to-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

rrente circulatorio de un animal anafilactizado provoca un choque imperceptible, que le vacuna para una dosis mucho mayor. En esto se funda la vacunación antianafiláctica por la inmunidad instantánea y temporal producida por una primera inyección desencadenante. Este hecho está, según acentúa reiteradamente LUMIÈRE, en contradicción con la existencia de un veneno que obre a la usanza de los demás venenos animales, vegetales y minerales que se conocen.

Finalmente, existe cierta protección recíproca de un choque para otro choque de origen anafiláctico, en determinadas condiciones.

La desensibilización es realizable con diferente eficacia y rapidez. Por lo que afecta al suero y a la clínica humana, se ha acreditado el procedimiento de las dosis subintrantes, descrito por BESREDKA. (Véase capítulo VII.)

Duración de los efectos de la vacunación antianafiláctica.—La desensibilización anafiláctica no protege al cobaya de un modo definitivo. Así lo han hecho ver DUTHOIT (1), en Francia; OTTO, en Alemania, y GAY y SOUTHARD, en América.

Según OTTO, la protección sólo dura alrededor de un mes. GAY y SOUTHARD señalan un plazo superior a quince días. DUTHOI, sin embargo, después de más de 180 experiencias en el cobayo desensibilizando por vía subcutánea o intradérmica ha llegado a concluir que la protección que se instala de un modo completo al cabo de veinticuatro horas de la administración vacunante, no persiste pasados cinco días. Estos resultados suscitan algunas consideraciones doctrinales interesantísimas referentes al estado orgánico subsiguiente a la vacunación antianafiláctica. BESREDKA admite que ésta deja al organismo como antes de ser sensibilizado, resensibilizándose en todo caso con el excedente de suero de la inyección vacunante; pero teniendo en cuenta que la sensibilización de un organismo nuevo sólo se opera al cabo de diez días, dado el plazo de cinco que DUTHOI ha comprobado, es más verosímil pensar que la vacunación antianafiláctica, como cree OTTO, no hace sino enmascarar transitoriamente el estado anafiláctico y por un mecanismo consistente en una modificación del equilibrio coloidal de la sangre y de los humores.

Estos datos tienen suma importancia para servir de orientación en la clínica por lo que concierne al modo de practicar la sueroterapia (2).

Incubación del estado anafiláctico.—El tiempo de incubación es variable. RICHET obtuvo la iniciación de la hipersensibilidad hacia el décimo día y el máximo al vigésimoctavo día con la *metilocongestina*, y la iniciación al vigésimonoveno día y el máximo al trigésimosexto para la *precipitocongestina*. Otros autores han encontrado diferentes plazos empleando proteínas diversas (seis, ocho

---

(1) (*C. R. S. Biol.*, t. 108, pág. 1.264, y t. 112, pág. 384, 1933.)

(2) DUTHOIT ha demostrado la posibilidad de desensibilizar para el suero al cobayo por inyección intradérmica de 0,75 a 1 c c. de suero. (*C. R. S. Biol.*, t. 108, pág. 1.264, 1931.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

y diez días). Interviene, con mucho, la proporción de antígeno; tanto las dosis muy débiles como las fuertes parece ser que en general retardan el plazo de incubación.

Teorías propuestas para explicar la génesis de la anafilaxia. TEORÍA DE RICHET.—La inyección preparante originaría lentamente un anticuerpo (*toxogenina*), que al unirse con el antígeno de la inyección desencadenante produciría un producto tóxico (*apotoxina*). Los fenómenos anafilácticos, pues, se producirían por la realización de esta ecuación: *toxogenina* + *antígeno* = *apotoxina*.

TEORÍA DE FRIEDBERGER (1910-1913).—Esta teoría ha gozado durante mucho tiempo de extraordinaria aceptación. Según ella, al inyectar un antígeno se produce, en el organismo inyectado, un anticuerpo precipitante, una *precipitina*, el cual, al combinarse con el antígeno de la inyección desencadenante, da lugar a un precipitado inocente por sí mismo, pero tóxico al combinarse con el complemento, por la constitución de un complejo de naturaleza tóxica, que el autor denomina *anafilotoxina*. La ecuación de FRIEDBERGER se expresa así: *precipitina* + *antígeno* + *complemento* = = *anafilotoxina*.

Abonan esta teoría muchos hechos. Uno de ellos es la producción *in vitro* de un complejo tóxico por la mezcla del suero de un animal anafilactizado con el antígeno correspondiente, mezcla que después de un cierto período de contacto se muestra activa como productora del choque frente a los cobayos. Esta experiencia, que corresponde a FRIEDMANN (1909), parece ser que decidió a FRIEDBERGER a aceptar el punto de vista sintetizado en su hipótesis y a desechar el concepto que en un tiempo tuvo de la anafilaxia, como atribuíble a un mecanismo no humoral; es decir, no dependiente de una sustancia tóxica originada en la sangre y humores y de efectos tóxicos, sino de un mecanismo celular, en el sentido de que a nivel de las células es donde se verifica la reacción antígeno-anticuerpo, base de la anafilaxia. Además, hablaba en pro de la teoría de FRIEDBERGER el hecho positivo de la disminución del complemento durante el choque. Pero si esto es cierto no lo son menos otros hechos y consideraciones surgidos de la investigación ulterior. La producción de la anafilotoxina *in vitro*, que se ha verificado en múltiples observaciones, se ha generado también, mezclando con el suero del animal sensibilizado otras sustancias, no tan sólo no específicas, sino no antigénicas, incluso cuando se mezclaban éstas con *suero normal;* obteniéndose el supuesto veneno específico anafiláctico por el contacto, durante algún tiempo, de suero de un animal no preparado con caolín, agar, sulfato de bario, etc. (trabajos de RITZ y SACHS, MUTERMILCH, BORDET y ZUNTZ, etc.).

TEORÍA DE DOERR.—Cuando un animal queda sensibilizado para un determinado antígeno, se producen dos sustancias: una, *tóxica*, y otra, que la neutraliza. Al ingresar de nuevo el antígeno en la economía sensibilizada no se origina, en rigor, un veneno,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

puesto que ya existe, sino que por virtud de un fenómeno físico (adsorción), dicho antígeno, en contacto con la alexina, se apodera de la sustancia neutralizadora y el veneno preexistente actúa y se produce el choque anafiláctico.

TEORÍA DE VON PIRQUET y SCHICK y NICOLLE.—Independientemente, de una parte VON PIRQUET y SCHICK y de otra NICOLLE, admitieron que la inyección de una proteína extraña engendra lisinas y estas sustancias lísicas destruirían bruscamente la proteína desencadenante, liberando productos tóxicos contenidos de un modo potencial en el antígeno.

TEORÍA FUNDADA EN EL ESQUEMA DE EHRLICH.—La participación del complemento en el choque anafiláctico, hecho que interviene en la teoría de FRIEDBERGER, se ha explicado suponiendo que la unión del complemento con el antígeno se verificaría por un amboceptor proteolítico. Las experiencias adversas a la teoría de FRIEDBERGER son viables también para este modo de ver el problema.

TEORÍA DE VAUHGAM Y WHEELER.—Según ella, ciertos elementos celulares reaccionan ante la inyección sensibilizante con la producción de un fermento contenido en el interior de las células bajo la forma de zimógeno. El arribo de la sustancia albuminoidea de la reinyección se traduce por liberación del fermento y producción de productos de desdoblamiento proteico, de efectos tóxicos.

OTRAS TEORÍAS SOBRE LA GÉNESIS PROTEOLÍTICA.—Hay algunos trabajos que parecían demostrar que cuando se operaba en la sangre la formación de un compuesto antígeno-anticuerpo, e incluso cuando se ponían en juego sustancias no antigénicas (caolin, gelós, etc.), para reproducir el fenómeno de la formación de una sustancia tóxica, según se ha citado anteriormente a propósito de la teoría de FRIEDBERGER, lo que en realidad se operaba era la modificación o neutralización de un estabilizador (antitríptico probablemente), verificándose, a partir de este momento, una verdadera autodigestión (trabajos de JOBLING y PETERSEN (1914) y BRONFENBRENNER (1915). Acerca de estas suposiciones, se han aportado numerosas y fundamentadas argumentaciones en contra, tanto desde el punto de vista de explicación de hechos de la formación del tóxico *in vitro* (ausencia de modificaciones químicas reveladoras del proceso proteolítico, rapidez de la aparición de la propiedad tóxica, difícilmente armonizable con el mencionado proceso proteolítico, etcétera) como por lo que afecta al mecanismo *in vivo* (dificultad de admitir que las cantidades mínimas de ciertas albúminas innocuas

Instituto San Isidro de Madrid 2009

per se puedan liberar en los instantes que constituyen el choque súbito en el cobayo, por ejemplo, una cantidad suficiente de producto tóxico por digestión, y el fracaso que se observa *in vivo*, cuando se inyectan, intravenosamente, sustancias que, mezcladas *in vitro* con suero, se muestran decididamente tóxicas (trabajos de DALE y DOERR).

TEORÍA DE BESREDKA.—Un antígeno o sustancia preparante (*sensibilisógeno*) origina, al ingresar en un organismo animal, una sustancia de extraordinaria afinidad para el primero (*sensibilisina*). En virtud de esto, al reingresar el antígeno con la inyección desencadenante, su unión con la sensibilisina provoca una viva reacción, que al ejercerse en el seno de las neuronas provocará el cuadro fenoménico del choque anafiláctico. De aquí la gravedad de las inoculaciones desencadenantes verificadas por vía cerebral.

TEORÍAS FLOCULANTES.—LUMIÈRE considera, como KOPASEWSKY, que la esencia del choque anafiláctico es una floculación; es decir, una reacción de coloides. En la acción irritativa del floculado, realícese a nivel de los capilares pulmonares o de un modo más ubicuo, como admite LUMIÈRE, estriba la fenomenología del choque.

LUMIÈRE, desde el año 1922, viene aportando trabajos al estudio de la anafilaxia concebida desde este punto de vista. Ha demostrado que cuando se inyecta a un organismo animal una sustancia proteica extraña, en sus líquidos circulantes e intersticiales se crea la propiedad de producir una floculación cuando se vuelve a introducir en la economía del mismo organismo la proteína antigénica preparante. Todo se realiza en la anafilaxia, según LUMIÈRE, como merced a un fenómeno físico.

En efecto, el supuesto veneno anafiláctico no se comporta como ninguna de las sustancias diputadas como tóxicas hasta el día. Los venenos obran en razón directa de su cantidad y por cualquier vía que actúen manifiestan sus efectos en mayor o menor grado; no influye en ellos la rapidez de su administración y, desde luego, de ningún modo, como ocurre con el fenómeno anafiláctico, no dejan lesiones tras de su acción y el acostumbramiento a ellos o mitridatización es progresivo, nunca determinado simplemente con una dosis mínima y única administrada poco tiempo antes de la dosis masiva, como acontece con la anafilaxia. Estos y otros hechos, en suma, predisponen a admitir la existencia de un fenómeno físico.

LUMIÈRE ha preparado suspensiones de precipitados de sustancias minerales inertes e insolubles (sulfato de bario, silicatos alcalino-térreos, etc.) y a débiles dosis las ha inyectado en la vena del perro. El animal presenta, en seguida, un choque anafilactoide caracterizado por prurito, polipnea, hipotensión y vasodilatación visceral. A mayores dosis provoca la inyección, vómitos, hipotensión, postración, diarrea sanguinolenta, paraplejía del tren posterior, dilatación pupilar, disnea

Instituto San Isidro de Madrid 2009

intensa, etc., cuadro que le puede llevar a la muerte o del que puede reponerse en breve plazo. Además, la inyección de sulfato bárico no produce efecto por ninguna otra vía y el animal puede soportar cantidades muy superiores a la dosis mortal, siempre que la inyección se haga muy lentamente, pudiéndose conferir la inmunidad temporal para el choque por una primera inoculación adecuada y se puede proteger contra un choque anafiláctico por un choque anafilactoide, y a la inversa.

El cuadro clínico y las lesiones de autopsia coinciden en un todo en el choque anafilactoide por los precipitados y el choque anafiláctico por las proteínas.

Se ha objetado que si esto es así, si los elementos sólidos en suspensión causan estos fenómenos, por qué no los producen los elementos formes de la sangre. Para contestar a esta objeción, LUMIÈRE ha dispuesto una experiencia en la que compara el efecto de una suspensión de sulfato bárico preparado por combinación de partes iguales de soluciones equimoleculares de cloruro bárico y sulfato sódico, diluídos en suero fisiológico, que forma cristales romboédricos con ángulos agudos, con el efecto de una suspensión de sulfato bárico preparado por combinación de los mismos cuerpos que en la experiencia anterior, pero sustituyendo el suero fisiológico por una solución al 5 por 100 de hiposulfito magnésico, con lo cual se obtiene una suspensión del mismo peso y del mismo tamaño de las partículas, pero la forma de éstas es ovoide, sin ángulos. Estas partículas, centrifugadas e incorporadas al suero fisiológico, las inyecta dicho autor, como las de la preparación anterior, intravenosamente, habiendo observado que la primera suspensión produce choque y la segunda no origina manifestación anormal alguna.

La producción del precipitado se demuestra *in vitro* en ciertos casos de anafilaxia; por ejemplo, en la anafilaxia del conejo respecto del suero de caballo.

Como hecho curioso es de recordar que los conejos hembras en gestación, inyectados con suero de caballo, no presentan en su suero precipitinas demostrables *in vitro*, ni tampoco se muestran sensibles a la inyección desencadenante.

En otras especies animales la floculación puede observarse, pero con más dificultad, teniendo que recurrir al nefelómetro. Otras veces no es posible demostrarla *in vitro*, debido a que el cuerpo insoluble que resulta tiene un índice de refracción muy próximo al del suero, resultando transparente e invisible. Así acontece con el suero mezclado con gelós, que es tóxico para el cobayo (BORDET) y se muestra a la inspección como privado de precipitados, siendo así que en todos estos casos existen sustancias insolubles; como se demuestra por una centrifugación prolongada y enérgica que por diferencias de densidad permite la separación y la obtención de resultados negativos con el empleo del líquido sobrenadante. Si se opera con almidón (mezcla de suero y almidón) se obtiene un suero tóxico que por centrifugación se hace innocuo; pero si se agrega azúcar hasta producir una densidad de 1.050, como las partículas tienen la misma densidad, la centrifugación no logra separar las partículas ni la desaparición de las propiedades tóxicas.

Los floculados, según LUMIÈRE, actuarían sobre las terminaciones nerviosas del simpático, en las ramificaciones del endotelio de los vasos y como primer efecto se produce la vasodilatación, que, ejercida en la gran extensión de los vasos esplácnicos, daría lugar a la hipotensión; la lentitud circulatoria originaría la reducción de la sangre que pasa por el pulmón (polipnea y taquicardia); y la mala irrigación del bulbo (síncope), además de las variadas manifestaciones de la jurisdicción del sistema simpático: acción sobre la fibra muscular lisa, secreciones glandulares, sistema piloso-motor, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Cuando la inyección del antígeno desencadenante obra con gran lentitud, los flóculos se formarán poco a poco y la excitación nerviosa no será brusca.

Independientemente, RAVAUT y MATHIEU y LUMIÈRE han propuesto el hiposulfito de sosa para disolver los floculados. También se han propuesto otras sustancias con el mismo objeto (carbonato sódico, cacodilato, etc.). LUMIÈRE prefiere el hiposulfito magnésico, pues protege por su doble acción de disolver los precipitados y la acción anestésica del magnesio para las terminaciones nerviosas del simpático.

La disminución de la excitabilidad del endotelio vascular por paralización de las terminaciones nerviosas de la túnica interna constituye otro de los mecanismos antianafilácticos, al que LUMIÈRE atribuye la acción protectora que KOPACZEWSKI demostró que ejercía la inyección intravenosa al cobayo de 1,5 c. c. de suero salino saturada de cloroformo o de 2,5 c. c. de suero salino saturado de éter y que este autor atribuyó a un cambio en la tensión superficial. La acción antagónica de los vasoconstrictores (adrenalina) y de una masa de líquido introducida en la circulación, como neutralizante de la hipotensión, son argumentos que completarían la hipótesis de LUMIÈRE.

La teoría de LUMIÈRE supone la existencia de una irritación de todo el simpático a partir de las terminaciones endovasculares que se ponen en contacto con el floculado.

TEORÍA DE AUER Y LEWIS.—Estos autores supusieron que el cuadro anafiláctico se debía a una tetanización de los músculos bronquiales, que impediría la penetración del aire.

TEORÍA DE KRAUS y BIELD (1909).—Se basa en sus estudios en el perro. Partiendo de que en el cuadro del choque anafiláctico existe hipotensión y retardo de la coagulación sanguínea, y recordando que la peptona de WITTE determina también estas manifestaciones, consideraron al veneno de la anafilaxia como un cuerpo análogo a dicha sustancia.

El choque peptónico que han comprobado otros autores (HIRSCHFELDER, DALE, etc.) presenta hipotensión y plenitud hepática en el perro, broncoespasmo en el cobayo y en ambos hipocoagulabilidad sanguínea y sufusiones hemáticas. Este choque tiene, en efecto, grandes semejanzas con el anafiláctico genuino.

WIDAL Y SU ESCUELA.—En el choque anafiláctico, WIDAL y sus colaboradores han señalado un conjunto de manifestaciones: descenso de la presión sanguínea, leucopenia, inversión de la fórmula leucocítica (o sea predominio de la serie mononuclear), descenso del índice refractométrico del suero, aceleración de la coagulación, rutilancia de la sangre venosa, etc., que sería expresión de una coloidoclasia sanguínea (hemoclasia).

Los hechos son ciertos, pero la investigación parece asignarles el papel de efecto en lugar del de causa.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

TEORÍA DE BILLARD (1920).—Las albúminas son en realidad un compuesto *lipidoprótido*, del cual la parte lipídica queda en la economía después de la inyección preparante de aquéllas, debido a su solubilidad en los lípidos y, por consiguiente, el organismo sensibilizado contiene lípidos homogéneos y lípidos heterogéneos. Por esto, cuando ingresa el producto de la inyección desencadenante, los lípidos heterogéneos, por afinidad, acarrean el paso de la albúmina a la célula, traspasando la membrana celular, y los procedimientos desensibilizantes se basan en purgar al organismo de los lípidos heterogéneos por medio de jabones solubles, objeto que logran ciertas aguas medicinales. BILLARD consiguió comprobar su hipótesis provocando el choque anafiláctico en los animales por inyección de suero cuando éstos habían sido sensiblizados por lipoides extraídos de un suero de la misma procedencia animal. La prueba inversa, o sea inyección preparante de suero completo e inyección desencadenante con lipoides del suero, no originaba el choque. Por esto las aguas medicinales que "jabonan bien" son antianafilácticas.

Choque anafilactoide.—El choque peptónico y los producidos por toxificación inespecífica del suero, ya citados, no reproducen en un todo los signos de la anafilaxia experimental genuina. Estos últimos, por ello, se les ha diferenciado en cuanto a terminología denominando a la sustancia contenida en el suero "serotoxina" en vez de "anafilotoxina" que se reserva para las manifestaciones anafilácticas puras y específicas.

En estos choques anafilactoides en el cobayo se observa el broncoespasmo (bronquiolos) y embolias y trombos en los capilares pulmonares. Entre las sustancias que los provocan hay que citar los antisueros ricos en anticuerpos de FORSSMAN que obran sobre el hetereoantígeno del cobayo.

El choque histamínico en el cobayo produce también espasmo de los bronquiolos y en el perro, espasmo de la muscular de las eferentes hepáticas y ectasia hepática, pero no tan ostensible como en el choque anafiláctico típico y no se aprecian sufusiones sanguíneas ni pérdida del poder coagulante de la sangre.

TEORÍA CELULAR.—En la teoría de BESREDKA se esboza ya el fundamento de la teoría celular, puesto que dicho autor admite que la unión de la *sensibilisina* y del *sensibilisinógeno* se verifica al nivel de las neuronas.

La teoría celular, tal y como se concibe modernamente, es más amplia. Acepta que la unión antígeno-anticuerpo se verifica en las células. Estas se apoderan de los anticuerpos y quedan sensibilizadas. Por esto se requiere un cierto plazo, aun cuando no sea largo, para que el suero portador de anticuerpos en la anafilaxia pasiva pueda sensibilizar; porque es absolutamente preciso que los anticuerpos queden "fijados" en las células. Esto se ha demostrado incluso sangrando al animal inyectado con el suero sensibilizado para transmi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tirle la anafilaxia pasiva después de una hora de dicha inyección, y restituyendo el volumen extraído con sangre de otro animal normal. Al cabo de este tiempo y antes de la sangría, ha desaparecido de la circulación el 40 por 100 de los anticuerpos. Las células de aquél quedan así impregnadas y responden con el choque a la inyección del antisuero (FENYVESSY y FREUND, COCA, MANVARING, etc.).

Hay, además, hechos que demostraban que existe una relación inversa entre la proporción de anticuerpos circulantes y la aptitud para que se produzca el choque anafiláctico, lo que explicaría, también, el efecto nulo de las mínimas cantidades de antígeno desencadenante, por ser rápidamente neutralizados por el exceso de anticuerpos circulantes.

Las experiencias de SCHULTZ (1910) y DALE y sus colaboradores (1913-1922), el primero operando con porciones de intestino. los segundos con cuernos uterinos de cobayos sensibilizados, han demostrado que estos fragmentos de órgano, suspendidos en líquido de RINGER, se contraen con más intensidad cuando se agrega al baño el antígeno específico, que los órganos de animales no preparados. La reacción es muy sensible. El cuerno uterino reacciona con cantidades de 1 c. c. de diluciones de una concentración del antígeno de 10^{-7} agregado a un baño con 150 c. c. de solución de LOCKE.

La sensibilización del útero se demuestra teniendo en cuenta todos los detalles técnicos que pueden constituir fuente de error, y sin omitir tales requisitos, se pone en evidencia la sensibilización *in vivo* e *in vitro* con el antisuero, así como la desensibilización en las mismas circunstancias, y la especificidad no sólo se manifiesta por la falta de reacción frente a otros sueros de especie distinta a la que ha intervenido en la sensibilización, sino incluso para las fracciones séricas (euglobulina, seudoglobulina, albúmina del suero).

Las observaciones de esta índole son pruebas a favor de la teoría celular.

En apoyo de la acción protectora de los anticuerpos en proporción elevada están los trabajos de WEILL y del mismo DALE. De las experiencias del primero hay una especialmente demostrativa: un cobayo A sensibilizado por un suero de conejo anticaballo (0,1 en inyección peritoneal), recibe a los tres días 2 c. c. del mismo antisuero, e inmediatamente después 0,01 c. c. de suero de caballo. El animal sólo presenta síntomas ligeros de anafilaxia. Se le da muerte y el útero reacciona, probándose así que se ha fijado el anticuerpo y que no se ha fijado éste al antígeno (0,01 de suero). Su sangre se inyecta a otro cobayo B, y a las veinticuatro horas se le practica una inyección de suero de caballo, presentando un choque típico; lo que testimonia el haber quedado una gran cantidad de anticuerpo libre y sin neutralizar en la sangre del animal A. Otro cobayo C, sensibilizado como el A, recibe

Instituto San Isidro de Madrid 2009

a los tres días 2,5 de suero de conejo anticaballo e inmediatamente después 0,4 de suero de caballo. Se produce la muerte, mostrando que la cantidad de anticuerpo libre no basta para neutralizar el exceso de antígeno. El útero no reacciona por estar *desensibilizado*. La sangre del cobayo C se inyecta a otro D, nuevo, que a las veinticuatro horas es inyectado con suero de caballo y presenta pequeños síntomas, porque el animal C cedió una sangre de anticuerpos neutralizados por una gran dosis de antígeno.

DALE, mediante reiteradas inyecciones de suero de caballo al cobayo, llegaba a obtener animales que no reaccionaban a una inyección intraperitoneal de 5 c. c. de suero, pero el cuerno uterino aislado daba reacción típica (presencia de anticuerpos protectores).

Esta clase de experiencias, que se dan con tanta precisión en el cobayo, no se observan, sin embargo, en otros animales, cuyas excepciones, no obstante, no merman considerablemente el valor de los trabajos citados, puesto que el choque anafiláctico típico experimental no es, tampoco. el mismo clínicamente en todos los animales en que se presenta.

La histamina actúa sobre los elementos celulares que precisamente se singularizan más en el choque anafiláctico. Se ha pensado en una producción de histamina como resultado de la unión antígeno-anticuerpo, sin que, desde luego, haya podido demostrarse. La histamina es una sustancia que se encuentra normalmente en muchos tejidos (DALE y su escuela, entre otros), pareciendo evidente que existe como tal durante la vida, y que no se origine después de la muerte de las células, encontrándose probablemente en combinación con sustancias celulares de poca difusibilidad y elevado peso molecular. El pulmón contiene las más fuertes proporciones de histamina, y le sigue en riqueza el epidermis.

Probablemente las lesiones celulares liberarían la histamina, en proporciones variables, en los humores inmediatos, líquidos intersticiales, etc., pero se ignora en absoluto si la histamina que produce una célula actúa sobre la misma; es decir, si además de liberar histamina se ha hecho también hipersensible, o si la hipersensibilidad es patrimonio de otras células distintas a las histaminogenéticas. La fibra muscular lisa del perro es histaminosensible y no reacciona con el antígeno específico.

Sobre estos conceptos, TOPLEY discurre aceptando que, de un modo general, la reacción anafiláctica aguda estaría vinculada a dos efectos diferentes y relacionados: *a*) reacción antígeno-anticuerpo, generada a nivel de las células donde el anticuerpo se ha fijado, y *b*) efecto secundario de la respuesta de las células histaminosensibles.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En el choque anafilactoide no habría reacción antígeno-anticuerpo (diferencia con el choque anafiláctico), pero el efecto histamínico sería el mismo.

Los sueros toxificados no contraen el útero aislado.

La peptona estimula el músculo liso, lo que sugiere que contenga histamina.

En el cuadro completo de una reacción anafiláctica o anafilactoide existiría una injuria celular, difiriendo, según los casos, con arreglo al reactivo empleado y la susceptibilidad del animal de experiencia, y un efecto histamínico, variable de una especie animal a otra, según la distribución de las células histaminosensibles, pero común a todas las reacciones en una especie animal.

LUMIÈRE niega el mecanismo celular de la anafilaxia. A las experiencias efectuadas con órganos aislados, opone la posibilidad de que la floculación, que él admite como mecanismo único, se opere en los líquidos humorales intersticiales, y a los experimentos realizados en los animales sensibilizados, cuya sangre se sustituye por la de otro animal no sensibilizado, objeta que todos los humores no pueden eliminarse por la sangría, quedando, de consuno, impregnados los espacios intersticiales con el líquido sensibilizado. Para LUMIÈRE, el factor humoral y el mecanismo floculante continúan siendo lo único aceptable en materia anafiláctica.

Concepto de Metalnikov sobre la anafilaxia.—Lo esencial de la anafilaxia es la hipersensibilidad, que, en principio, está en contradicción con las ideas sobre la inmunización, puesto que ésta supone menor sensibilidad por la administración de dosis crecientes de un antígeno. Los fenómenos anafilácticos tienen carácter de universalidad: se dan en animales y en seres desprovistos de sangre y nervios, como las plantas, e incluso en ciertos microbios. Las experiencias en la *Galleria mellonella* prueban que las larvas inmunizadas para ciertas dosis de cólera, reaccionan mortalmente en pocos minutos para dosis grandes, que en larvas normales producen la muerte sólo al cabo de varias horas. Lo mismo ocurre en otros animales, como el cobayo, que se inmuniza para dosis débiles de vibriones coléricos, pero grandes dosis de este germen, por vía peritoneal o venosa, le producen la muerte, a veces súbitamente; siendo así que las mismas dosis y por las mismas vías, en animales nuevos, sólo producen la muerte al cabo de más largos períodos; y resultados análogos se han obtenido con el bacilo tífico (DELENGE) y de KOCH (KOCH y WASSERMANN), obteniendo inmunidad para las pequeñas dosis subcutáneas e hipersensibilidad para las grandes dosis, sobre todo por vía venosa o peritoneal.

Esto sería debido a una hipersensibilidad celular y, por consi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

guiente, este fenómeno sería común a la inmunidad y a la anafilaxia y quedarían sensibilizadas todas las células del organismo, propiedad que se adquiere por intermedio del sistema nervioso. Por esto, todo cuanto tiende a disminuir la sensibilidad del sistema nervioso, obra como antianafiláctico.

Anafilaxia y sistema retículoendotelial.—Según M. HAENDEL y J. MALET, la inyección intracardíaca al cobayo de una cierta cantidad de tinta china, antes de administrar la inyección sensibilizante de suero de caballo, crea en aquel animal una mayor resistencia para la anafilaxia, exigiendo mayores cantidades de suero para la producción del choque. Así también la inyección intracardíaca de una pequeña cantidad de tinta china al cobayo sensibilizado para la albúmina de huevo, crea tolerancia durante horas o días para la dosis desencadenante de albúmina.

Estos resultados fueron atribuídos a una acción directa del sistema reticuloendotelial; pero los trabajos de LUMIÈRE y BOURGEOIS han dado como resultado que la protección, en estas experiencias, no es atribuíble al bloqueo, pues no han podido encontrar una relación directa entre el grado de protección y el grado de bloqueo; en cambio, han hallado una estrecha relación entre la acción preservadora y la intensidad del choque que la tinta ocasionaba cuando la inyección en la circulación se hacía con cierta brusquedad, explicando los autores la acción preservadora por el acostumbramiento a las irritaciones de las terminaciones nerviosas endovasculares del simpático.

Anafilaxia bacteriana.—En la clínica, no se observa nunca anafilaxia con motivo de la terapéutica bacteriana. Experimentalmente se logra, pero se requiere practicar varias inyecciones preparantes, y tras de un período de descanso de tres semanas, obrar por vía venosa y con una dosis considerable de antígeno, para provocar el choque. Se necesita mayor número de requisitos, bien porque las sustancias antigénicas obedezcan a distinta naturaleza reactiva, o simplemente, como ya se ha indicado, porque dentro de cada cuerpo microbiano, la proporción de proteína es ciertamente pequeña con relación al todo constitutivo. La prueba de DALE (acción sobre el útero sensibilizado) se logra en las experiencias de hipersensibilidad bacteriana. Las bacterias pueden sensibilizar, y el suero de los animales sensibilizados, transmitir sus propiedades a otros animales. Los estudios de la constitución química de las bacterias y las adquisiciones del concepto de los haptenos, han enriquecido los conocimientos sobre la alergia bacteriana.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Hay una causa que dificulta esta clase de trabajos, y es que, como son necesarias dosis considerables de gérmenes para provocar el choque, simplemente la proporción elevada de bacterias obra tóxicamente *per se*, sin que exista sensibilización. Por esto se ha dicho que la respuesta de los animales sensibilizados y no sensibilizados es más bien cuantitativa que cualitativa.

ALERGIA Y ATOPIA

Concepción de Pirquet.—Las observaciones referentes a la vacuna variólica en la clínica humana y el comportamiento de la tuberculina en los sujetos infectados e indemnes de tuberculosis, le hicieron concebir a PIRQUET (1906-1907) un nuevo concepto biológico. Los organismos animales, después de una infección, responden de otro modo a las mismas infecciones que antes de padecerla (*alergia*, de "allos ergos"). En efecto, en la primovacunación hay un ciclo constituído por pápula, pústula (noveno o décimo días) sobre un fondo inflamado y reacción febril. La revacunación se caracteriza, en los casos de existir una sólida inmunidad, cuando más, por un ligero y efímero halo rojizo que rodea la escarificación, y cuando la inmunidad tiende a flaquear al cabo de unos años, por predominio de la reacción papulosa, que aparece pronto (veinticuatro-cuarenta y ocho horas) y desaparece antes de una semana, y cuando surge pústula, es pequeña y rodeada de más vivo halo inflamatorio, evolucionando en seis a siete días.

La tuberculina, puesta en contacto de la piel superficialmente escarificada, produce en los sujetos infectados de tuberculosis o que han padecido la infección, una reacción local eritematosa e indurativa, y en los indemnes no determina manifestación alguna. Tal fué la observación de PIRQUET.

Fenómeno de Koch.—En 1891 KOCH había observado que los cobayos reaccionaban de distinto modo a la primera inyección de bacilos tuberculosos vivos que a la reinyección. En el primer caso, después de unos diez o catorce días sin presentar nada anormal, aparece un nódulo en el lugar de la inoculación, que ulteriormente se ulcera (tubérculo), y persiste, mientras el animal se agrava y termina por morir, afecto de tuberculosis generalizada, habiéndose interesado los ganglios de la región correspondiente, y, más tarde, extendiéndose la invasión a los demás ganglios. Si se opera sobre un cobayo

Instituto San Isidro de Madrid 2009

infectado algunas semanas antes, al siguiente día de la inyección se indura y necrotiza el lugar de la punción, y ulteriormente se ulcera, sin provocar reacción ganglionar ostensible. El animal termina por morir, pero ha reaccionado *de otro modo*. Este es el llamado *fenómeno de* KOCH.

En este fenómeno no entra solo el *factor cualitativo*. Los estudios modernos prueban que se trata, más bien, de un fenómeno que obedece *a la cantidad*, y que, por tanto, se basa en la *hipersensibilidad*, pues si bien, en términos generales, el cobayo indemne responde con formación de tubérculo y el infectado con reacción necrótica, si se opera con grandes cantidades de gérmenes, en el cobayo nuevo aparece la reacción necrótica, y si se administran cantidades pequeñas al infectado, se produce tubérculo (RICE RICH).

El estado alérgico se caracteriza por una reacción de más intensidad y celeridad, e incluso con variación de modo, que se presenta en numerosos procesos infecciosos o después de ser inoculados los organismos con bacterias vivas modificadas, o muertas, o por sus secreciones, y que puede acompañarse de un estado de defensa; hecho frecuente, pero no constante.

Transcendencia clínica de la alergia. — En clínica tiene una importancia extraordinaria. Muchas veces acompaña a la inmunidad y coincide con la localización del proceso infectivo, jugando un papel de primer orden en el mecanismo de la inmunidad natural y artificial. A veces persisten ambos estados después de haberse despojado el organismo del huésped agresor. La alergia tuberculosa puede desenvolverse con estado de defensa o de indefensión, y así ocurre con los demás procesos y puede un organismo estar sensibilizado y ser receptible.

El diagnóstico cuenta con numerosas pruebas de naturaleza alérgica: tuberculinorreacción, luentinreacción, prueba de CASSONI (quiste hidatídico), BURNET (antígeno *melitensis*), maleinización, prueba de BANG (antígeno *abortus*), seudorreacción de SCHICK, prueba de ZOELLER, etc., debiendo distinguirse estas pruebas de otras similares en cuanto a ejecución y que no dependen de una reacción alérgica, sino de la acción tóxica local de una sustancia en sujetos no portadores de un anticuerpo (pruebas de DICK y de SCHICK propiamente dicha).

Acepciones modernas del término alergia.—La atopía.—En el sentido más puro de la nomenclatura clásica, es decir, ateniéndonos a los hechos que dieron origen al vocablo, se ha empleado sólo para designar el estado especial de los organismos para las reinfeccio-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nes y se ha de acompañar del adjetivo correspondiente: alergia vacunal, tuberculosa, etc. Se emplea, no obstante, también para designar a todos los estados de hipersensibilidad para una determinada sustancia microbiana o no, capaz de producir fenómenos de abolengo anafiláctico—si bien el término anafilaxia se viene reservando sólo para los choques típicamente superponibles al de la anafilaxia experimental—y que caracterizan a un cierto número de enfermedades que integran el grupo de la *idiosincrasia,* con un fondo común de disposición reaccional anormal, heredada o adquirida, sobre todo por parte del sistema nervioso vegetativo (disposición neurohumoral) y una causa específica constituída por la sensibilización, para ciertas sustancias, principalmente de naturaleza proteica, cuya penetración en la economía, más o menos profundamente, determina cuadros clínicos variados: asma bronquial, crisis estornutatoria, fiebre del heno, reumatismo, jaqueca, colitis mucomembranosa, urticaria, pruritos, etc. Estas enfermedades se llaman *enfermedades alérgicas* y las sustancias antigénicas que las determinan, *alérgenos,* y las sustancias que se generan en el organismo alérgico, cuya unión con el alérgeno provocaría el signo patológico, se llaman *reaginas,* vocablo ideado por el bacteriólogo americano COCA. Las reaginas, que son cuerpos específicos termolábiles (se destruyen en treinta minutos a 56°), se pueden transmitir pasivamente inyectando el suero de un sujeto portador de ellas (sensibilizado) a un individuo normal, revelándose su existencia por la prueba de PRAUSNITZ-KÜSTNER, que consiste en inyectar a un sujeto normal, intradérmicamente, una pequeña cantidad de suero del sujeto sensibilizado, practicando en el mismo sitio, a las veinticuatro horas, una aplicación intradérmica o por escarificación del alérgeno en cuestión, produciéndose en caso positivo una zona de infiltración con halo hiperémico. Esta transmisión pasiva de sensibilidad no se puede demostrar en los casos de sensibilidad bacteriana. Ofrece este método de apreciación indirecta una gran ventaja sobre el procedimiento directo (cutirreacciones e intradermorreacciones con los antígenos correspondientes en el individuo sensibilizado), pues se evita la causa de error constituída por el especial modo de reaccionar la piel inespecíficamente ante los estímulos mecánicos o químicos (pruebas del demografismo, acción de la histamina y de la morfina, en cuanto a la potencia linfagoga de la piel y prueba de la adrenalina, por lo que atañe a su respuesta vasoconstrictora).

La alergia se identifica con la hipersensibilidad y en este sentido representa un modo de defensa unido con la inmunidad por el nexo

Instituto San Isidro de Madrid 2009

común de la especificidad, concepto que conviene también a la anafilaxia. La alergia, como la anafilaxia, sería una intolerancia adquirida, admitiendo en la primera, naturalmente, la necesidad de la sensibilización por un alérgeno.

Las relaciones genésicas de la alergia y de la anafilaxia experimental son muy estrechas: producción de fenómenos violentos y hasta graves, con motivo de la penetración de una determinada sustancia; constitución proteica, por lo común, del antígeno; demostración de eosinofilia; espasmo bronquial (asma alérgico), asemejable al que se demuestra en la anafilaxia experimental, y, en general, contractura de la fibra lisa; crisis hemoclásica; inestabilidad físicoquímica de los humores; manifestaciones del territorio del vago, etcétera. En la enfermedad alérgica, con todo, hay un fondo de neurótono vegetativo, que podría heredarse o adquirirse incluso como resultado de la sensibilización en la personalidad alérgica (JIMÉNEZ DÍAZ).

Las diferencias, no del todo demostradas en todos los casos, han servido a COCA y su escuela para adoptar un neologismo: la *atopía*, que sería una hipersensibilidad de carácter hereditario, representada por el grupo de las llamadas *enfermedades alérgicas* o *idiosincrásicas*, de que venimos hablando. Distinguieron estos autores en la hipersensibilidad del hombre una *hipersensibilidad normal* (enfermedad del suero, 90 por 100, y dermatitis *venenata*, 60 por 100) y una *hipersensibilidad anormal*, que comprendía la anafilaxia, la alergia infecciosa y parasitaria y la atopía, que sería hereditaria, y cuyo parentesco con la anafilaxia estribaría en presentar un factor desencadenante, constituído por una sustancia denominada *atopeno*, que obra sin que haya habido penetración antigénica previa, puesto que el organismo *ha heredado la hipersensibilidad* o *idiosincrasia*.

Los atopenos no tendrían carácter antigénico ni sería factible demostrar anticuerpos en la sangre de los sujetos afectados del proceso, ni triunfar en las pruebas de transmisión de anticuerpos. La atopía se heredaría, pero no la anafilaxia y en ésta se podría operar la desensibilización, pero no en aquélla.

Sin embargo, las diferencias entre atopenos y antígenos no son tan marcadas. El polen anafilactiza al cobayo (ALEXANDER, 1924) y se demuestra la positividad de la prueba de DALE; se descubren precipitinas (PARKER, 1924, y RAMSDEN, 1926); se aprecia broncoespasmo, sumergiendo el pulmón en un medio antigénico adecuado; es factible la transmisión pasiva de la sensibilización (prueba de PRAUSNITZ, entre otras); finalmente, la desensibilización en los atópicos es más difícil, pero no es imposible. Todo esto viene en apoyo de la no existencia, por ahora, de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

argumentos suficientes para establecer una diferencia fundamental entre atopenos y antígenos.

Si bien COCA y GROVE (1925), separando del polen las proteínas y sustancias nitrogenadas no han logrado la pérdida del poder atópico, la digestión tríptica le modifica, y, por otra parte, la experiencia que se tiene de la participación de los haptenos en la anafilaxia, invalida hondamente el argumento.

COCA ha llegado a admitir cuatro grupos en la hipersensibilidad:

I.—ANAFILAXIA.—Privativa *solamente* de los animales inferiores, con presencia de anticuerpos, fácil desensibilización y débil o nula influencia hereditaria.

II.—ATOPÍA.—Privativa del hombre (en más del 10 por 100). En ella la herencia es fundamental. Se produce por el mecanismo de las reaginas y no es posible la desensibilización.

III.—SENSIBILIDAD A LA TUBERCULINA.

IV.—ENFERMEDAD DEL SUERO.—En el 90 por 100 de los humanos, después de la inyección. En su mecanismo no intervienen ni anticuerpos ni reaginas, no se hereda y no se produce la desensibilización.

JIMÉNEZ DÍAZ admite las diferencias clínicas entre la anafilaxia y la idiosincrasia, señalando en ésta: 1.°, mayor torpidez en las manifestaciones alérgicas, ayunas del cuadro impresionante del choque anafiláctico; 2.°, respuesta en forma lonalizada y escasez de fenómenos generales (asma, urticaria, etc.); 3.°, mayor dificultad para la desensibilización y la transmisión pasiva. Pero todo sería cuestión de grados, porque no se pueda negar la existencia de la anafilaxia humana que podrá ser diferente a la de los animales, como lo es dentro de éstos de unas especies a otras, ni se puede negar tampoco la demostración de anticuerpos, ni la producción de choques anafilácticos en el hombre, citando a este respecto el autor dos casos fulminantes: uno en un asmático, que falleció por una prueba practicada con antígeno de huevo, en el que se supo después que presentaba intolerancia para dicho alimento, y otro, que con el mismo antígeno, en prueba intradérmica, tuvo un choque violentísimo. En la atopía lo que se hereda no es la sensibilización, sino la disposición para ella, conviniendo en la necesidad de reconocer la similitud entre uno y otro fenómeno. Respecto de la desensibilización, es cierto que en el cobayo se puede operar con facilidad para el suero y otras sustancias proteicas y en cambio con los atopenos la labor es ardua en el hombre, pero no es menos cierto que en el conejo no es tampoco tan hacedera. La enfermedad del suero, que COCA separa de todo lo demás, presenta, en rigor, aspectos de proceso anafiláctico y atópico.

LUMIÈRE hace extensiva a la génesis de las enfermedades alérgicas su teoría coloidal de la anafilaxia. Admite la necesidad de dos factores: el floculado y el aparato capaz de registrar esta acción y de reaccionar. El floculado puede producirse sin una sensibilización humoral particular, simplemente por emociones violentas que determinen trastornos vasculares, fenómenos osmóticos con mezclas de coloides sanguíneos e intersticiales que originen floculados; por irrupción en la sangre de sustancias de origen digestivo; por alteraciones hepáticas; por disfunción endocrina, etcétera. El individuo sensibilizado queda con sus humores en un estado menos estable, aunque sin obedecer a una estricta especificidad. No obstante, el *primum*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

movens ha sido una sensibilización proteica; de aquí que la inestabilidad humoral sea de origen anafiláctico. Propone como tratamiento: 1.°, eliminación del antígeno cuando es demostrable; 2.°, desensibilización específica (vacunas, tuberculinoterapia, etc..); 3.°, estabilización del estado humoral, que empíricamente se lleva a cabo por los choques coloidales que provoquen floculados (metales coloidales por vía venosa) o modificando los coloides plasmáticos (peptona, autosueros, autohemoterapia, heteroterapia e hiperleucocitosis por inyección de hidratos de carbono no tóxicos de la serie grasa: colesterinoterapia, fundada en la poca sensibilidad anafiláctica de las hembras preñadas que tienen elevada colesterinemia; 4.°, disolución de los floculados (hiposulfito sódico o magnésico); 5.°, atenuación de la sensibilidad nerviosa (sales de magnesia); 6.°, medicación sintomática (adrenalina, suero fisiológico).

Alergias hemorrágicas.—FENÓMENO DE SANARELLI.—SANARELLI (1916) estudió la patogenia del cólera y de la apendicitis desde el punto de vista de su fenomenología aguda. Observó que en el conejo inyectado veinticuatro horas antes con una dosis subletal de vibrión colérico, por vía peritoneal o venosa, la inyección de un filtrado de colibacilo o de proteus (cultivo en caldo de tres días) le producía un cuadro agudo con hipotensión, leucopenia, anuria, albuminuria, *enteritis hemorrágica,* contractura de la vesícula urinaria y muerte; mostrándose estéril la sangre circulante. En este cuadro, cuando la muerte no es súbita, se aprecia el síndrome de *enteritis descamativa,.* nefritis aguda y frecuentemente estado asfíctico pulmonar; en estos casos se observa, como signo muy destacado, caída de los epitelios de revestimiento de todas las superficies mucosas (tubo digestivo, vejiga urinaria, vesícula biliar), a lo que SANARELLI llamó *epitalaxia* (caída de los epitelios), que se acompaña de hipotensión, fases sucesivas de leucopenia e hiperleucocitosis, etc. El riñón y el intestino, órganos preferentemente afectados por la epitalaxia colérica en el conejo, se afectan de un modo análogo por el cólera en los humanos.

En cambio, si la inyección subletal de vibrión no era seguida de la desencadenante de filtrado de colibacilo, el vibrión se eliminaba y no ocasionaba manifestación alguna; por consiguiente, el colibacilo podría tener un papel interesante en la fenomenología álgida del cólera.

Los conejos vibrionizados por vía sanguínea pueden presentar las crisis epitaláxicas por inyección de colibacilos o de estafilococos en la pared del apéndice, y la inyección de vibriones en la pared apendicular del conejo, seguida, a las veinticuatro horas, de inyección intravenosa de filtrado colítico, puede producir la epitalaxia típica, pero sin descarga intestinal característica de vibriones, que incluso

Instituto San Isidro de Madrid 2009

puede faltar. Así también, si se sensibiliza el apéndice por el estafilococo, la inyección intravenosa de un antígeno bacteriano puede producir la muerte de un modo repentino y con tan marcada alteración anatómica, que hizo a SANARELLI considerar la analogía de estos cuadros con los de las apendicitis toxémicas, de aspecto coleriforme, que se observan en la clínica.

FENÓMENO DE SHWARTZMAN.—SHWARTZMAN (1928) observó que si se inyectaba en la piel del conejo un germen a dosis subletal o un filtrado de su cultivo (0,25) y más tarde (veinticuatro horas) en la vena se administraba el filtrado (1-3 c. c. por kilogramo de animal), se producía en el lugar sensibilizado de la piel una zona congestiva y ulteriormente *necroticohemorrágica*.

Tanto el fenómeno de SANARELLI como el de SHWARTZMAN, se podrían transmitir pasivamente y ser prevenidos de un modo activo por desensibilización.

TRABAJOS MÁS SIGNIFICADOS ACERCA DE LOS FENÓMENOS DE SANARELLI y SHWARTZMAN.—SHWARTZMAN concibió que la inyección en la piel producía un estado de menor resistencia, durante el cual la inyección venosa podía producir la lesión hemorrágica.

Parece necesario que la inyección preparante (dérmica) tenga constituyentes tóxicos, sean éstos informes (filtrados) o formes (gérmenes); pero no parece preciso que la inyección desencadenante lleve al organismo los factores constitutivos de la preparante. Por ejemplo, en zonas preparadas por filtrados bacterianos obran como desencadenantes las soluciones de agar (SICKLES, *Journ. of Inmunol.*, 1931), y preparando la piel con filtrado de bacilos coli (cultivos de tres días) a la dosis de algunas décimas, en inyección intradérmica, se provoca el fenómeno de SHWARTZMAN por inyección venosa de mezcla de suero de caballo con su antisuero homólogo (SHWARTZMAN).

La unión del antígeno y del anticuerpo puede también, *in vivo*, provocar el f. de Sh. en los animales cuya piel se ha preparado con un filtrado tóxico; de modo que la mezcla precipitante de referencia (suero de caballo y su antisuero homólogo) puede obtenerse como desencadenante *in vivo*. Veamos cómo. En los animales inmunizados (conejos), la inyección venosa del antígeno empleado en la inmunización, a las veinticuatro horas de haber preparado la piel con el filtrado de coli produce lesión hemorrágica. Si el animal no ha sido inmunizado se produce la hemorragia en el lugar de la preparación con el filtrado, practicando la inyección desencadenante por duplicado (antígeno y antisuero), la primera por la vena, la segunda en la piel. Esto posibilitaría pensar en el empleo del f. de Sh. como reactivo de la unión del antígeno con el anticuerpo. Nótese que nos referimos al efecto desencadenante.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

PLAUT (1), preparando la piel con filtrados de coli, ha obtenido fuertes reacciones hemorrágicas con la utilización, como factores desencadenantes, de combinaciones de suero-antisuero de caballo, suero hemolítico anticarnero—glóbulos de carnero y cultivos de treponema pálida—antisuero de treponema, por el método pasivo; es decir, por inyección venosa, con media hora de intervalo, del antígeno y del antisuero, comportándose este procedimiento con más regularidad cuando se inyectaba el antígeno a los animales inyectados previamente con él y, por tanto, portadores ya del anticuerpo. También ha ensayado PLAUT el comportamiento de la unión de un *hapteno* con el *anticuerpo* sobre animales preparados dérmicamente con filtrados de coli y obtuvo resultado negativo con el hapteno alcohol soluble de cerebro en unión de suero anticerebro y resultado positivo con la unión de hapteno alcohol soluble de treponema y de suero antitreponema.

El suero humano es singularmente activo para desencadenar el f. de Sh., con la condición de que sea reciente. PLAUT ha comprobado este extremo preparando la piel con filtrado colítico (3 c. c. de suero endovenosamente por kilogramo de animal).

Es de advertir que el suero humano empleado como preparante (piel) y como desencadenante (inyección venosa) no produce f. de Sh. Se observa que haciendo la preparación por la vena, la inyección desencadenante provoca hemorragia en intestino y pulmón, con lo cual se impuso pensar en una relación estrecha entre ambas inyecciones; pero la contraprueba demuestra que sin necesidad de inyección preparante alguna por vena, la administración por vez primera de suero humano reciente por esta vía produce *per se* las lesiones hemorrágicas viscerales citadas.

BURNET (1931) ha confirmado el fenómeno de SHWARTZMAN. GRATIA y LINZ (1932) consideran idénticos el fenómeno de SANARELLI y el de SHWARTZMAN y suponen que existe una relación muy estrecha entre ellos y la anafilaxia (1933). Según estos autores, los principios microbianos activos no son dializables ni destruíbles por el bacteriófago, encontrándose dichos principios activos con mayor frecuencia entre las endotoxinas (BURNET, GRATIA y LINZ).

Los conejos jóvenes son más sensibles que los viejos al fenómeno de SHWARTZMAN, a excepción de los de menos de tres semanas que no reaccionan. El cobayo reacciona también. No son aptos para el fenómeno la rata ni el ratón.

Según GRATIA y LINZ, sensibilizando, por vía venosa, se obtienen lesiones generalizadas, especialmente en el intestino, riñón y pulmón, y el tiempo mínimo para que se opere la preparación es de cinco a seis horas. Una primera preparación disminuye el tiempo necesario para que se verifique una segunda, hecha algunas horas después.

Las reacciones intensas se acompañarían de manifestaciones generales anafilácticas (GRATIA y LINZ).

Los mencionados autores han comprobado que una reacción hemorrágica positiva protege al cobayo contra el choque sérico, pero no contra el choque histamínico; en cambio, el choque anafiláctico sérico no protege contra la reacción hemorrágica. Han comprobado, asimismo, GRATIA y LINZ que el sistema nervioso, el hígado y las suprarrenales no acusan fenómenos hemorrágicos en los animales empleados para el estudio del fenómeno de SHWARTZMAN.

Las lesiones hemorrágicas de tipo SHWARTZMAN se han producido por inyección venosa de filtrado de bacilos coli, en focos infecciosos de diversa naturaleza:

---

(1) *Zeit. f. Immunitätsforschung*, etc. (1934).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

focos de seudo-tuberculosis, tuberculosis y B. C. G. (BORDET) ; piel de la oreja del conejo friccionada tres días antes con virus vacunal (GRATIA y LINZ) ; focos infectivos de bacilos anthracis (GRATIA y LINZ).

Las lesiones hemorrágicas viscerales no se observan en el genuino fenómeno de SHWARTZMAN, por lo común, limitándose aquéllas a la piel sensibilizada.

Sin embargo, empleando como sensibilizante la vía venosa, GRATIA y LINZ han conseguido, con el filtrado de cultivo de colibacilo, lesiones congestivohemorrágicas de intestino y pulmón. PLAUT también ha obtenido, como se ha dicho más arriba, estas lesiones, incluso por inyección intravenosa de suero humano en conejos no preparados.

Es curioso señalar que en los animales inoculados subduralmente con ciertos virus neurotropos (rabia y neurovacuna) la inyección venosa de colitoxina acelera la muerte de los animales y produce hemorragias viscerales, *sin que participe de ellas el sistema nervioso central* (GRATIA y LINTZ). En recientes trabajos de los autores que acabamos de mencionar se aborda la cuestión de la especificidad del fenómeno de SANARELLI-SHWARTZMAN (C. R. S. B.) (1933).

En principio sostienen GRATIA y LINZ que la especificidad de la anafilaxia es relativa, pues incluso RICHET admitía al lado de la anafilaxia específica una anafilaxia general, y según ARTHUS no sería específica, de un modo indudable, en el conejo. Además, en las sugestivas experiencias de DALE, el útero aislado, de cobaya, reacciona específicamente al suero de caballo, si la sensibilización previa fué moderada, pero si existe hipersensibilización, reacciona también inespecíficamente; por ejemplo, al suero de carnero.

GRATIA y LINZ han ahondado en el problema de la especificidad del fenómeno de ARTHUS. Para investigar este extremo, han sensibilizado a los conejos por una inyección de 1 c. c. de suero de caballo o de carnero y dos meses después de la sensibilización, tanto a estos animales como a una serie de conejos no sensibilizados, les han inyectado intradérmicamente, cada ocho días, suero homólogo y suero heterólogo, encontrando fuertes reacciones séricas idénticas a las descritas por SHWARTZMAN, y cuyo carácter hemorrágico no se menciona en las descripciones clásicas del fenómeno de ARTHUS. Algunos conejos se han mostrado refractarios a estas reacciones hemorrágicas. De todos modos, en el conejo nuevo hacen falta 7 a 8 inyecciones para obtenerlas y en el sensibilizado se obtienen con dos o tres inyecciones, si se trata de suero homólogo y con tres o cuatro, si es heterólogo. De modo que la especificidad del fenómeno de ARTHUS es muy relativa, pues un conejo sensibilizado para el suero de caballo no es insensible del todo para el de carnero, y al contrario.

Las analogías encontradas entre los fenómenos de SANARELLI y SHWARTZMAN, cifradas en el aspecto hemorrágico, han servido de base para agrupar a ambos bajo la denominación de "alergias hemorrágicas". La patogenia anafiláctica de estos hechos ha sido aceptada por SANARELLI y lo es también por otros autores, entre ellos GRATIA y LINZ. Otros investigadores, no obstante, no son de este parecer (PLAUT y BORDET). La *inespecificidad*, tan manifiesta en muchas de las experiencias citadas, justifica que la duda se cierna sobre el ánimo de los experimentadores.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

P. BORDET ha encontrado una gran analogía entre el fenómeno de SANARELLI-SHWARTZMAN, y la reacción hemorrágica que produce la inyección de colitoxina en los animales, a nivel de los ganglios epiploicos hipertrofiados por inyección peritoneal de B. C. G.

La colitoxina posee propiedades hemorragíparas, incluso en animales nuevos.

BORDET cree que el fenómeno de SANARELLI-SHWARTZMAN es debido a una hipersensibilidad local no específica. Así se puede determinar la hipersensibilidad o preparación local, en el conejo, por medio de peptona o leche.

DEBONEZA, TZORTZAKIS y FALCHETI prepararon, con buen éxito, la piel con aceite de vaselina, en inyección intracutánea, para la inyección intravenosa de filtrado de bacilo coli.

BORDET inyecta al cobayo en el peritoneo suspensiones espesas de talco en suero fisiológico. Al siguiente día, el talco permanece libre, pero después la serosa le fija en diversas regiones en forma de grumos. Hacia el cuarto día, la inyección subletal de colitoxina provoca, a nivel de los focos de incrustación, reacción hemorrágica, a veces con coágulos, muriendo el animal en pocas horas. Si se inyecta el talco en el dermis donde se acumula en un solo núcleo, no ocurre nada de esto, por lo cual se infiere que el fenómeno se debe a la reacción tisular de tejido joven neoformado, que es más sensible a la toxina.

ANERGIA Y ANALERGIA.—BIOTROPISMO

Se denomina anergia a la pérdida del poder reactivo alérgico de que el organismo era poseedor, de un modo transitorio o duradero, no significando, según TZANCK, una reacción negativa, sino la ausencia de reacción por carencia de medios de defensa. DE LAVERGNE propone el primer concepto, o sea suspensión del poder reactivo alérgico con el vocablo "analergia", ideado por DUJARIER, y reserva la palabra "anergia" para el estado de indefensión de un organismo.

Hay un grupo de enfermedades infecciosas diputadas como analergizantes, es decir, que en vez de hacerse alérgico, el organismo se analergiza. El sarampión es la infección más caracterizada en este sentido. En dicha enfermedad, coincidiendo con la aparición del exantema, no reaccionan los enfermos a las pruebas tuberculínicas ni a otras análogas, manteniéndose en este estado durante el período eruptivo, y a veces durante varias semanas después. Tienen también estas propiedades: la coqueluche, la gripe, la neumonía, la fiebre tifoidea (si bien ésta muestra alergia para su agente causal), y de un modo más inconstante, la sífilis en sus períodos primario y secundario, y casi excepcionalmente, el reumatismo, la varicela y la vacuna. Todas las enfermedades pueden ser *analergizantes* y *anergizantes* en sus formas graves y caquécticas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El fenómeno anérgico sería el responsable de las infecciones sobreañadidas, tan frecuentes en algunos de los procesos señalados, sobre todo el sarampión y la gripe (exaltación de la flora microbiana respiratoria). Se le ha atribuído también la reactivación de las infecciones latentes, como tuberculosis, paludismo, etc.

Se puede apreciar el estado anérgico, que suele coincidir con el analérgico, por la revacunación jenneriana, que no ocasiona la menor lesión reactiva; por la cutirreacción tuberculínica, cuando el sujeto tiene edad adecuada; por la intradermorreacción al suero, que es positiva en el 80 por 100 de los adultos, etc.

En estos estados la proporción de aglutininas de la sangre disminuye y hasta desaparecen éstas, y la reacción de WASSERMANN puede hacerse también negativa.

DE LAVERGNE y DEBENEDETTI han observado que en el sarampión marchan paralelas la desaparición del poder reactivo de la piel a la tuberculina y la inversión o desaparición del reflejo oculocardíaco. En general, según estos autores, el estado analérgico coincide más frecuentemente con simpaticotonía que con vagotonía.

Biotropismo.—Según MILLIAN (1920-1929), gran número de manifestaciones atribuídas a la coloidoclasia, a la anafilaxia o simplemente a la intoxicación, hay que explicarlas por la exaltación de un microbismo, que puede ejercerse por agentes de diversa naturaleza: química, microbiana, física, etc. Dentro del concepto que entraña el vocablo *tropismo* (1), con arreglo al criterio de EHRLICH, o sea combinación con el organismo celular, nociva para éste, llámese dicho organismo célula parasitaria o célula somática (*parasitotropia* y *organotropia*), distingue MILLIAN la acción de exaltar la vitalidad celular y la acción de conducir a la célula a la muerte, es decir, un *biotropismo* (2) y un *necrotropismo*. Habrá, por tanto, sustancias *bioparasitotropas* y *necroparasitotropas*.

En el sentido primitivo del vocablo *biotropismo* se aceptaba que éste se refería a la exaltación microbiana por agentes quimioterápicos. Ejemplos: acción biotrópica de los salvarsanes que exaltan infecciones latentes estafilocócicas, herpéticas, palúdicas, etc.; reacción de HERXHEIMER: eritemas salvarsánicos sarampionosos, etc. Después se ha hecho extensivo el concepto a otros agentes, y en este sentido se

---

(1) Tropismo = *facultad de volverse hacia.*

(2) Biotropismo directo, cuando la exaltación afecta al microbio de la enfermedad contra la que se lucha. Biotropismo indirecto, cuando afecta a un microorganismo de la flora perteneciente a un microbismo latente que provoca los accidentes sin relación con los fenómenos tóxicos del medicamento ni las manifestaciones de la enfermedad tratada.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

han considerado biotrópicos: el mercurio (caries dentaria, estomatitis, etcétera), bismuto (estomatitis y nefritis que serían de origen microbiano); sueros, en sus manifesaciones tardías (noveno día), análogas a los eritemas escarlatiniforme y morbiliforme ocasionados por los salvarsanes, así como varios cuerpos químicos (yodo, yoduros, ácido pícrico, luminal, etc.), y agentes físicos (frío, luz, rayos X) (1).

Los agentes microbianos se han acreditado también como productores de fenómenos biotrópicos. Se citan: la neumonía como provocadora de gangrena por arteritis sifilítica y como reactivadora del herpes; el sarampión, como favorecedor de la tuberculosis; la vacuna antivariólica como reactivante del zona, etc.

Las vacunas también biotropizan. Las pústulas vacunales de los revacunados se reactivan por la inyección de vacuna tífica (JIMÉNEZ ONTIVEROS); la malaria latente se exalta por la vacuna antirrábica, etc.

Nosotros hemos observado varios casos de reavivamiento de infecciones dentarias por el tratamiento antirrábico y una varicela que apareció tras de la aplicación de la anatoxina diftérica, iniciándose los elementos dérmicos por el lugar donde se practicó la inyección.

Para explicar el biotropismo, MILLIAN acepta una exaltación de la virulencia microbiana más bien que un desfallecimiento inmunitario.

Fuerza es declarar la similitud que el *estado anérgico* tiene con el biotropismo en su modalidad microbiana, así como con el mecanismo productor de las infecciones de salida de NICOLLE.

El biotropismo empero se debería, según MILLIAN, como hemos dicho, a la exaltación de la virulencia microbiana, que es un concepto opuesto a lo que se entiende por *anergia*. No obstante, FEUILLÉE invoca el desfallecimiento del terreno, y JAUSION, PECKER y MEERSSMANN, lo atribuyen a la disminución de excitabilidad del sistema nervioso vegetativo como premonitorio de la anergia (2) y de la fase de inmunidad negativa.

---

(1) Véase "Biotropismo". (*Rev. Inst. Llorente*, 1933, núm. 38.)
(2) Diríamos de analergia, según la nomenclatura de DE LAVERGNE.

Instituto San Isidro de Madrid 2009.

CAPITULO V

INMUNOTERAPIA PASIVA

SUEROTERAPIA.—Antitoxinas aisladas con las seudoglobulinas.—Sueros heterólogos.—Preparación de los animales donantes.—Sueros antitóxicos y antimicrobianos.—Suero normal y hematopoyético.—Sueroterapia homóloga (sueroterapia por el suero de convalecientes y ex enfermos).—Autohemoterapia y autosueroterapia.

Los conocimientos adquiridos en el estudio de los fenómenos de inmunidad han proporcionado remedios específicos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, es decir, han fundamentado la *inmunoterapia.*

Esta parte de la ciencia de los remedios hemos de subdividirla en dos partes, según que los productos inmunizantes lleven los cuerpos defensivos ya fabricados al organismo o que actúen sobre la economía, despertando las defensas a expensas de un esfuerzo del individuo tratado. En el primer caso se realiza *inmunoterapia pasiva;* en el segundo, *inmunoterapia activa.*

Tanto en uno como en otro caso se actúa a veces sobre el organismo antes de que la infección se haya realizado: esto constituye la *profilaxis* en sentido inmunológico.

* * *

En el suero sanguíneo de un organismo inmunizado contra una determinada enfermedad infecciosa hemos visto que existen anticuerpos (antitoxinas, bacteriolisinas, etc.). Pues bien: estos complejos defensivos que circulan en el plasma pueden ser transmitidos a otro organismo, en el que despliegan su actividad como en el organismo donde tuvieron origen. Para conseguirlo se recurre a sangrar

Instituto San Isidro de Madrid 2009

al sujeto generador, separando el suero sanguíneo que lleva en su seno las defensas.

Este procedimiento ha sido perfeccionado modernamente, por la físicoquímica, para el tratamiento de aquellas enfermedades en que se ejerce sueroterapia antitóxica genuina (difteria, tétanos, escarlatina, etc.), por haberse logrado separar del todo proteico una parte (seudoglobulina) que está íntimamente unida a las antitoxinas, y con posterioridad se ha conseguido análoga purificación con los sueros llamados antimicrobianos (neumocócico, por ejemplo).

El capítulo más importante de la sueroterapia es el referente a los sueros específicos heterólogos. En efecto, la clínica tiene que recurrir a los animales como fuentes de producción. Con este objeto se emplean animales de gran talla (por razones industriales) y de reconocida salud. Generalmente se prefiere el caballo, pero pueden utilizarse carneros, cabras, asnos, vacas, etc. Para evitar los choques anafilácticos y dada la especificidad de su génesis, se ha recurrido, para los casos de reinyección a plazo de más de doce días, al empleo de sueros específicos de diferente animal. Esto, en la actualidad, se simplifica practicando la vacunación antianafiláctica, que en su lugar tratamos.

Los animales son preparados sometiéndoles a inyecciones de las toxinas correspondientes para los sueros antitóxicos, a inoculaciones de los gérmenes específicos en el caso de la sueroterapia antimicrobiana, y a las toxinas y a los microbios en la preparación de los sueros mixtos; técnica esta última más generalizada de día en día. Cuando el animal ostenta en su sangre una concentración de sustancias defensivas conceptuada como buena para la *valoración biológica*, es sangrado para recolectar su suero asépticamente.

Sueros antitóxicos y sueros antimicrobianos.—Ya hemos dicho que algunos sueros deben su eficacia a su poder antitóxico y que otros llevan su triunfo aparejado a su contenido en bacteriolisinas y sustancias que preparan a los microbios para la agresión de los fagocitos (bacteriotropinas).

A los sueros antitóxicos corresponden el antidiftérico, el antitetánico, el antiponzoñoso de CALMETTE, el antigangrenoso y el antiescarlatinoso.

Entre los antimicrobianos contamos con los siguientes sueros: antiestreptocócico, antimeningocócico, antimelitensis, antitifoídico, antipneumocócico y anticarbuncoso; citando con éstos los más importantes.

Junto a estos dos grandes grupos tenemos que admitir un ter-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cer grupo, de acción mixta, en el que se estudia el suero antidisentérico (1).

La clasificación expresada es muy esquemática. Gran parte de los sueros no son puramente antitóxicos ni estrictamente antimicrobianos, pero el marcado predominio de una u otra propiedad los caracteriza suficientemente para apellidarlos en la forma expresada. Los progresos de la investigación van descubriendo toxinas que antes pasaron inadvertidas (toxinas estafilocócica, del estreptococo hemolítico y meningocócica, por ejemplo), cuyo estudio promete halagadoras aplicaciones.

Los animales contienen naturalmente en su sangre, además de ciertas sustancias inmunizantes en debilísima proporción, otros cuerpos que favorecen la defensa paraespecíficamente (opsoninas y elementos activadores de la función del leucocito) y que actúan sobre la neoformación eritrocítica. De aquí la aplicación en clínica del *suero normal*.

Modernamente se exaltan estas propiedades de los sueros normales mediante sangrías periódicas de los animales donantes. Los sueros de estos animales, así preparados, se denominan *hematopoyéticos*. Estos sueros, en realidad, así como el procedente de animales cuya extirpación de una glándula provoca un estímulo endocrino (suero antitiroideo), corresponden de lleno al campo de la opoterapia.

Sueroterapia homóloga.—Tratamiento y profilaxis por el suero de convalecientes (ex enfermos). — Estriba su práctica en administrar suero sanguíneo de sujetos que han padecido la enfermedad a tratar, es decir, suero de convalecientes o de ex enfermos.

Este procedimiento tiene a su favor la mayor tolerancia del organismo para la albúmina de su especie.

Fué iniciada la sueroterapia homóloga hace treinta y seis años por NEISSER, SILVA y BOZZOLO, etc., con ensayos en la pneumonía, a cuyos trabajos siguieron intentos aislados y poco perseverantes por WEISBECKER, LEGRAIN, LEYDEN, etc. Desde hace dieciocho años el estudio se ha reanudado con más ardor, destacándose entre sus experimentadores FLEXNER, NICOLLE, NETTER, KLING, LEVADITI, BANZHAF, THRO, DEGPSURITZ, RENAULT, WIDFELT, MOOG, DEGWITZ, DEBRÉ, etc. Entre nosotros MUÑOYERRO ha pu-

---

(1) Como es sabido, la fiebre del heno y el catarro de primavera y otoño (crisis estornutatorias) están motivadas por la acción tóxica del polen de ciertas plantas. Contra esta acción se ha preparado un suero antitóxico elaborado mediante inmunización del caballo, que se emplea localmente sobre las mucosas nasal y conjuntival. También se tratan estas manifestaciones de un modo activo inyectando a los pacientes extractos del polen; cuyo método requiere un diagnóstico preciso de la susceptibilidad individual respecto al polen de varias plantas, que se lleva a la práctica por medio de pruebas intracutáneas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

blicado interesantes observaciones acerca de la sueroatenuación y sueroprofilaxis del sarampión.

POLIOMIELITIS.—La presencia de sustancias neutralizantes del virus en los monos convalecientes se demostró hace ya bastantes años. En Alemania lo observaron RÖMER y JOSEPH en el año 1910, y en el mismo año, NETTER y LEVADITI, en Francia, y FLEXNER y LEWIS, en América. Estos últimos autores demostraron además que el suero de monos convalecientes de poliomielitis, si era inyectado subduralmente a otro individuo de otra especie veinticuatro horas antes de la inyección del virus, prevenía la parálisis.

En el hombre, los ensayos han sido numerosos (NETTER, PETIT, AICOCK, PARK, KRAMER, etc.).

NETTER, con inyecciones repetidas de suero de ex enfermos, asevera que se obtienen resultados curativos, sobre todo en las parálisis de reciente fecha (de menos de dos días) o cuando puede instituirse el procedimiento antes de que surja la parálisis (diagnósticos prematuros posibles en medio epidémico). También se consiguen buenos resultados actuando antes de transcurrir una semana de la instalación de la parálisis.

Se emplea el suero de ex enfermos (aun cuando de su enfermedad hayan transcurrido varios años) en inyecciones intrarraquídeas, diarias, a la dosis de 7 a 15 c. c. durante períodos de varios días (diez días).

Se admitió que el tratamiento prematuro por inyección subdural practicado durante el período preparalítico disminuiría la intensidad y frecuencia de las parálisis. Las observaciones de KRAMER (1932) no fueron favorables a este principio. Las de PARK, llevadas a cabo en el verano de 1931, no fueron tampoco más alentadoras. El diagnóstico se estableció en el período preparalítico y el tratamiento se efectuó con dosis grandes de suero de convalecientes (40 a 100 c. c.), empleando la vía subdural en colaboración con la muscular y otras. El cuadro siguiente sintetiza los resultados.

	N.º de casos	Mortalidad por ciento	Parálisis por ciento	Paresias por ciento	Parálisis o Paresia
Tratados.	519	3,8	19,6	7,7	68,8
No tratados.	408	0,9	11,0	14,2	73,7

La sueroterapia heteróloga practicada con suero de caballo inmunizado con sustancia nerviosa poliomielítica ha dado resultados

Instituto San Isidro de Madrid 2009

muy inciertos (PETIT, NEUSTAEDTER, WEYER, PARK y BANZHAF, 1929-1931, THRO, FAIRBROTHER y MORGAN, 1930).

Algunos experimentadores han encontrado sustancias neutralizantes del virus en sujetos normales que vivían en lugares donde la infección se desenvolvía. Se ha supuesto que estos individuos constituyeran casos de infecciones latentes o inaparentes (AYCOCK y KRAMER, 1930; KRAMER, 1932; BRODIE, 1932; etc.).

Elección de donantes.—Después de varios años de padecida la enfermedad se demuestran aún las sustancias neutralizantes del virus poliomielítico. En los recientemente afectados se esperará para obtener la sangre a la cesación de todos los síntomas agudos. DAVID requería para sangrar que transcurrieran diez días, una vez pasada la infección.

También es muy importante seleccionar los casos que positivamente han padecido formas típicas, y en los que fueron tratados, a su vez, con suero de convalecientes, demorar la sangría aún más, para eliminar la posibilidad señalada por AYCOCK, ELIOT, LUTHER y KRAMER, de que el suero no posea, por dicha circunstancia, el poder neutralizante de los no tratados. Finalmente, es conveniente elegir los sujetos mejor constituídos.

SARAMPIÓN.—NICOLLE y CONSEIL (1918) precisaron que en aquellos niños que han estado en contacto con un sarampionoso se puede evitar la infección en el 95 por 100 de los casos tratándolos con el suero específico de convalecientes.

La sueroterapia homóloga ha sido experimentada con buenos resultados para la prevención del sarampión en Alemania, Estados Unidos, Francia, España, etc.

A medida que se cura un sarampionoso, aparecen en su sangre sustancias inmunizantes, cuyo máximo es notorio hacia el décimo día de la desfervescencia. Después disminuyen, pero son todavía abundantes al cabo de tres meses.

Con el suero de convalecientes se puede conseguir la *prevención* cuando se inyecta dentro de los cinco primeros días del contagio. Cuando la inyección se realiza después de este plazo (sexto, séptimo u octavo días del contagio), el sarampión aparecerá muy probablemente, pero su cuadro morboso estará beneficiosamente modificado y exento de complicaciones (*atenuación*) (1). Por esto, y con objeto de conseguir una inmunidad permanente, sería la *seroatenuación* una práctica muy recomendable en los niños robustos, pues se pro-

---

(1) La práctica de la seroatenuación fué propuesta por DEBRÉ y sus colaboradores RAVINA, BONNET y MLLE. BENOIST.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ducen signos catarrales, cutáneos y febriles atenuados, sin complicaciones, dejando tras de sí un estado de inmunidad duradero e intenso. Como curativo, el suero de convalecientes tendrá indicaciones en las formas graves.

La dosis es de 6 c. c. hasta los tres años, y de 10 a partir de esta edad. Basta, sin embargo, con administrar 1 c. c. por año de edad.

Estas dosis serán inyectadas intramuscularmente.

La inmunidad que presta el suero de convalecientes de sarampión persiste durante dos semanas o un mes.

Con el mismo objeto y a falta de suero de convalecientes, se puede emplear el suero de padres y hermanos que hayan padecido sarampión (1). MUÑOYERRO, con esta práctica ha obtenido excelentes resultados curativos en bronconeumonías sarampionosas. Las dosis con estos sueros han de ser mayores (triple que el de convalecientes). Para abreviar las manipulaciones se puede inyectar sangre total, duplicando las dosis y previniendo la coagulación con citrato de sosa (2 a 3 c. c. de solución al 10 por 100 para la toma).

El suero de convaleciente tendrá, sin embargo, preferencia. Se recogerá la sangre para su obtención al sexto u octavo días del descenso térmico, verificando las pruebas de asepsia y de investigación de enfermedades transmisibles.

ESCARLATINA.—La inmunidad en la escarlatina no aparece como en el sarampión. Hasta el décimoquinto día no surge la antitoxina en el suero, no debiendo recogerse la sangre de convaleciente, según DEBRÉ, LAMY y BONNET, hasta la quinta semana. Se admiten en la actualidad, como dosis de este suero, 20 c. c. para los niños y 30 c. c. para los adultos.

La menor contagiosidad de la escarlatina con relación al sarampión impide que el procedimiento dé una impresión tan halagüeña como en aquella infección. La escarlatina tiene un largo período contagioso (continúa estableciéndose la cuarentena para el aislamiento). Esto es un obstáculo para la prevención, puesto que el suero actúa solamente durante dos a tres semanas. Se ha aconsejado descubrir los portadores de estreptococos hemolíticos entre los convalecientes, y en caso negativo reducir la cuarentena (DEBRÉ y BONNET). Lo mejor sería la vacunación activa hecha con antelación, asociada a otras vacunas (véase "Vacunaciones asociadas").

En la actualidad se dispone de la antitoxina escarlatinosa para

---

(1) Trabajos de DEBRÉ, BONNET y CROS-DECAM.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

conseguir la profilaxis de urgencia y la vacuna antiescarlatinosa para la inmunización duradera, como se leerá más adelante.

COQUELUCHE.—La coqueluche produce una inmunidad sólida y duradera. Por esto se pensó en la eficacia del suero de convalecientes.

Hay que recoger la sangre en la semana siguiente a la terminación de las quintas (DEBRÉ y MARIE).

Estará indicado su empleo desde el momento en que se haya podido establecer el contacto del niño con el enfermo. El período de incubación de la coqueluche es de seis a quince días.

Según MARIE, se inyectarán las dosis siguientes:

Hasta un año	5 c. c.
De uno a dos años	6 c. c.
De dos a tres años	9 c. c.
De tres a cinco años	12 a 15 c. c.
De cinco años en adelante	15 a 20 c. c.

Se empleará mediante inyección subcutánea o intramuscular.

Cuando no se disponga de suero de convalecientes se puede recurrir al de antiguos enfermos inyectando 20 c. c.

Otras enfermedades en que se ha empleado la sueroterapia homóloga.—En el tifus exantemático se ha ensayado con resultados poco definidos. En la viruela, TEISSIER y MARIE dicen haber conseguido resultados seductores. Ambos grupos de ensayos se refieren al aspecto curativo.

En la parotiditis epidémica, DEBRÉ, TEISSIER y CAMBESSADES han triunfado en cuanto a profilaxis, y sobre todo por lo que respecta a la evitación de orquitis en los casos de parotiditis ya constituída.

Autohemoterapia y autosueroterapia.—Consiste en inyectar a un sujeto su propia sangre o suero de ésta, extraída por punción venosa. Se ha empleado esta terapia con fines desensibilizantes en procesos de naturaleza anafiláctica (urticaria, prurito, etc.), teniendo en cuenta el choque coloidoclásico que se produce.

Desde un punto de vista inmunoterápico, fué GILBERT el primero en emplear la autosueroterapia, con cuyo procedimiento trató las pleuresías (inyección subcutánea del exudado pleurítico).

Modernamente hacen algunos clínicos autohemoterapia en ciertas infecciones localizadas del diagnóstico etiológico dudoso y en

Instituto San Isidro de Madrid 2009

determinadas infecciones criptogenéticas, para lo cual inyectan intramuscularmente de 3 a 10 c. c. de sangre un par de veces por semana.

Se intenta con esto, al fin y al cabo, la defensa que origina la proteinoterapia paraespecífica.

ROTHER emplea desde reciente fecha la autohemoterapia para la profilaxis de los fenómenos séricos secundarios (véase capítulo VII).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO VI

TECNICA DE LA SUEROTERAPIA

TECNICA DE LA SUEROTERAPIA.—Plazo de validez de los sueros.—Las precipitaciones albuminoideas.—Inconvenientes de los sueros recientes.—Conservación de los sueros.—Cómo han de ser abiertas las ampollas.—Preparación de las jeringas.—Jeringas preferibles para la sueroterapia.—La práctica de las inyecciones de suero.—Cuidados previos.—Las inyecciones subcutáneas, intramusculares, endovenosas e intrarraquídeas.—Punción lumbar.—Punción dorsal.—Punción suboccipital o cisternal.—Punción intraventricular.

Fecha de vencimiento de los sueros. — Las precipitaciones albuminoideas.—Inconvenientes de los sueros recientes.—Conservación de los sueros. — Los institutos preparadores ofrecen los sueros contenidos en ampollas cerradas al soplete y con la fecha hasta que pueden ser usados con absoluta garantía de eficacia (1).

Los sueros, pasado algún tiempo presentan precipitaciones de naturaleza albuminoidea. Esto no significa en modo alguno que estén alterados. Basta dejarlos en reposo para observar que la masa sobrenadante está transparente. Los sueros alterados no ostentan transparencia aun cuando se dejen en reposo. Además, la contingencia de la alteración sólo es factible cuando están contaminados (sépticos), y esto es muy difícil que ocurra, porque las casas preparadoras sólo lanzan al mercado los productos comprobados. Por otra parte, los sueros muy recientemente preparados no son preferibles, porque dan lugar, con mayor frecuencia, a los fenómenos séricos. Por consiguiente, desde este punto de vista, debe darse la preferencia a los sueros con precipitaciones.

Cómo han de ser abiertas las ampollas.—Preparación de las jeringas.—Jeringas preferibles para la sueroterapia.—Después de rayar circularmente con una serreta el cuello de las ampollas (fig. 15),

---

(1) Está legislado que el plazo de validez de los sueros se considere de cinco años como máximo

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se abren éstas mediante la maniobra que representa la figura 16, utilizando una compresa esterilizada para no herirse el operador. Es muy conveniente flamear ligeramente la abertura de la ampolla. Las jeringas con los émbolos separados y las agujas serán hervidas du-

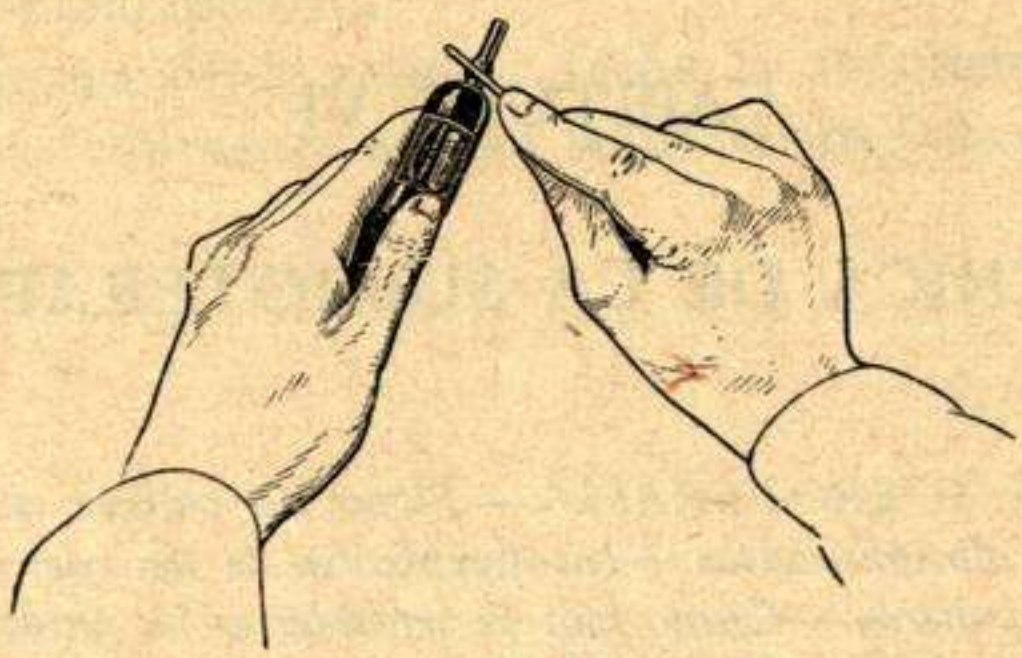


FIG. 15.
Rayado del cuello de la ampolla.

rante diez o quince minutos en un receptáculo tapado. Los hervidores que para el efecto construye el comercio, son excelentes. Transcurrido el tiempo marcado, se apaga el fuego y se decanta el agua cuidadosamente. Una vez que las jeringas se han enfriado se procede



FIG. 16.
Maniobra de abrir la ampolla, después de rayar el cuello, sirviéndose de una compresa.

a armarlas con todas las precauciones de asepsia. Para esta maniobra nos serviremos de unas pinzas flameadas.

Queremos hacer hincapié en un detalle de interés respecto a la elección de jeringas con destino a la aplicación de sueros. Es el siguiente: las jeringas de cristal sistema LUER, al cargarlas con el suero, queda el émbolo al descubierto, de modo que es muy difícil evitar

Instituto San Isidro de Madrid 2009

un contacto con las manos del práctico. Cuando se va a inyectar de una vez la cantidad de suero que cabe en la jeringa, esto no tiene importancia; pero cuando hay que inyectar cantidades mayores y, por tanto, es preciso volver a cargar la jeringa, se corre el riesgo de una contaminación, porque el mismo émbolo ha impurificado las paredes internas de la jeringa. Esto puede evitarse extremando los cuidados (véanse las figuras 17 y 18), y sobre todo recurriendo a las jeringas sistema Record, cuyo tallo del émbolo está aislado en el cuerpo de bomba. Después de practicar una inyección de suero o de antitoxina, lávense con agua abundante la jeringa y la aguja.

La práctica de las inyecciones de suero.—Cuidados previos.

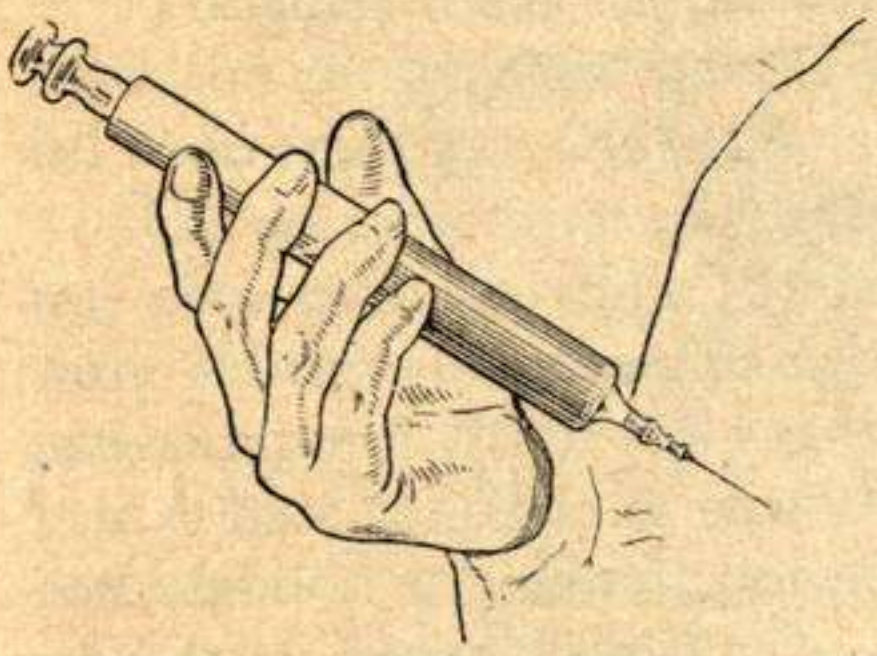


FIG. 17.

Prensión incorrecta de la jeringa tipo LUER. De este modo se contamina el émbolo y no es lícito volver a cargar la jeringa sin riesgo de infectar.



FIG. 18.

Prensión correcta de la jeringa tipo LUER.

Antes de proceder a inyectar suero se indagará si el enfermo ha sido inyectado antériormente (más de diez días antes) con suero de la misma procedencia animal, y si padece enfermedades de tipo alérgico (véase capítulo VII).

Inyección subcutánea.—Cada vez se restringe más la vía subcutánea en la sueroterapia, dada la extraordinaria intensificación de los efectos terapéuticos que se obtiene con la vía intramuscular y sobre todo con la intravenosa.

Tiene, sin embargo, aplicaciones utilísimas. Desde luego toda la acción preventiva de los sueros se consigue mediante inyecciones subcutáneas. También se emplea curativamente en los procesos de poca intensidad y en los graves para prolongar la acción de precedentes inyecciones intramusculares o intravenosas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se practica, preferentemente, en los flancos del abdomen, previa desinfección de la piel con una pincelada de tintura de iodo o frotamiento con un trozo de algodón empapado de alcohol o alcohol éter, procurando dar a la aguja la inclinación conveniente para que el suero quede de un modo perfecto debajo de la piel, pues las inyecciones intracutáneas son dolorosas. Haciendo la picadura en el seno de un pliegue se logra fácilmente una inyección correcta. Practíquese la inyección con lentitud.

Cuando hay que administrar en una sola vez un volumen de suero que exceda la capacidad de la jeringa, se desinserta ésta de la aguja para no hacer sino una puntura y se aspira nueva cantidad de suero con otra aguja que se tenga preparada con tal objeto, pues

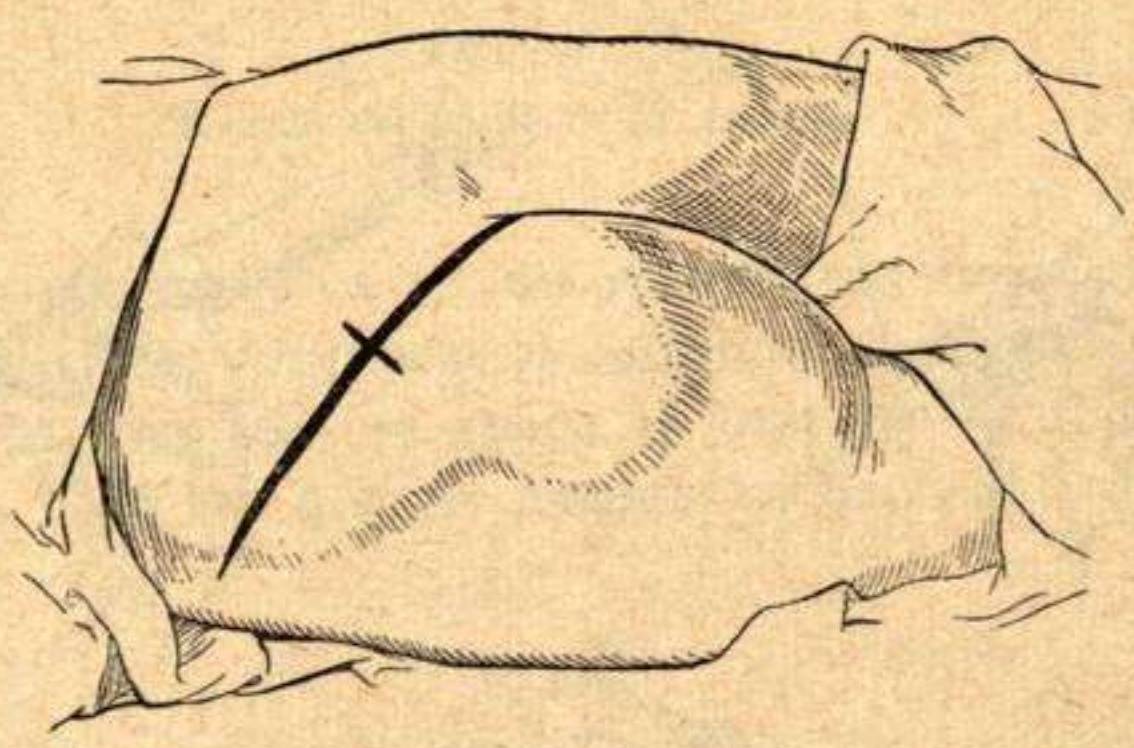


FIG. 19.

haciéndolo con la alargadera solamente se comete una falta de asepsia, ya que dicha parte es fácil que haya tenido contacto con la mano del operador.

Inyección intramuscular.—Intramuscularmente inyectados, se absorben los sueros mucho más rápidamente, y se consigue, por tanto, una mayor concentración de anticuerpos en el enfermo.

Se emplearán agujas largas, de 7 centímetros. La región preferible es la parte superior de la nalga (punto medio de la línea que une la cresta ilíaca con la parte superior del pliegue interglúteo) (fig. 19).

Previa desinfección de la región con tintura de iodo o alcohol, se hunde la aguja perpendicularmente y se espera unos instantes, para estar seguros de que no sale sangre. Después se inyecta lentamente.

Es inyección no más dolorosa que la subcutánea.

A la vía intramuscular se dará preferencia no tratándose de pro-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cesos de poca intensidad. También se recurre a ella cuando estando indicada la vía venosa no se encuentra una vena adecuada.

Inyección intravenosa. — Es, desde luego, la más rápida en efectos terapéuticos. Está indicada en los cuadros graves privativos de una sueroterapia intensiva. La difteria, el tétanos, la gangrena gaseosa, etc., se benefician de su empleo extraordinariamente. *Recuérdese que es también la que obliga a proceder con mayor cautela, por la posibilidad de los fenómenos anafilácticos inmediatos: jamás se inyectará suero endovenosamente a un sujeto sensibilizado por una inyección anterior* (individuos inyectados con suero más de diez días antes) sin proceder a la vacunación antianafiláctica. *En los individuos que padezcan enfermedades de tipo alérgico no se empleará esta vía bajo ningún pretexto.*

Tomadas todas las precauciones mencionadas, procederemos a la inyección intravenosa, que llevaremos a cabo en una vena del pliegue del codo (mediana cefálica o la que esté en mejores condiciones).

Las mejores venas para este objeto son aquéllas, no muy aparentes, pero poco movibles. Se ciñe al brazo un tubo de goma o una cinta elástica cualquiera para dificultar la circulación de retorno, sin interrumpir el latido de la radial. Se desinfecta la región con alcohol, y si se hace con iodo se secunda, de todos modos, de un frotamiento con algodón y alcohol, porque la tintura de iodo oculta la coloración de las venas visibles.

De todos modos, se impone palpar la vena y cerciorarse de su situación. Con la mano izquierda, aplicada de modo que el pulgar comprima la vena por debajo del punto a puncionar y los dedos restantes queden en la cara posterior del codo, se consigue una buena inmovilización del vaso elegido. Entonces se punciona la vena, dando a la aguja la debida oblicuidad. Obtenida la sensación de resistencia vencida, se hace una ligera tracción del émbolo, que dará por resultado la entrada de un poco de sangre en la jeringa. Inmediatamente se suprime la compresión del brazo y se procede a la inyección del suero, que se hará lentísimamente, empleando, por lo menos, cinco minutos para inyectar 20 c. c. de suero. Se vigilará constantemente el estado del enfermo, para, al menor síntoma alarmante, interrumpir la inyección, que pasados algunos minutos de haber cedido las causas de la interrupción se reanudará prudentemente.

Es buena práctica, pero no imprescindible, incorporar la dosis de suero a dos o tres veces su volumen de solución salina, para lo cual se adiciona el suero a las ampollas de solución salina que el comercio expende.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Las agujas para inyecciones intravenosas serán cortas y de corto bisel.

Es muy útil interponer entre la jeringa y la aguja un tubo de goma de 10 a 15 centímetros para practicar las inyecciones de suero en general y especialmente las intravenosas, sobre todo con las jeringas cuyo calibre no permite hacer la inyección en un solo tiempo. Con la interposición del tubo, basta comprimir éste, manipulación que se encomienda a un ayudante, para poder ocuparse en cargar la jeringa nuevamente (1).

Inyección intrarraquídea.—La vía intrarraquídea (inyección subaracnoidea) se emplea en la sueroterapia de la meningitis epidémica, del tétanos y de las meningitis neumocócicas, etc.

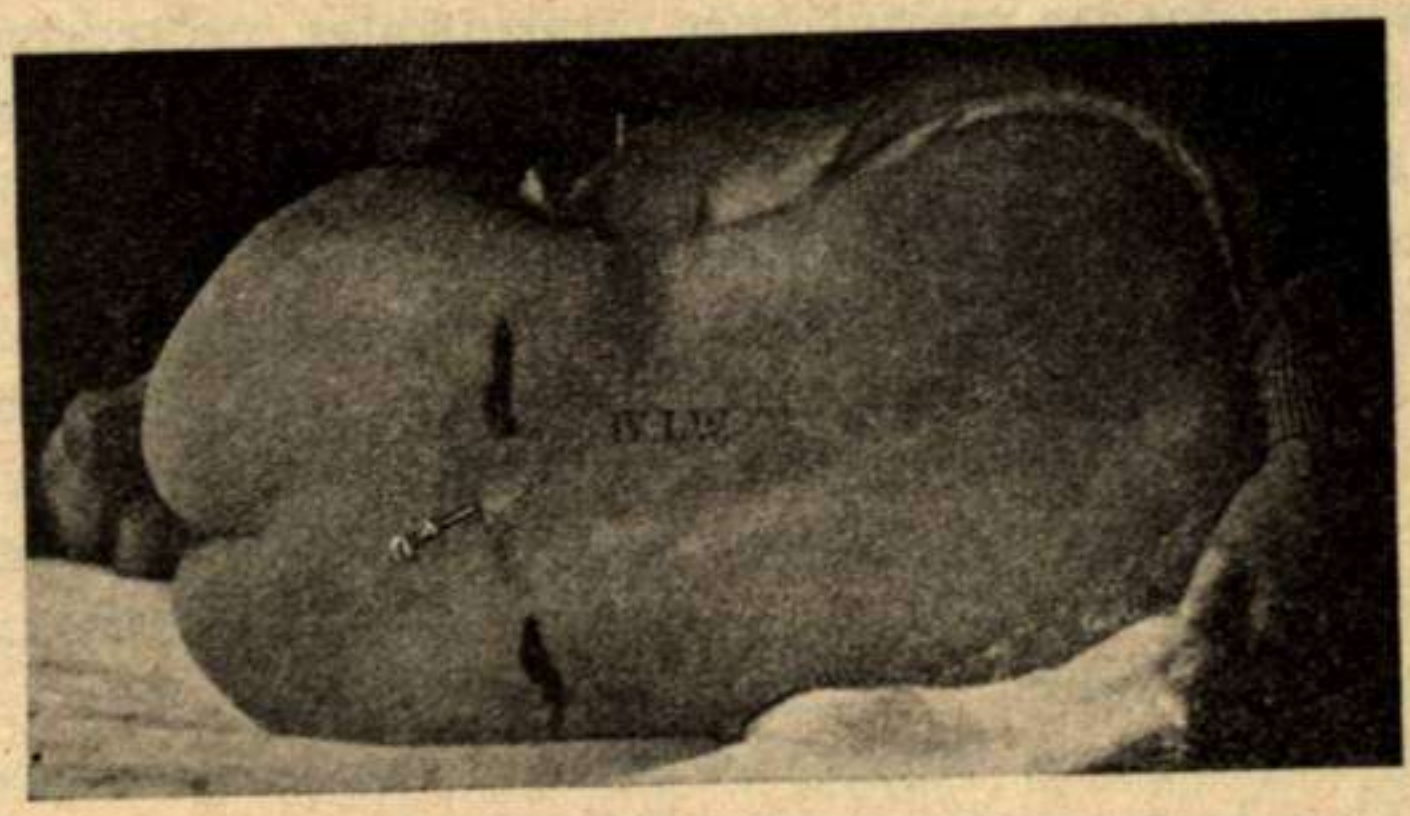


FIG. 20.

Práctica de la punción lumbar estando el enfermo echado (KAFKA).

Punción lumbar. — Para practicarla, el enfermo puede estar echado o sentado. Es preferible la primera posición, para evitar accidentes por descompresión.

Colocado el paciente sobre un costado, se procura que flexione la cabeza y aproxime las rodillas al tronco lo más posible, posición que mantendrá un ayudante.

Practicándose de preferencia la punción en el tercer espacio intervertebral lumbar, se traza con tintura de iodo una línea perpendicular al raquis que pase por la parte más alta de las crestas ilíacas; esta línea corta el raquis a nivel de la cuarta apófisis espinosa lumbar:

---

(1) Cuando se emplee el tubo de goma intermedio, debe proveerse al mismo de un trozo de tubo de vidrio intercalar para tener conocimiento del reflujo de la sangre.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

inmediatamente por encima se encuentra el tercer espacio, que es el de elección (fig. 20). Puede hacerse también en el segundo.

Desinfectada la región con tintura de iodo y aseptizadas escrupulosamente las manos del operador, éste tomará el trócar por el mango como si fuera un portaplumas.

El índice de la mano izquierda se aplicará sobre la cuarta apófisis espinosa. Se perfora la piel por encima de este punto, haciendo avanzar el trócar lentamente, dándole una ligera inclinación de abajo arriba y de atrás adelante (fig. 23). Una vez obtenida la sensación de

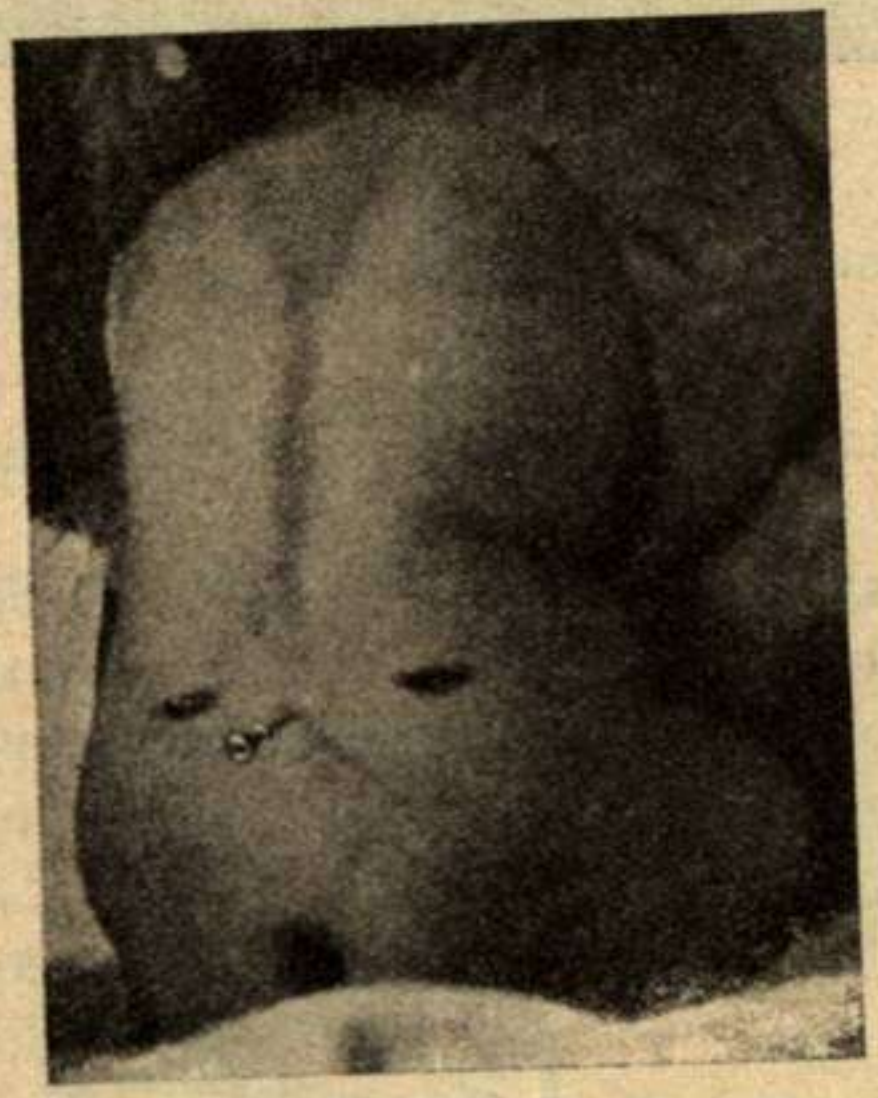


FIG. 21.

Práctica de la punción lumbar estando el enfermo sentado (KAFKA).

resistencia vencida, se saca el mandril y se deja salir el líquido en la cantidad deseada.

Dicha cantidad será igual o aproximadamente igual a la del suero que se haya de inyectar, sin que exceda de 20 c. c. en el niño, ni de 30 c. c. en el adulto.

A la jeringa se adaptará un tubo de goma que pueda aplicarse debidamente al trócar. Cualquier movimiento del enfermo evita así torceduras del trócar y roturas de la jeringa o rectificaciones de la posición del mismo trócar.

Las inyecciones intrarraquídeas se practicarán con la mayor lentitud. La evacuación del líquido cefalorraquídeo conviene, como

Instituto San Isidro de Madrid 2009

hemos dicho, que sea aproximadamente igual a la de suero que se vaya a inyectar; pero si no puede obtenerse cantidad de líquido en armonía con la dosis de suero indicada, se inyectará de todos modos la dosis de rigor, procediendo con la mayor lentitud.

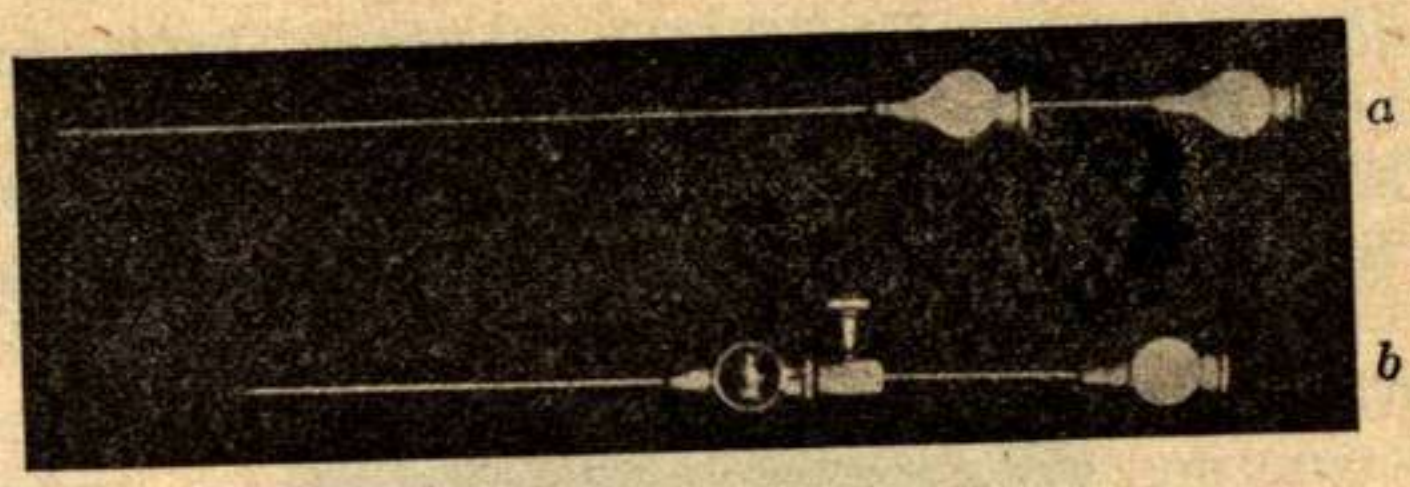


FIG. 22.

Cánulas de WECHSELMANN para las punciones lumbar, dorsal. etcétera: *a*, original; *b*, modificada (KAFKA).

Los sueros para estas inyecciones se templarán en el baño de agua a 37° ó 38°.

Punción dorsal.—Se practica en los casos de tabicamiento meníngeo que crea obstáculos para la difusión del suero y también en las meningitis prolongadas que han exigido numerosas punciones



FIG. 23.

lumbares, en las que se hace muy difícil insistir (dolorimiento, ulceraciones, infiltración, etc.).

Se practica en la línea media, formando el trócar con la columna vertebral un ángulo muy agudo. El trócar se manejará *sin mandril y se introducirá lentísimamente*, para cesar en el avance en el momento que se obtenga una gota de líquido. También es indispensable que durante las manipulaciones ulteriores, el operador se ocupe exclusi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

vamente de la inmovilidad de la aguja, por el peligro de herir la medula.

Punción suboccipital o cisternal.—No sustituye a la punción lumbar, sino que tiene indicaciones precisas. Su técnica es más sencilla que aquélla y menos dolorosa.

El objeto de la punción suboccipital es la obtención del líquido cisternal por ataque directo al lago subaracnoideo cerebeloso inferior, que tiene un diámetro de 15 milímetros.

Es preferible practicarla estando el enfermo echado, posición que garantiza mejor la inmovilidad del enfermo que esta operación requiere. Una hora antes, conviene administrar al paciente una inyección de morfina-escopolamina, si se trata de enfermos excitables o psicópatas, pero no es siempre preciso.

La esterilización del material (trócar, jeringas, etc.) ha de hacerse en la estufa a seco y no por ebullición. Se empleará la misma clase de trócares que para la punción lumbar, pero de bisel corto y fino.

Se rasurará la región y se hará una desinfección cuidadosa.

La cabeza del enfermo se colocará en semiflexión, evitando las flexiones laterales.

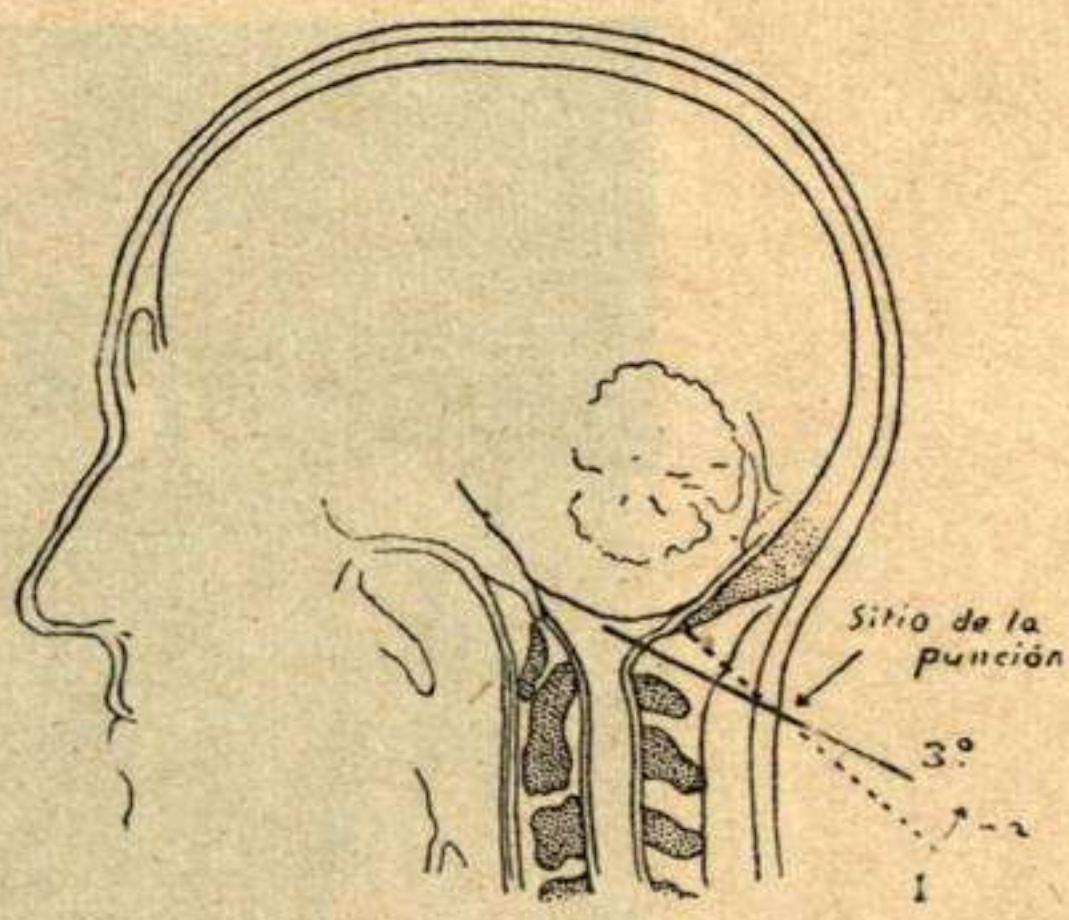


FIG. 24.

Punción cisternal. 1.ª Posición inicial del trócar.—2.ª Movimiento de báscula.—3.ª Posición definitiva del trócar.

Se atacará a 2 ó 3 centímetros por debajo de la protuberancia occipital externa. MONTAUD aconseja "seguir con el trócar una dirección ligeramente inclinada (véase fig. 24), hasta tropezar con la superficie ósea del borde posterior del agujero occipital, momento en que se bascula la aguja hacia arriba, de forma que quede perpendicularmente y, en algunos casos, con cierta tendencia a la inclinación descendente". En este punto de la operación, precisa convencerse de la permeabilidad de la aguja, sin cuyo requisito no es lícito avanzar. Se obtiene este indispensable dato, avanzando con extraordinaria lentitud, por trayectos de medio a un milímetro, y sacando el fiador a cada nuevo avance, hasta notar la sensación de resistencia vencida, delatadora de haber atravesado la membrana atloidea; a veces no se

Instituto San Isidro de Madrid 2009

percibe esta sensación. El líquido sale espontáneamente, estando el enfermo echado.

La punción cisternal da mayor contingente de líquidos exentos de sangre (MONTAUD).

Si el líquido sale con dificultad, la compresión de las yugulares activa su salida (SICARD).

INDICACIONES DE LA PUNCIÓN CISTERNAL.—Debe emplearse asociada a la punción lumbar en los casos de meningitis epidémica con síntomas de tabicamiento (MONTAUD).

Esto permite hacer llegar el suero a la lesión y representa un progreso extraordinario en la terapéutica para aquellas edades en



FIG. 25.

Práctica de la punción cisternal estando el enfermo sentado (KAFKA).

que por osificación de la fontanela, no puede actuarse fácilmente sobre las cavidades intraventriculares.

Está también indicada la punción cisternal en el diagnóstico de las meningitis, porque el líquido obtenido de esta manera presenta más precozmente los signos patológicos; por ejemplo, la presencia del agente etiológico en la forma tuberculosa. En todas las meningitis, en general, el líquido cisternal arroja datos diagnósticos con mayor precocidad que el obtenido por punción lumbar.

Respecto a las diferencias de composición entre los líquidos lumbar y cisternal, aquéllas son de poca monta en los casos normales, siquiera haya alguna mayor proporción de albúmina y células en el líquido lumbar. En los casos patológicos, la diferencia se exagera

Instituto San Isidro de Madrid 2009

más, a excepción de la glucosa, que acusa valores superiores en el líquido cisternal.

Punción intraventricular.—Se impone practicarla en la piocefalia cuando se obstruyen los orificios que ponen en comunicación el espacio subaracnoideo con los ventrículos.

En el niño y en el adulto ha de ser precedida la punción intraventricular de la trepanación, y, por consiguiente, queda la intervención en estos casos relegada a los cirujanos.

En el niño de pecho se lleva a cabo con facilidad, porque no hay necesidad de hacer trepanación (fig. 26).

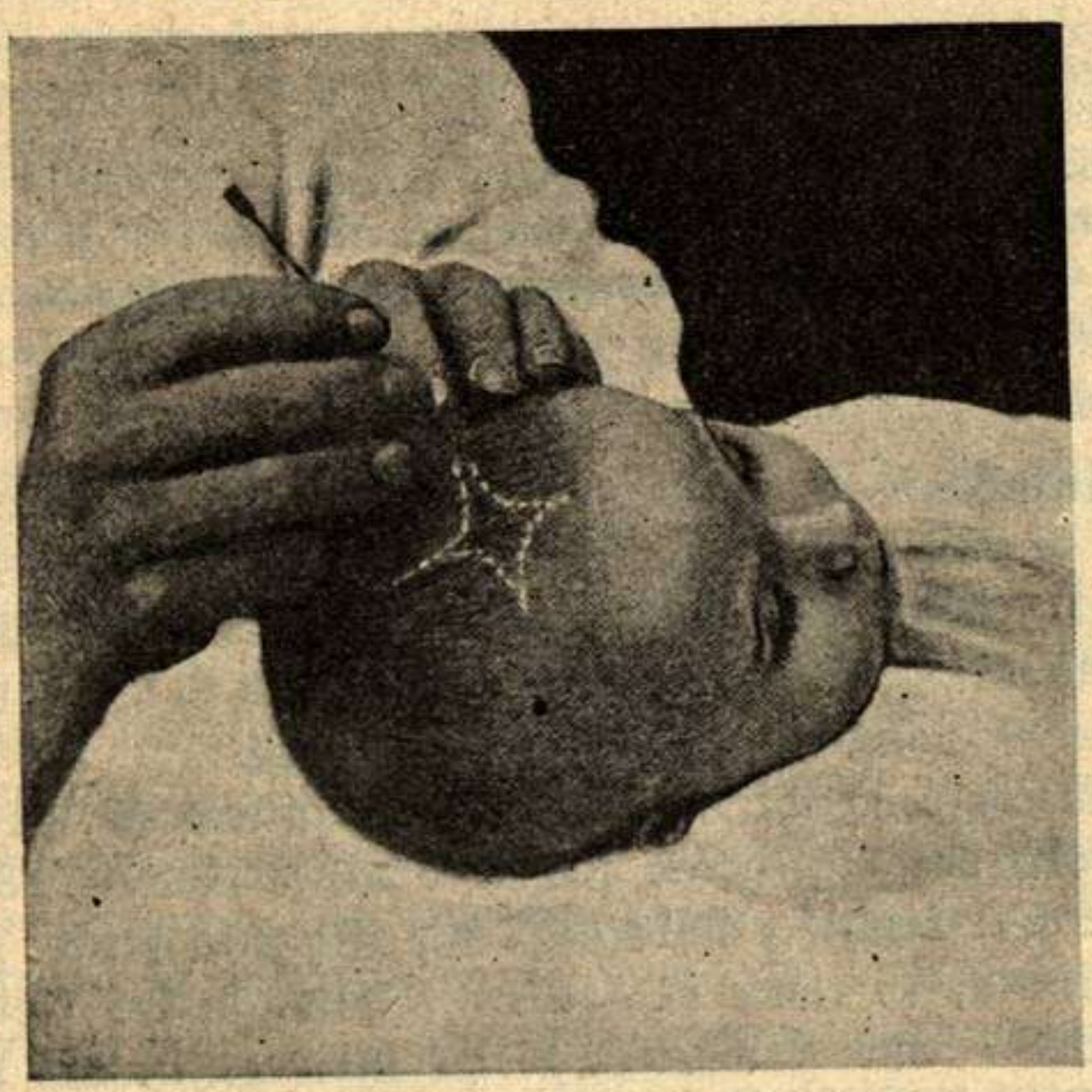


FIG. 26.

Punción ventricular en el lactante. (Fot. Instituto Pasteur.)

Se practica la punción en el ángulo externo de la fontanela bregmática, atacando a 2,5 centímetros de la línea media, previos rasuramiento y aseptización de la región. Se hace penetrar la aguja de arriba abajo y de fuera adentro, con una oblicuidad de unos 20°. Se introducirán 2 a 4 centímetros de aguja. De este modo se avanza, generalmente, en el seno de la segunda circunvolución frontal.

La llegada al ventrículo es anunciada por la salida de líquido, que evacuaremos en un volumen de 30 a 60 c. c. A continuación se inyecta el suero con gran lentitud, sin sobrepasar una cantidad de 30 c. c.

Se vigilará constantemente la inmovilidad de la aguja.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO VII

LA ENFERMEDAD DEL SUERO

GENERALIDADES.—Frecuencia de los fenómenos séricos.—Descripción de los fenómenos séricos.—Patogenia de la enfermedad del suero.—Evitación del choque primario.—Tratamiento del choque primario.—Evitación y tratamiento de los fenómenos secundarios.—Pruebas para establecer el diagnóstico de la sensibilidad sérica (prueba de la escarificación, prueba intradérmica y prueba ocular).—Normas prácticas.

Generalidades.—Poco después de incorporar la sueroterapia antidiftérica a la práctica médica, es decir, de 1893 a 1894, se observaron las manifestaciones que constituyen el síndrome de la enfermedad del suero. ROUX, MARTIN y CHAILLOU (1894) trataron de este asunto en el Congreso celebrado en Budapest.

Primeramente se atribuyó el efecto a la antitoxina, pero trabajos aparecidos poco después, como los de JOHANNESSEN (1895) y los de BECLÈRE, CHAMBON y MÈNARD, un año más tarde, pusieron la cuestión dentro de su cauce verdadero, señalando las albúminas del suero del caballo como causantes de las manifestaciones patológicas observadas. Con posterioridad aparecieron los trabajos sobre la anafilaxia y las observaciones emparentadas con ella, que exponemos en el capítulo correspondiente.

Una inyección de suero puede determinar, al cabo de siete a doce días, eritemas del tipo de la urticaria, de la escarlatina o del sarampión, que se inician por el lugar donde la inyección se practica; prurito; fiebre (38°, 39°); algias, especialmente en las articulaciones, que en ocasiones se tumefactan; infartos ganglionares; edemas, etc.

Cuando la inyección de suero recae en un sujeto que más de doce a catorce días antes ha recibido parenteralmente suero de la misma procedencia animal, estas manifestaciones son más frecuentes, pueden ser de considerable intensidad y desde luego más precoces, a veces inmediatas, revistiendo en ocasiones un cuadro aparatoso, ca-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

racterizado por la sintomatología que se logra en la anafilaxia experimental de los animales de laboratorio (disnea, convulsiones, diarrea, hipotensión, leucopenia), de cuyo cortejo sintomático suelen rehacerse los enfermos.

Apresurémonos a hacer resaltar que este aparatoso síndrome, aun en los inyectados con anterioridad, es decir, aun en los hipersensibilizados, no se presenta sino cuando se recurre a la vía venosa, y en todo caso a la intramuscular. Son excepcionales tales episodios cuando se emplea la vía subcutánea; nosotros no los hemos observado jamás en este caso.

Desde el punto de vista práctico se vienen separando los cuadros de la enfermedad del suero de los primoinyectados, acaecidos a los ocho o catorce días de la inyección, que se distinguen con el nombre de *fenómenos séricos*, de los síndromes agudos que surgen inmediatamente después de la inyección, en los reinyectados *(choque primario)*, con el cortejo sintomático de la anafilaxia experimental, denominándolos a éstos *signos de anafilaxia*. La distinción es artificiosa, puesto que el cuadro agudo inmediato se ha presentado, aun cuando excepcionalmente, en sujetos inyectados por primera vez.

En el capítulo de la anafilaxia hemos mencionado la hipersensibilidad para el suero, que es una hipersensibilidad, por así decirlo, espontánea para las albúminas heterólogas, clasificada en lugar aparte en los esquemas de COCA y *considerada como de origen atopénico*.

Muchas sustancias son a la vez antigénicas y atopénicas, como le acontece al suero, aun cuando, como TOPLEY indica, COCA y COOKE separen la enfermedad del suero de la verdadera atopía.

Lo cierto y positivo es que, invóquese el mecanismo que se quiera, la desensibilización para el suero no se produce como no sea para el choque fulminante de genuino mecanismo anafiláctico; pero los fenómenos secundarios de urticaria, fiebre, edemas, etc. y el choque atopénico no se evitan por la inyección desensibilizante de suero.

Se pueden observar fenómenos séricos con sueros homólogos. El caso citado por DOOLEY (*J. amer. med. Assoc.*, 1932) es muy demostrativo. Se trataba de un muchacho de catorce años, que fué inyectado con 45 c. c. de suero de convalecientes de poliomielitis, obtenido ocho días antes y que presentó la enfermedad del suero. Cuatro semanas más tarde se hicieron pruebas intradérmicas para investigar la sensibilidad para el suero humano empleado terapéuticamente, para un suero humano distinto de éste y para el suero equino, observándose que era sólo sensible para el primero.

Por lo demás, las observaciones parecidas a éstas son numerosas,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

e incluso se han registrado fenómenos espontáneos de suero por reabsorción de exudados (MIKULOWSKI, 1931), que constituyen el cuadro denominado *isoanafilaxia* (MANWARING).

Frecuencia de los fenómenos séricos.—Hay que distinguir, desde el punto de vista clínico, el *choque primario* y los *fenómenos secundarios*, vulgarmente conocidos con el nombre de *fenómenos séricos*.

El choque primario es de muy rara aparición. BRUCE observó dos casos entre dos millones de inyecciones antitetánicas practicadas a guisa profiláctica. En cambio, las inyecciones terapéuticas, con mayores dosis y empleando la vía venosa, arrojaron un total de 49 casos, de ellos 12 de funesto desenlace.

PARK, de 65.000 inyecciones profilácticas con suero antidiftérico, observó un caso de desenlace letal, y USTVEDT sólo observó un caso de choque inmediato, seguido de supervivencia, entre 18.000 inyecciones practicadas por vía hipodérmica.

Los fenómenos secundarios (urticaria, fiebre, artralgias, etc.) en los inyectados por primera vez eran antes relativamente poco frecuentes (15 por 100 de los casos). Después se han observado con mayor frecuencia (50-60 por 100), hasta el punto que, si se toman en cuenta las formas benignas, no es exagerado señalar la cifra de 80 y hasta de 90 por 100.

El número total de reacciones es, ciertamente, muy variable en las exposiciones que distintos autores hacen: HECKSCHER, 70 por 100 (1); COCA, DEIBERT y MENGER, 92,40 por 100 (2); BIENENSTEIN, de Viena, 17 por 100 (3).

Según algunos autores, con los progresos de la edad aumentaría la susceptibilidad.

Los sueros purificados la producirían con menor frecuencia, a causa de su menor contenido albuminoso (COCA: *Arch. Path. a Labor. Méd.*, 1926; COMBY; *Presse Médicale*, 1926).

En relación con el volumen de suero inyectado, WEAVER ha observado los siguientes resultados:

	CANTIDAD DE SUERO EN C. C.					
	1-9	10-19	20-29	30-49	50-79	80-280
Casos de enfermedad del suero.	9	52	40	47	46	42
Casos tratados.	82	189	140	120	92	69
Tanto por ciento de reacciones.	10,9	27,5	28,5	39,0	50,0	60,0

MADSEN, en cambio (1924), no observó mayor número de reacciones con las dosis elevadas que con las pequeñas. Esto parece desprenderse también de nuestra experiencia.

Descripción de los fenómenos séricos.—WEISSENBACH y DREYFUS han es-

(1) *Acta. med. scand.*, Stokolmo, 1926.
(2) *J. Imm.*, 1922.
(3) *Kinderheilk*, 1925.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

quematizado, con fortuna, los síndromes que originan los accidentes séricos. Los clasifican en *reacciones precoces* y *reaciones tardías.*

REACCIONES GENERALES PRECOCES.—Se consideran así las que se presentan en las primeras veinticuatro horas que siguen a la inyección. PIRQUET y SCHICK denominaron a estas manifestaciones *reacciones inmediatas;* pero PÉHU y DURAND distinguieron, dentro del primer día siguiente a la inyección, un subgrupo de *reacciones francamente inmediatas* o *reacciones del primer cuarto de hora.* Estas últimas pueden aparecer durante la ejecución de la inyección, cualquiera que sea la vía que se emplee; pero sólo por rara excepción se producen si no se trata de reinyectados o de organismos con inestabilidad humoral de tipo alérgico y como consecuencia de inyecciones por vía venosa o intrarraquídea. Los síntomas son palidez, angustia, desfallecimiento; o bien escalofrío intenso, temblor, taquicardia, hipotensión, sudor frío, respiración superficial, midriasis, relajación de esfínteres, etc., que pueden conducir a un desenlace funesto o desaparecer sin dejar huella.

Es más frecuente que los signos surjan pasados algunos minutos de la inyección, predominando los síntomas cardiovasculares. El paciente es presa de hormigueo, temblor, angustia, palidez o cianosis, rigidez pupilar en midriasis, fiebre alta, taquicardia, pulso blando, a veces exantema escarlatinoso generalizado, prurito, disfagia, náuseas, vómitos, diarrea. Como signos pulmonares hay que consignar: respiración lenta, ortopnea, expectoración abundante, a veces disnea, tos seca e incluso expectoración rosada. A estos signos hay que añadir, desde luego, los de naturaleza humoral (leucopenia, descenso del índice refractométrico del suero y alteraciones de la coagulación sanguínea).

Las reacciones que se presentan más tardíamente, dentro de las primeras veinticuatro horas, son menos intensas y más pobres en síntomas, destacándose alguno o algunos de ellos; por ejemplo: escalofríos y fiebre o alteraciones digestivas, como náuseas y vómitos o dolores intestinales y diarrea, o bien manifestaciones cutáneas, o ya síntomas lipotímicos e hipotensión, etc. Los accidentes más serios son siempre los que acaecen en los primeros momentos después de la inyección.

REACCIONES GENERALES TARDÍAS.—Integran lo que corrientemente se entiende por fenómenos séricos, y pueden ofrecer aspectos muy diversos. Surgen del octavo al décimoquinto día después de la inyección. Se puede admitir la *reacción acelerada* de PIRQUET y SCHICK, que se presenta con más frecuencia en los reinyectados (cuatro a siete días de incubación); la reacción aparecida del octavo al décimotercero días, como suele acontener en los casos de primera inyección, y la reacción retardada, surgida del décimocuarto al vigésimoquinto días. Los signos son bien conocidos de cuantos practican inyecciones de suero, pues constituyen con extraordinaria frecuencia la consecuencia de la sueroterapia (eritemas urticáricos, morbiliformes, escarlatiniformes; eritema simple o polimorfo, etc.), y aparecen en un principio en las inmediaciones del lugar de la inyección, y después se generalizan, a veces en grados de extensión variables. Estos exantemas pueden ofrecer caracteres hemorrágicos. Suelen coexistir con prurito y edemas (párpados, escroto, etc.). Pueden aparecer exantemas en las mucosas, y en ellas asentar también el edema, produciendo disfagia cuando recae en la faringe y determinando dificultad respiratoria cuando invade la laringe (seudocrup postsérico).

Otros síntomas reaccionales de este tipo son las artralgias, a veces con hinchazón articular; mialgias, fiebre, alteraciones digestivas, malestar, oliguria, pulso acelerado y signos humorales.

Estos síntomas, aislados o diferentemente agrupados, suelen durar de tres a cinco

Instituto San Isidro de Madrid 2009

días; suelen persistir hasta el décimo día, desapareciendo sin dejar rastro de su existencia. Con relativa frecuencia se originan recaídas una o dos veces.

WEISSENBACH y DREYFUS agrupan en esquema las *formas frustradas*, las *graves* y las *atípicas*. Las primeras se caracterizan por manifestaciones mono u oligosintomáticas efímeras; las segundas, por síntomas prolongados e incluso de forma caquéctica, o formas de tipo agudo, con pulso pequeño, angustia, oligoalbuminuria, cefalea, insomnio, a veces reacción meníngea, prurito intenso, tumefacción ganglionar, artralgias acentuadas y generalizadas, etc. Estas formas, que ceden con lentitud, afectándose visiblemente la nutrición, son frecuentes en Alemania; pero, venturosamente, no se observan en nuestra patria.

Como *formas atípicas* se consideran síntomas y síndromes variadísimos, especialmente debidos a los tejidos de origen mesodérmico.

Las parálisis ya fueron observadas en 1897 por ENGELMANN. Después han sido notadas por numerosos clínicos. LHERMITTE (1918-1919) las denominó *parálisis amiotróficas postsueroterápicas*. Afectarían principalmente al plexo braquial (tipo superior), con desigual predilección por los músculos correspondientes. Se caracterizan por alteraciones intensas de las reacciones eléctricas y ausencia de alteraciones objetivas de la sensibilidad. Hace pocos años, estas parálisis han sido objeto de un estudio especial por POLLET, quien las designa *polineuritis postsueroterápicas*. Se producen tras de un período incubatorio de una semana, por término medio, pero pueden aparecer antes y mucho después. Se cita un caso de tres meses. Empiezan por dolor intenso, apareciendo la parálisis al cabo de veinticuatro a cuarenta y ocho horas, con disminución de reflejos. La sensibilidad suele ser normal; la R. D., parcial o total.

La mejoría se produce más o menos rápidamente, pero durante bastante tiempo persisten la alteración motriz y los signos atróficos.

Se han observado otras formas de parálisis: polineuritis, que afectan a los miembros inferiores; parálisis radial; formas de tipo sensitivo; ciática; formas seudotabéticas; manifestaciones sensoriales (neuritis óptica).

La causa de todas estas manifestaciones se ha atribuído a las toxinas del proceso que se trataba sueroterápicamente; pero también al suero en sí, especialmente al antitetánico. Como mecanismo se diputa como de más satisfactoria explicación la inflamación fluxionaria del tejido celuloconjuntivo perinervioso; pero se citan observaciones que no permiten desechar en absoluto una participación de la célula nerviosa.

Pueden observarse formas en las que los ganglios linfáticos se afectan de un modo especial por su intensidad y su generalización, y se han señalado también otras localizaciones de la reacción sérica que dan fisonomía especial al cuadro (orquiepididímitis, que evoluciona sin dejar signo alguno tras de sí, por ejemplo).

Conviene llamar la atención sobre las manifestaciones que aparecen en el lugar de la inyección. Ya con la primera administración de suero se observa que, si se producen eritemas, éstos se inauguran por el punto donde se inyecta el suero. Cuando se trata de sujetos reinyectados se exagera el fenómeno, lo que tiene una estrecha relación con el signo de ARTHUS (véase capítulo IV), que no exige siempre que la reinyección se practique exactamente en el lugar de la primera administración del suero. Tales reacciones, unas veces, son eritematosas; otras, petequiales, y, a veces, flegmonosas, con tumefacción ganglionar de la región correspondiente.

Finalmente, hemos de recordar la producción de verdaderas reacciones locales que, al modo de la de HERXHEIMER, originan un recrudecimiento de los síntomas locales de la enfermedad que se trata.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Patogenia de la enfermedad del suero.—La patogenia de los fenómenos séricos, como después veremos, es muy oscura. Los que hicieron la descripción primordialmente (PIRQUET y SCHICK) pensaron ya en una génesis genuinamente anafiláctica, originada por los anticuerpos generados por la primera inyección, en su conflicto con la parte de antígeno que, sin modificación, permaneciera aún en el organismo a los ocho o catorce días, que es el plazo a cuyo término se produce el cuadro fenoménico de referencia. De este mismo criterio participa DE LAVERGNE, en nuestros días, pero las opiniones no están acordes a este respecto.

La existencia de un período latente en la anafilaxia pasiva, como han probado los trabajos de DOERR y de otros autores, y la sensibilización que persiste en los organismos anafilactizados, incluso demostrable en órganos aislados después de haberles sustituído su sangre por sangre normal, habla en pro de un proceso en el que interviene el elemento celular y, probablemente, dadas las experiencias de bloqueo que se han llevado a cabo, el sistema retículoendotelial. Por otra parte, la demostración de los anticuerpos, que, como hemos dicho, ya se admitieron por PIRQUET y SCHICK y modernamente por DE LAVERGNE, no se ha comprobado sino por transmisión pasiva.

Así, pues, el suero originaría una reacción antialbúmina en las células del retículoendotelio, suscitándose anticuerpos sesiles y en parte liberados (precipitinas). La reacción antígeno-anticuerpo (sueparo más anticuerpos séricos), si se producía en las membranas celulares ocasionaría el cuadro de la llamada enfermedad del suero por un mecanismo desconocido (producción de histamina, etc.). El conflicto en los inyectados por primera vez se debería a un anticuerpo, que no sería exactamente igual. Pero esto es muy impreciso e influyen factores constitucionales y de otro orden que no permiten formar un juicio claro, pero que orientan en el sentido de la idiosincrasia una cuestión tan debatida.

La mayor experiencia que se tiene respecto a las cualidades generadoras de la enfermedad del suero corresponde al suero de procedencia equina. Pero dentro de la misma especie hay diferencias individuales y no faltan observaciones que hacen más compleja aún la interpretación patogénica de estos fenómenos.

DEAN y ADAMSON (*Brit. Med. J.*, 1923) ensayaron el suero de un paciente que había presentado *choque* al reinyectarle antitoxina antitetánica, con la antitoxina en cuestión, produciéndose una precipitación evidente; y ensayado con suero equino normal, sólo dió una reacción muy débil. En cambio, un suero de conejo que precipitaba de un modo patente con suero de caballo, precipitaba débilmente en presencia del suero equino antitetánico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se ha propuesto el empleo de otras especies animales como donantes de suero, con objeto de evitar los fenómenos inherentes a las reinyecciones; por ejemplo, el suero bovino. NETTER y COSMOVICI (*C. R. S. Biologie*, 1919), no obstante, no han obtenido los resultados que en este sentido se buscaban y que tan alentadoramente se exponen en el trabajo de PENNA y sus colaboradores.

Aquí hay que contar también con las diferencias de razas de los animales según las naciones. En Alemania, por ejemplo, se soporta mal el suero de carnero y cabra y en Holanda se prefiere el suero de carnero como sustitutivo del de caballo. En Inglaterra se da la preferencia con este objeto al suero bovino.

MILLIAN, en su afán de aplicar su teoría del biotropismo (véase capítulo IV), considera que la enfermedad del suero, en sus manifestaciones tardías, tendría también origen biotrópico, o sea que se produciría por la exaltación de un agente microbiano en estado latente (estafilococo o estreptococo). La forma urticárica de la enfermedad del suero vendría en apoyo de esta teoría, ya que MILLIAN concibe la urticaria como de origen estafilocócico. Incluso el signo de ARTHUS sería un absceso de fijación, que no pasa del período flegmonoso.

La cantidad y calidad de las proteínas séricas es cuestión también muy discutida. En principio, el tanto por ciento de manifestaciones guardaría una relación directa con el volumen de suero. En el cuadro de WEAVER, antes expuesto, se observa este extremo. Este es uno de los motivos que contribuiría a la mayor frecuencia de los fenómenos séricos que se observa actualmente, pues hoy en día los sueros terapéuticos se administran *larga manu*.

El suero no reciente es menos apto para producir fenómenos séricos. Con el tiempo se precipitan sustancias lipoideas. que arrastran en parte euglobulinas, fracciones éstas que sensibilizan mejor que las albúminas, según DOERR.

Por el calentamiento, en el suero se opera una cierta estabilización, que le hace ser mejor soportado.

Evitación del choque primario.—Precisa una cuidadosa anamnesis, y si de ella se deduce la sospecha de la sensibilización por inyecciones anteriores de suero, se procederá por los procedimientos desensibilizantes (eskeptofilaxia de BESREDKA, topofilaxia de SICARD). Hay una sensibilidad espontánea (atopía). En este grupo están los asmáticos sensibilizados para el suero de caballo (pruebas dérmicas) y los sensibilizados no asmáticos; enfermos que hay que tener muy en cuenta para los efectos del choque inmediato.

Los enfermos espontáneamente sensibilizados o atópicos no pueden desensibilizarse y en ellos no se empleará la sueroterapia no tra-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tándose de difteria o tétanos, prescindiendo en absoluto de la vía venosa.

Los sensibilizados por inyecciones de suero se desensibilizarán por el método de BESREDKA. La inyección de pequeñas cantidades dos a cuatro horas antes de la inyección masiva, no siempre desensibiliza.

Cuando la hipersensibilidad es muy grande, aconseja MACKENZIE inyectar subcutáneamente 0,025 y cada media hora ir duplicando las dosis hasta llegar a 1 c. c.; entonces se inyecta 0,1 en la vena, repitiendo cada veinte minutos las inyecciones, que se van duplicando hasta administrar 25 c. c., y cuatro horas más tarde se podrán inyectar 50 c. c. intravenosamente y ulteriormente continuar con el procedimiento ordinario. En los sensibilizados por inyecciones anteriores de suero no hay que temer tanto, pero se debe empezar siempre por la vía muscular, jamás por la vena, y la primera inyección intravenosa no pasará de la décima parte de la cantidad inyectada y soportada por vía muscular o hipodérmicamente.

Se aconseja también disponer un brazalete de goma por encima del lugar de la inyección, para comprimirle en caso necesario e impedir el ingreso brusco del suero en la circulación, administrando, si surge el choc, 0,5 a 1 c. c. de solución al milésimo de clorhidrato de adrenalina por vía muscular.

Tratamiento del choque primario.—Por lo que afecta al tratamiento de los fenómenos aparatosos aparecidos inmediatamente después de la inyección de suero y que, como hemos dicho, son de extraordinaria rareza no empleando la vía venosa y tratándose de sujetos sensibilizados y que consisten en disnea, hipotensión, náuseas, taquicardia, sofocación, cianosis, colapso, etc., el tratamiento a seguir será la inyección subcutánea de 1 c. c. de solución de clorhidrato de adrenalina al milésimo, a ser posible asociada con medio a un miligramo de atropina. Si el cuadro no cede, puede insistirse con la adrenalina. También se aconseja, si los síntomas no se atenúan, las inhalaciones de oxígeno para subsanar, en lo posible, la dificultad del acarreo del oxígeno por el espasmo bronquiolar.

Evitación y tratamiento de los fenómenos secundarios.—El empleo de sueros no recientes (de más de cuatro meses de preparación) y el calentamiento de los mismos a 56°-59°, durante algunas horas, reiterando el calentamiento dos o tres veces más en otros tantos días, se han acreditado como recursos útiles para la evitación de tales fenómenos. También se logra una disminución considerable en frecuencia e intensidad con el empleo de las antitoxinas purifi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cadas o soluciones de seudoglobulinas aisladas de los sueros específicos (sueros purificados). Siendo el contenido albuminoso del suero natural del 7 al 8 por 100, los sueros purificados, aun concentrándolos hasta que lleven incluso del 12 al 18 por 100 de proteínas, producen con menos frecuencia e intensidad los fenómenos séricos.

La rapidez de absorción contribuiría a eliminar antes las albúminas extrañas, y, por otra parte, el menor contenido albuminoso, y por ende la menor viscosidad, obrarían a favor de una reabsorción más rápida y de una eliminación más pronta también (DEMNITZ y SCHOLZ). El contenido óptimo de proteínas a este respecto sería de 5 por 100 y la vía de elección la muscular (H. SCHMIDT, *Die anstekenden Krankheiten*, 1935).

Como medio preventivo se ha aconsejado desde hace mucho tiempo la administración de sales de cal (dos gramos de lactato de cal en cuatro papeles como dosis diaria asociados a la teobromina) y la adrenalina (10 gotas de la solución de clorhidrato al milésimo dos o tres veces al día). Una vez aparecidos los fenómenos séricos, la adrenalina debe emplearse en inyección a la dosis de 0,5 c. c. a 1 c. c., según la edad, repitiendo la inyección una o dos veces más en el transcurso de las veinticuatro horas. Como sustitutivo de la adrenalina, P. LÉVY (1) recomienda la efedrina, que tendría propiedades preventivas de los fenómenos séricos, a la dosis de un comprimido de uno a tres centigramos una hora antes de la primera inyección de suero y ulteriormente un comprimido cada ocho horas durante catorce días. Con esta técnica obtiene su autor una reducción del 85 por 100 de los accidentes. En todo caso sólo se presentarían fenómenos eruptivos de mediana intensidad.

Por su acción solubilizadora de los floculados nacidos a expensas de la inestabilidad humoral, que supone, según LUMIÉRE, la enfermedad del suero, recomienda calurosamente este autor las inyecciones intramusculares de hiposulfito magnésico, a la dosis de 5 a 10 c. c. de una solución al 10 por 100. Las inyecciones pueden administrarse de un modo preventivo, comenzando en el mismo día de la inyección del suero, reiterándolas cada dos o tres días durante el plazo habitual de incubación de las manifestaciones séricas. Una vez aparecidas éstas, puede emplearse en inyección diaria e incluso dos por día, hasta la desaparición de los síntomas.

---

(1) *Gazette des Hôpitaux*, núm. 43, 1933.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Un procedimiento de reciente proposición es el de C. ROTHER (*Zbl. Chir.*, 1933), basado en la *autohemoterapia*. Se practica inyectando 30 c. c. en los adultos y no más de 20 c. c. en los niños, de sangre recogida de la cubital del mismo paciente, haciendo la administración en los músculos de la región glútea. La sangre se extrae a las doce o veinticuatro horas de haber inyectado el suero y se inyecta inmediatamente después de extraída. Si no se tiene seguridad de poder operar con rapidez, para evitar la coagulación, llevará la jeringa, al hacer la extracción de sangre, 1,5 c. c. por cada 10 c. c. de sangre, de una solución de citrato de sosa al 3,8 por 100.

En 120 enfermos tratados por ROTHER sôlo hubo dos casos en los que se presentó la enfermedad del suero; uno de ellos que fué inyectado al quinto día.

En 1932 (*Presse Médicale*), PANZAT y LÉVY publicaron un procedimiento que consiste en inyectar 10 c. c. por vía subcutánea de suero de humanos que cuatro a ocho días antes han padecido la enfermedad del suero. Si la inyección de suero terapéutico es por primera vez, inyectan el suero humano por vía subcutánea e inmediatamente antes de aquélla; y si se trata de un reinyectado, inyectan el suero humano una hora antes y por vía muscular. Su experiencia se refiere al suero tetánico. De 20 casos tratados observaron un caso de reacción sérica.

En 1934, BUZELLO (*Dtsch. med. Wochen.*, pág. 1.137) emitió la opinión de que la adición de antígeno impediría la reacción antígeno-anticuerpo, que constituye la enfermedad del suero, y aconsejó inyectar 5 c. c. del suero terapéutico empleado por vía subcutánea en el momento que en el lugar de la inyección terapéutica aparecen los primeros síntomas (enrojecimiento, etc.). Según BUZELLO, los resultados son absolutamente concluyentes a favor de su procedimiento.

También sería sumamente útil la *insulina*, de cuyo empleo ha tratado RAYMOND (1933). Su eficacia y la rapidez de sus efectos se consideran como indudables sobre las manifestaciones cutáneas y mucosas, siendo su acción menos rápida sobre los signos articulares y las algias. Es, asimismo, eficaz sobre la fiebre. En cambio, no se ha acreditado como modificadora de las adenitis. Se emplea la insulina en estos casos a la dosis de *cinco unidades* en el niño y de 10 a 15 en el adulto, pudiendo repetir estas inyecciones en días sucesivos.

Se han propuesto recientemente otros remedios para el trata-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

miento de los fenómenos séricos. Uno es el ácido láctico, propugnado por CAMESCASSE (1). Se empleará la siguiente fórmula:

Acido láctico. . . . . 15 gramos.
Jarabe de frambuesas . . . . . 250 —
(Cada cucharada grande contiene un gramo.)

Se administrará a la dosis de cinco cucharadas por día, tratándose de niños de seis años. En los adultos se prescribirán 10 a 12 cucharadas. En los niños menores de seis años convendrá reducir las dosis. Conviene tomar las tres primeras dosis con intervalos de una hora. Se aconseja administrar cada cucharada diluída en un vaso de agua.

Otra sustancia recomendada ha sido el salicilato de sosa, asociado al benzoato sódico:

Salicilato de sosa y benzoato de sosa, aa. . . . . 5 gramos.
Agua. . . . . 150 —
(Para tomar una cucharada grande cada dos horas.)

Para el tratamiento del prurito, sintomáticamente, conviene aplicar de vez en cuando sobre las zonas pruriginosas, a excepción de los párpados, la siguiente unción:

Oxido de zinc, talco y aceite de almendras dulces, aa. . 10 gramos.
Mentol. . . . . 60 centigramos.

Los dolores se tratarán con antitérmicos analgésicos como la aspirina. Las atrofias, con galvanización si hay R. D. y faradización si existe hipoexcitabilidad y masaje.

Contra la urticaria sérica se aconsejan las inyecciones intravenosas de gluconato cálcico, el afenil y la efetonina.

Otros procedimientos antianafilácticos y anticoloidoclásicos propuestos consisten en la inyección de 30 c. c., por vía venosa, de una solución de cloruro sódico al 9 por 1.000 y también de una solución al 1/30 (uno a tres gramos) de carbonato sódico.

Pruebas para establecer el diagnóstico de la sensibilidad sérica.—PRUEBA DE LA ESCARIFICACIÓN.—Se practica con suero puro. Si a los treinta minutos no se produce la reacción urticárica con halo rojizo, se procederá a la prueba intradérmica, que es más segura.

PRUEBA INTRADÉRMICA.—Para esto se inyectan *intradérmicamente*, en la cara anterior del antebrazo, *dos décimas* de una dilución al décimo de suero, haciendo,

(1) Congreso de Terapéutica. 24 octubre 1933.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

con separación de algunos centímetros, otra picadura con solución salina sin suero. En pocos momentos se forma una zona de urticaria, rodeada de un halo eritematoso, que en sesenta minutos alcanza su máximo desarrollo. Si la picadura intradérmica de suero (1) sólo presenta el cuadro de la picadura testigo, el sujeto no es sensible, y se puede hacer la inyección intravenosa sin temor.

Esta investigación de la sensibilidad no es sólo recomendable para los sujetos inyectados anteriormente con suero, sino para evidenciar la sensibilidad inespecífico que algunos individuos tienen, víctimas, por otra parte, de otras manifestaciones de abolengo anafiláctico (asma, urticaria, jaqueca, etc.).

Cuando esta prueba es negativa, recomiendan RUDOLPH y COHEN la prueba ocular.

PRUEBA OCULAR.—Los norteamericanos (PARK y sus colaboradores) han encontrado un 94 por 100 de casos en los que la cutirreacción positiva no se acompañaba de reacción sérica, y aconsejan la oftalmorreacción, como más segura. La practican instilando en el fondo de saco conjuntival inferior I o II gotas de dilución *al décimo* de suero o antitoxina, y si dentro de los quince minutos siguientes se opera reacción, consideran al sujeto sensibilizado.

La neutralización de los efectos de la oftalmorreacción se consigue instilando solución de clorhidrato de adrenalina. Para CLAIRBORN *(J. M. M. A.*, 1932) y TUFT *(J. of Imm.*, 1933), no obstante, sería más sensible la prueba cutánea.

Normas prácticas.—1.º No se debe temer al suero, pues las reacciones intensas son raras.

2.º Se cuidará la anamnesis, y si hay antecedentes familiares de asma u otros procesos alérgicos, no se empezará el tratamiento jamás por la vía venosa.

3.º Si el enfermo ha sido inyectado con anterioridad con suero de la misma procedencia animal, se le desensibilizará. Si no hay datos concluyentes, se le tratará por vía muscular, operando muy despacio, pues cuanto más lentamente se actúe, mejor se soportará el suero.

4.º Se administrará el suero en dosis suficientes, masivas, sin interrupciones de más de ocho días, y si llega el caso de inyectar nuevamente pasado este período de tiempo, se procederá a la vacunación antianafiláctica.

5.º Se recurrirá en la sueroterapia antitóxica (antidiftérica, antitetánica, antiescarlatinosa) a las antitoxinas purificadas, con cuyo empleo se reduce extraordinariamente la frecuencia y la intensidad de los fenómenos séricos.

EVITACIÓN DEL CHOQUE ANAFILÁCTICO POR MEDIO DE LA VACUNACIÓN ANTIANAFILÁCTICA. — *Eskeptofilaxia de* BESREDKA. —

---

(1) La inyección intradérmica ha de ser correcta, para lo cual no nos daremos por satisfechos si al inyectar el líquido no aparece una elevación blanca, típica.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

A) Se inyecta subcutáneamente 1 a 5 c. c. de suero, y a las tres o cuatro horas, la dosis terapéutica.

B) Inyéctese medio centímetro cúbico de suero intramuscularmente, y a las dos horas la inyección masiva.

C) Inyéctese por vía venosa con cinco minutos de intervalo y sin retirar la aguja, dos décimas, cinco décimas, 1 c. c., 2,5 y 10 c. c. de una dilución al 20 por 100 de suero en solución fisiológica, y a los quince minutos adminístrese la inyección terapéutica.

Observaciones.—Cuando se trate de difteria, tétanos o escarlatina, inyéctese bajo la piel una ampolla de las antitoxinas purificadas correspondientes, para inaugurar el tratamiento, y a las tres o cuatro horas procédase, si se precisa, a la sueroterapia intensiva, ya mediante antitoxina (preferentemente), o, en su defecto, con el suero respectivo.

No hay que olvidar, con todo, que la vacunación antianafiláctica de BESREDKA sólo previene, sólo evita el cuadro aparatoso de la anafilaxia experimental (choque anafiláctico), sin ejercer manifiesto beneficio sobre las ulteriores manifestaciones agrupadas bajo la denominación de *fenómenos séricos* (urticaria, algias, edemas, etc.).

Topofilaxia de SICARD.—Consiste en colocar una venda de goma por encima del pliegue del codo, que comprima moderadamente, y por debajo de la ligadura, inyectar, en la vena, una pequeña cantidad de suero. A los cinco minutos se hace lentamente la descompresión y a los diez minutos se puede inyectar el resto de la dosis terapéutica de suero.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO VIII

DESCRIPCION DE LOS SUEROS EN PARTICULAR

SUERO ANTIDIFTERICO.—Antitoxina diftérica.—Suero antitetánico.—Antitoxina tetánica.—Antitoxina escarlatinosa.—Suero antigangrenoso polivalente.—Suero antimeningocócico.—Suero antiestreptocócico polivalente.—Suero antiestreptocócico puerperal.—Suero anticarbuncoso.—Suero antimelitocócico. Suero antineumocócico.—Suero antitífico.—Suero antibronconeumónico.—Suero antidisentérico.

SUERO ANTIDIFTERICO

Al descubrimiento del bacilo de KLEBS-LÖFFLER (1875-1884) siguió el estudio de la toxina por ROUX y YERSIN (1888), que preparó la conquista experimental de la sueroterapia por BEHRING y WERNICKE (1892), sistematizada en la clínica humana por ROUX (1894).

En la actualidad, el criterio de la sueroterapia antidiftérica estriba en conseguir alta concentración de antitoxina en el paciente. De modo que una cantidad total de suero que haya de inyectarse en cuatro días de proceso, por ejemplo, será más eficaz administrada en los dos primeros días.

El suero antidiftérico ha de tener riqueza antitóxica. La clínica dispone actualmente de sueros de alto potencial. El suero antidiftérico del Instituto Llorente contiene 350 U. A. por centímetro cúbico, o sea 3.500 por ampolla.

Es del mayor interés practicar el análisis bacteriológico de los exudadcs de las regiones correspondientes (faringe, laringe, fosas nasales, etc.) para corroborar el diagnóstico clínico; sin perjuicio de instituir la sueroterapia sin esperar al resultado de dicho examen, que ha de ser practicado escrupulosamente mediante el estudio del germen aislado. Estos exámenes exigen cierta preparación, y son indispensables para formar un juicio exacto de la enfermedad de que se trate. Buen número de casos considerados como fracasos en el

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tratamiento de la difteria no son otra cosa que errores diagnósticos, tratándose de anginas por anaerobios (formas necróticas y gangrenosas), anginas agranulocíticas, procesos neumocócicos o de otros puógenos, etc.

En la actualidad ofrece interés clasificar los bacilos aislados en investigación comprobatoria de las recientes aseveraciones de ANDERSON y sus colaboradores, quienes señalan como originantes de formas resistentes al tratamiento las razas caracterizadas por ciertas propiedades (aspecto en el medio de ANDERSON al telurito, etc.) y que denominan *gravis*, por oposición a la variedad *mitis*, que es la originante de las formas accesibles con fortuna por la sueroterapia.

Sueroterapia antidiftérica preventiva.—Una inyección de suero antidiftérico (2.500 U. A.) preserva de la difteria durante doce a catorce días.

Conviene huir de esta práctica. No tratándose de casos en que la exposición al contagio sea inminente y las circunstancias de los individuos obliguen al médico a seguir esta táctica, se empleará la vacuna que en seis a ocho semanas, bien por medio de tres inyecciones o bien por instilaciones nasales, previene la difteria de un modo satisfactorio. Nos referimos a la *anatoxina diftérica* de RAMÓN, que en el capítulo de las vacunas exponemos.

La profilaxia mediante el suero tiene el inconveniente de la sensibilización que determina: por el contrario de la vacuna de RAMÓN, que no sensibiliza.

Por tanto, vigilando atentamente a los niños expuestos al contagio, se puede realizar la vacunación sin necesidad de sensibilizar para el suero, logrando una inmunidad duradera.

Sueroterapia antidiftérica curativa.—Para el tratamiento curativo se emplearán distintas dosis con arreglo a la edad del enfermo, forma clínica, etc. Las formas con intoxicación (hipotensión, taquicardia, albuminuria, vómitos, fenómenos nerviosos, etc.), y las localizaciones laríngeas (garrotillo o crup) serán justiciables de las más elevadas dosis.

Para orientación del clínico, sintetizaremos las dosis de suero que inyectaremos al hacer el diagnóstico de difteria. Dicho esquema está inspirado en la conveniencia de propinar grandes dosis en pocas sesiones; conducta preferible a la de dividir las dosis para inyectarlas en muchos días.

La vía de elección para la sueroterapia diftérica será la intramuscular en todos los casos que no exijan una rapidísima difusión da la antitoxina (formas hipertóxicas).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CANTIDADES DE SUERO QUE SE ADMINISTRARÁN EN LA PRIMERA INYECCIÓN (1)

EDAD DEL PACIENTE	FORMAS CLINICAS			
	Angina diftérica sin intoxicación (2)	Angina diftérica con intoxicación poco intensa (3)	Difteria hipertóxfca (4)	Garrotillo (crup) (5)
Niños de menos de 2 años	1 a 2 ampollas (2.500 a 5.000 U. A.)	2 a 4 ampollas (5.000 a 10.000 U. A.)	4 ampcllas (10.000 U. A.)	4 ampollas (10.000 U. A.)
Niños de 2 a 15 años	2 ampollas (5.000 U. A.)	4 ampollas (10.000 U. A.)	6 a 8 ampollas (15.000 a 20.000 U. A.)	6 ampollas (15.000 U. A.)
Adultos	2 ampollas (5.000 U. A.)	6 ampollas (15.000 U. A.)	16 ampollas (40.000 U. A.)	8 ampollas (20.000 U. A.)

El tratamiento de la difteria se completará beneficiosamente con las preparaciones de adrenalina y con una alimentación hipotóxica. El diagnóstico bacteriológico de la difteria es del mayor interés, sobre todo desde el punto de vista epidemiológico. En la práctica se puede demorar una aplicación de suero en espera de la comprobación del laboratorio, siempre que la duda recaiga en una forma faucial (anginas) o nasal, no existiendo síntomas de intoxicación. En las formas laríngeas (primitivas o con alguna manifestación faríngea) y en los cuadros de evidente intoxicación (taquicardia, palidez, hipotensión), se inyectará valientemente sin esperar al resultado del laboratorio.

(Véase en el capítulo VII lo referente a la enfermedad del suero.)

---

(1) Tratándose de sueros con un contenido antitóxico de 250 U. A. por c. c.

(2) Inyección subcutánea o intramuscular. Suele ser suficiente con una inyección.

(3) Inyección intramuscular. Conviene repetir la inyección a las veinticuatro horas, y a las cuarenta y ocho horas inyectar una cantidad menor.

(4) Inyección intramuscular o intravenosa; ésta de preferencia. En días sucesivos es necesario insistir en el tratamiento. Se distribuye la dosis entre la vía intramuscular y la intravenosa.

(5) Inyección intramuscular, que se repetirá a las veinticuatro horas. A las cuarenta y ocho, a veces, conviene una tercera inyección de la mitad del volumen.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ANTITOXINA DIFTERICA

En 1893, BRIEGER y EHRLICH inauguraron la investigación en el sentido de la naturaleza química de los anticuerpos producidos en los organismos durante la infección. SMIRNOW (1895) demostró que las sustancias activas precipitaban en unión de las globulinas ante la saturación con el sulfato de magnesia, hecho también conseguido con otras sales por BRIEGER y BOER (1896). ARONSON, en 1897, evidenció la antitoxina en el producto de diálisis de globulinas precipitadas. A estos trabajos han seguido los de DIEUDONNÉ, BRODI, BELFANTI, FREUND, STERN y ATKINSON, entre otros muchos, que condujeron a PARK a emplear en los diftéricos las globulinas antitóxicas preparadas, según técnica de ATKINSON, con objeto de evitar los fenómenos séricos.

GIBSON (1905) perfeccionó las técnicas de obtención de las antitoxinas, separando las seudoglobulinas de las euglobulinas. Con el producto de este perfeccionamiento, PARK (1906) trabajó nuevamente en el campo de la clínica y con tal éxito que, desde esta fecha, y con ulteriores perfeccionamientos, debidos principalmente a BANZHAF, se continúa empleando en Norteamérica y en otros países. Posteriormente, en Francia han adoptado también la antitoxina purificada con el nombre de suero purificado.

El Instituto Llorente comenzó a preparar la antitoxina en el año 1911. El Dr. LLORENTE (en 1915) presentó una brillante estadística de diftéricos tratados con *antitoxina* al Congreso para el Progreso de las Ciencias celebrado en Valladolid.

La experiencia de la antitoxina diftérica es ya dilatada. Sus ventajas sobre el suero son notorias. En primer lugar permite aminorar la proporción de proteínas séricas, y como consecuencia, los fenómenos séricos se reducen al máximo. Además, la reducción del volumen a inyectar hace sumamente cómoda su administración.

FRANSSEN (1927) ha demostrado que en el hombre la *antitoxina diftérica* (suero purificado de los franceses) *es retenida más tiempo y a mayor concentración que el suero antidiftérico común.*

La antitoxina como preventiva.—Se empleará a la dosis de 2.500 U. A. Insistimos, a este respecto, en lo dicho anteriormente con motivo del suero antidiftérico.

La antitoxina como curativa.—A lo consignado con motivo del suero antidiftérico, sólo añadiremos una pauta de dosis que va-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

rían dada la doble proporción antitóxica que contienen las ampollas de antitoxina del Instituto Llorente.

NOTA.—Una de las características de la antitoxina es la reducción de los fenómenos de la enfermedad del suero. Sin embargo, cuando se vaya a inyectar a un individuo que más de diez o doce días antes le haya sido inyectado suero de caballo o antitoxina, no se inaugurará el tratamiento por vía venosa ni intramuscular, sino por vía subcutánea; pero al cabo de unas horas de esta primera inyección se le podrá tratar intravenosamente.

CANTIDADES DE ANTITOXINA QUE SE ADMINISTRARÁN EN LA PRIMERA INYECCIÓN

(Una ampolla del Instituto Llorente contiene 5.000 U. A.)

EDAD DEL PACIENTE	FORMAS CLINICAS			
	Angina diftérica sin intoxicación (1)	Angina diftérica con intoxicación poco intensa (2)	Difteria hipertóxica (3)	Garrotillo (crup) (4)
Niños de menos de 2 años	1 ampolla (5.000 U. A.)	1 a 2 ampollas (10.000 U. A.)	2 ampollas (10.000 U. A.)	2 ampollas (10.000 U. A.)
Niños de 2 a 15 años	1 ampolla (5.000 U. A.)	2 ampollas (10.000 U. A.)	3 a 4 ampollas (15.000 a 20.000 U. A.)	3 ampollas (15.000 U. A.)
Adultos	1 ampolla (5.000 U. A.)	3 ampollas (15.000 U. A.)	8 ampollas (40.000 U. A.)	4 ampollas (20.000 U. A.)

SUERO ANTITETANICO

El bacilo del tétanos fué descubierto por NICOLAIER (1884) y aislado por KITASATO (1889). KUM-FABER (1890) aisló la toxina; BEHRING y KITASATO (1890) instituyeron la sueroterapia tetánica.

De las experiencias de BEHRING en 1892 y de KITASATO en el mismo año se deducía que el suero antitetánico tenía poder protector para el ratón inoculado con astillas de madera impregnadas en una

(1) Inyección subcutánea o intramuscular. Suele ser suficiente con una sola inyección.

(2) Inyección intramuscular. Conviene repetir la inyección a las veinticuatro horas, y a veces, también, a las cuarenta y ocho, con una cantidad menor.

(3) Inyección intramuscular o intravenosa; ésta de preferencia. En días sucesivos es necesario insistir en el tratamiento.

(4) Inyección intramuscular, que se repetirá a las veinticuatro horas. A las cuarenta y ocho, a veces, conviene una tercera inyección de la mitad del volumen.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

suspensión de esporos tetánicos, observándose que las cantidades de suero que se requerían eran mayores cuando mayor fuera el plazo transcurrido entre la inoculación de los esporos y la inyección del suero. Si se practicaba la administración de éste quince horas antes de la inoculación, bastaba con una milésima de centímetro cúbico de suero. Si la inoculación de los esporos y la inyección de suero se hacían a un tiempo, precisaba una dosis de suero cien veces mayor, y si ésta se administraba al siguiente día de la inoculación, se requería una dosis cuatrocientas veces mayor.

Las experiencias de SHERRINGTON (1917) en los monos inyectados intramuscularmente (en los gemelos) con ocho m. m. de toxina demostraban que una vez aparecidos los primeros síntomas (cuarenta y siete a setenta y ocho horas), la inyección de 2.000 U. A. por kilo de animal reducía la mortalidad al 35 por 100, inyectados por vía subdural bulbar; al 44 por 100 por vía subdural lumbar; al 72 por 100 si se inyectaba el suero intravenosamente, y al 92 y 88 por 100, respectivamente, si se recurría a las vías subcutánea o muscular.

La antitoxina que el suero antitetánico proporciona sólo es capaz de neutralizar la toxina libre. Cuando ésta se ha fijado en el sistema nervioso, por el que tiene tanta afinidad y a cuya impregnación se debe lo más genuino de la sintomatología del tétanos, la neutralización es problemática.

Su empleo como profiláctico.—La inmunización activa, es decir, la profilaxia tetánica, se ha logrado muy satisfactoriamente con la sueroterapia. Con este objeto, en toda herida contusa impregnada de tierra (herida de guerra, deporte, etc.) o producida por astillas y, en general, por objetos capaces de inocular el tétanos, se practicará una inyección de suero antitetánico. *Hay que tener presente la difusión del bacilo tetánico*, cuyo hallazgo es positivo casi de un modo constante en la tierra de las urbes y de un modo menos frecuente en las habitaciones, sobre todo al abrigo de la oscuridad, en los resquicios de la madera.

PAUTA PARA LA SUEROTERAPIA PREVENTIVA

Niños.	Inyección de 10 c. c. de suero (3.000 unidades internacionales, equivalentes a 1.500 americanas). A los ocho días, 10 c. c. más, y si la herida ofrece alguna importancia, una tercera inyección a los ocho días de la segunda.
Adultos.	Inyección de 20 c. c. A los ocho días, 10 c. c. más, y si la herida ofrece importancia una tercera inyección de 10 c. c. a los ocho días de la segunda

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Esta insistencia en las inyecciones tiene por objeto evitar el tétanos postsérico (1).

Su empleo como curativo.—Es posible, por la sueroterapia, reducir extraordinariamente la mortalidad por el tétanos, actuando *precozmente*, de *un modo intenso* y empleando la *vía adecuada para la administración*.

Se inyectará muy lentamente por vía raquídea, previa evacuación de cierta cantidad de líquido cefalorraquídeo (véase la técnica de la punción lumbar en el capítulo VI), 30 c. c. de suero y en la misma sesión se inyectarán cautelosamente 60 c. c. por vía intravenosa y 30 c. c. por vía intramuscular. *Lo importante es producir una verdadera saturación antitóxica*. A las veinticuatro horas se repetirá la triple administración y así se continuará durante algunos días más, hasta que la declinación de los signos clínicos nos induzcan a proceder con mayor suavidad, sosteniendo la circulación de antitoxina, incluso con inyección intramuscular solamente.

No es infrecuente tener que llegar a inyectar más de un litro de suero como suma de todas las inyecciones de un tratamiento.

(Véase en el capítulo VII lo referente a enfermedad del suero.)

LEHMAN, a quien parece poder atribuirse la prioridad en el empleo de la anestesia clorofórmica asociada a la sueroterapia antitetánica (1917), ha insistido con posterioridad en la eficacia de tal procedimiento (2). Dicho autor emplea exclusivamente la vía venosa y practica las inyecciones *instilando* el suero, según su expresión, o sea inyectando una gota por segundo, como máximo, con lo cual se evita la desensibilización por el método de BESREDKA y puede, por tanto, ejecutarse la sueroterapia hasta en los reinyectados. La inyección la recomienda dos veces al día, bajo anestesia clorofórmica suave (*a la reina*), sin pasar de la pérdida de los reflejos oculares y suspendiendo la anestesia en cuanto termina de aplicarse la inyección. La dosis inicial será, según este autor, de una ampolla o dos en los casos muy graves, y en las aplicaciones sucesivas se inyectarán dos a tres ampollas, según los casos.

Se aprovechará la anestesia clorofórmica para hacer la *toilette* de la herida, si precisa.

Las inyecciones no se interrumpirán hasta que la desaparición del trismus haya sido un hecho.

---

(1) Véase en el capítulo que se estudia la Anatoxina tetánica, el modo de conseguir la inmunidad duradera para el tétanos.

(2) *Journal Medical Française*. Diciembre 1931.—*Concours Med.* 7 agosto 1932.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El cloroformo obraría como antiespasmódico, aparte de la acción filáctica y además como desensibilizante.

Por este procedimiento LEHMAN asegura que se pueden obtener buenos resultados con 200 a 300 c. c. de suero para todo el tratamiento, sin necesidad de los volúmenes, que se cuentan por litros, exigidos por las técnicas de inyección intrarraquídea, muscular y subcutánea. Además abreviaría extraordinariamente el tratamiento, reduciéndose a algunos días y hasta a algunas horas.

ANTITOXINA TETANICA

La necesidad de conseguir una fuerte concentración de antitoxina en el organismo de los enfermos de tétanos y la utilidad manifiesta de la reducción de albúminas, ajenas al fenómeno de la inmunización, justifican la obtención de soluciones de seudoglobulina, aislada del suero antitetánico, cuya constitución integra la antitoxina tetánica del Instituto Llorente.

Una ampolla de antitoxina (6.000 unidades internacionales, equivalentes a 3.000 U. A. americanas) equivale, en cuanto a valor inmunizante, a dos ampollas de suero.

Todo lo dicho anteriormente respecto al suero antitetánico es, desde luego, aplicable al producto que nos ocupa. Sólo es de tener en cuenta la reducción de las dosis, que serán las siguientes:

Sueroterapia preventiva.—Inyección de media ampolla como mínimo.

A los ocho y a los dieciséis días, reinyección de otra media ampolla en los casos de heridas de gravedad.

Sueroterapia curativa. — Se empleará a las mismas dosis, en cuanto a unidades, que el suero, o sea a la mitad de volumen, ya que la antitoxina contiene doble número de unidades por centímetro cúbico.

NOTA.—La antitoxina produce con menos intensidad y menos frecuencia los fenómenos de la enfermedad del suero. Sin embargo, al inyectarla a un individuo que más de diez o doce días antes le haya sido inyectado suero de caballo o antitoxina, se inaugurará el tratamiento por la vía subcutánea, y al cabo de unas horas de esta primera inyección se le podrá tratar intramuscular o intravenosamente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ANTITOXINA ESCARLATINOSA

En 1895 se inició, en realidad, la sueroterapia de la escarlatina, pues en dicha fecha propusieron WEIZBÄCHER y F. BLUMENTHAL la inyección del suero de convalecientes en las formas graves. Su empleo ha sido seguido de modificaciones importantes, favoreciendo el pronóstico muy frecuentemente, pero sin que fuera posible disminuir de un modo evidente las complicaciones tardías y sin que fuera factible corroborar la eficacia con cierta constancia.

Fundándose en la naturaleza estreptocócica de la escarlatina, criterio sustentado por BERGÉ (1895), se propuso la sueroterapia antiestreptocócica, siendo aplicados los sueros de MARMORECK y ARONSON, y más tarde, el de MOSER, de Viena (1902), que era preparado con estreptococos aislados de la sangre cardíaca recogida de cadáveres de escarlatinosos, colaborando PIRQUET en estos trabajos de MOSER. Este suero fué empleado con gran entusiasmo, pero los hechos clínicos observados *in extenso* quitaron importancia al remedio.

Posteriormente la naturaleza estreptocócica de la escarlatina fué puesta en tela de juicio, clasificando a este proceso entre los causados por inframicrobios o virus filtrantes (DI CRISTINA y la escuela italiana). Sin embargo, los estudios de los americanos (los DICK en Chicago y DOCHEZ en N. Y. C.) dieron nuevo impulso y significación al papel del estreptococo hemolítico, productor de una toxina dermoeritrógena neutralizable por el antisuero específico, y a su vez este antisuero productor del fenómeno de extinción de SCHULTZ-CHARLTON, en la escarlatina. Estos y otros hechos hicieron pensar en una teoría mixta, según la cual el estreptococo hemolítico no sería un microbio de salida, sino el vector del virus escarlatinoso. También se cree que los estreptococos hemolíticos que se encuentran en la faringe de los escarlatinosos son generadores del exantema y demás fenómenos tóxicos, y que ulteriormente otros estreptococos, no específicos, causan las complicaciones tardías y el síndrome infeccioso secundario de la afección.

La producción de un eritema en el punto de la inoculación intradérmica de toxina, en sujetos no inmunes para la escarlatina (reacción de DICK), se evita por la inyección del antisuero de estreptococos hemolíticos antiescarlatinosos y los individuos que no presentan la prueba de DICK positiva se muestran refractarios para la escarlatina. Todas estas observaciones fundamentaban racionalmente la sueroterapia antiescarlatinosa.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se han preparado dos clases de suero principalmente: el de DOCHEZ, quien empleó un artificio curioso, consistente en inyectar subcutáneamente al caballo pequeñas masas de gelos nutritiva fundida, sembrando en ellas estreptococos escarlatinosos, y el de DICK, en el que se recurre a la toxina escarlatinosa periódicamente inyectada a los caballos donantes.

La titulación se verifica en unidades DICK, entendiendo por uni-

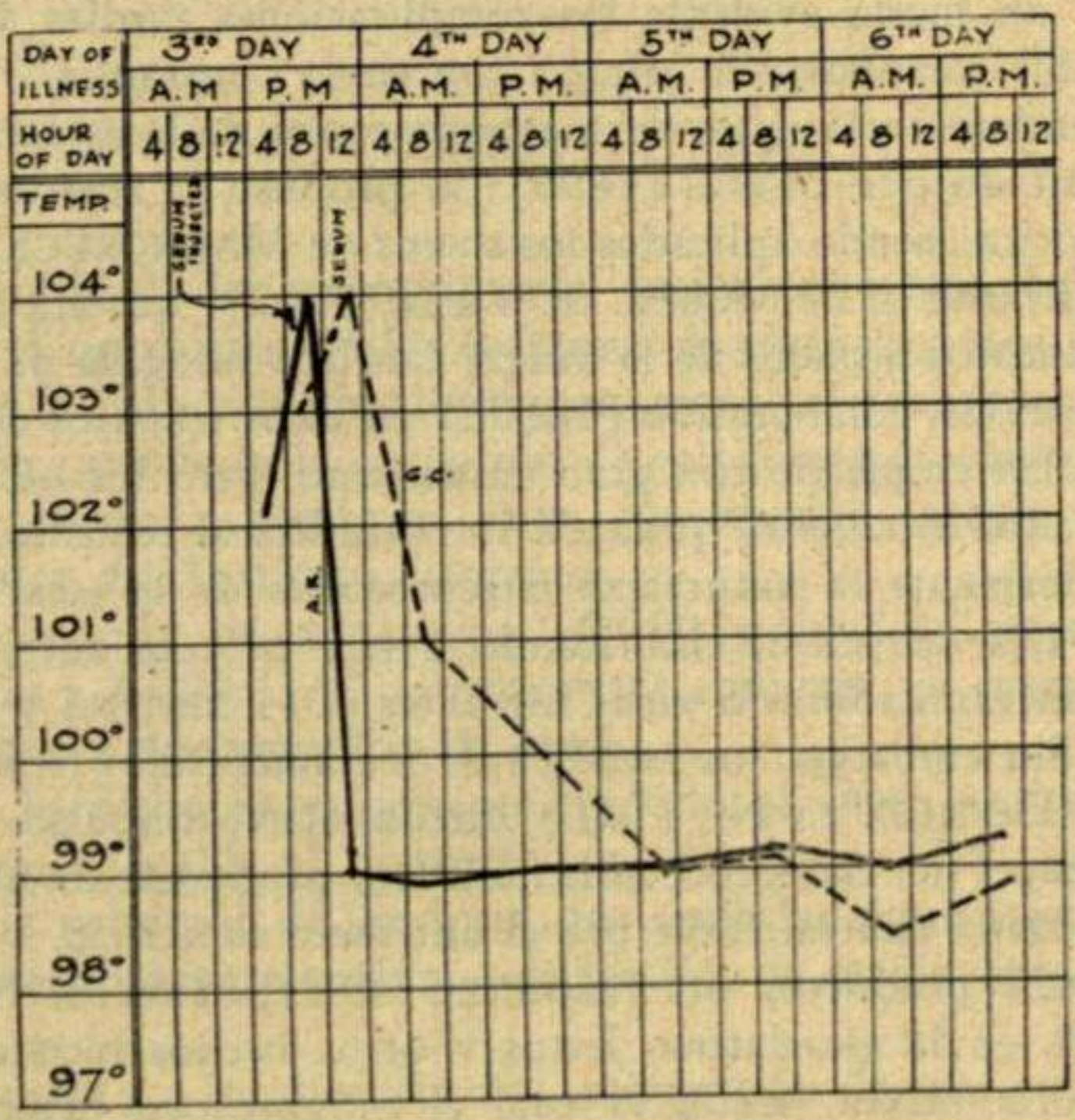


FIG. 27.

Gráfico que muestra la acción favorable de la antitoxina escarlatinosa en dos casos: uno (línea continua) tratado por inyección intravenosa, y otro por vía muscular. (WILLIAM H. PARK.)

dad la cantidad de suero requerida para neutralizar 100 mínimas tóxicas DICK, y constituyendo la mínima tóxica la más pequeña cantidad de toxina escarlatinosa capaz de producir, en los receptibles humanos, el eritema de la reacción de DICK positiva, caracterizado por una mácula de 1 a 2 centímetros.

El suero escarlatinoso es susceptible de purificación, preparándole de esta forma el Instituto Llorente con el nombre de Antitoxina Escarlatinosa, que contiene 500 unidades por centímetro cúbico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se ha empleado la sueroterapia antiescarlatinosa, con buenos resultados, por DOCHEZ, los DICK, W. PARK, etc. Su eficacia parece reconocida por todos los clínicos, pronunciándose unos por su empleo en las formas graves, y otros, en todas las formas e incluso en las anginas estreptocócicas de alguna intensidad.

En un principio se estableció que la eficacia se manifestaba única y exclusivamente, respecto a los fenómenos agudos (exantema, fiebre, adinamia, etc.), por la reducción de la duración de la enfermedad. Los gráficos que publicó PARK en 1925 (*Monthly Bulletin of Department of Healt*, N. Y. C) son una expresión que infundía

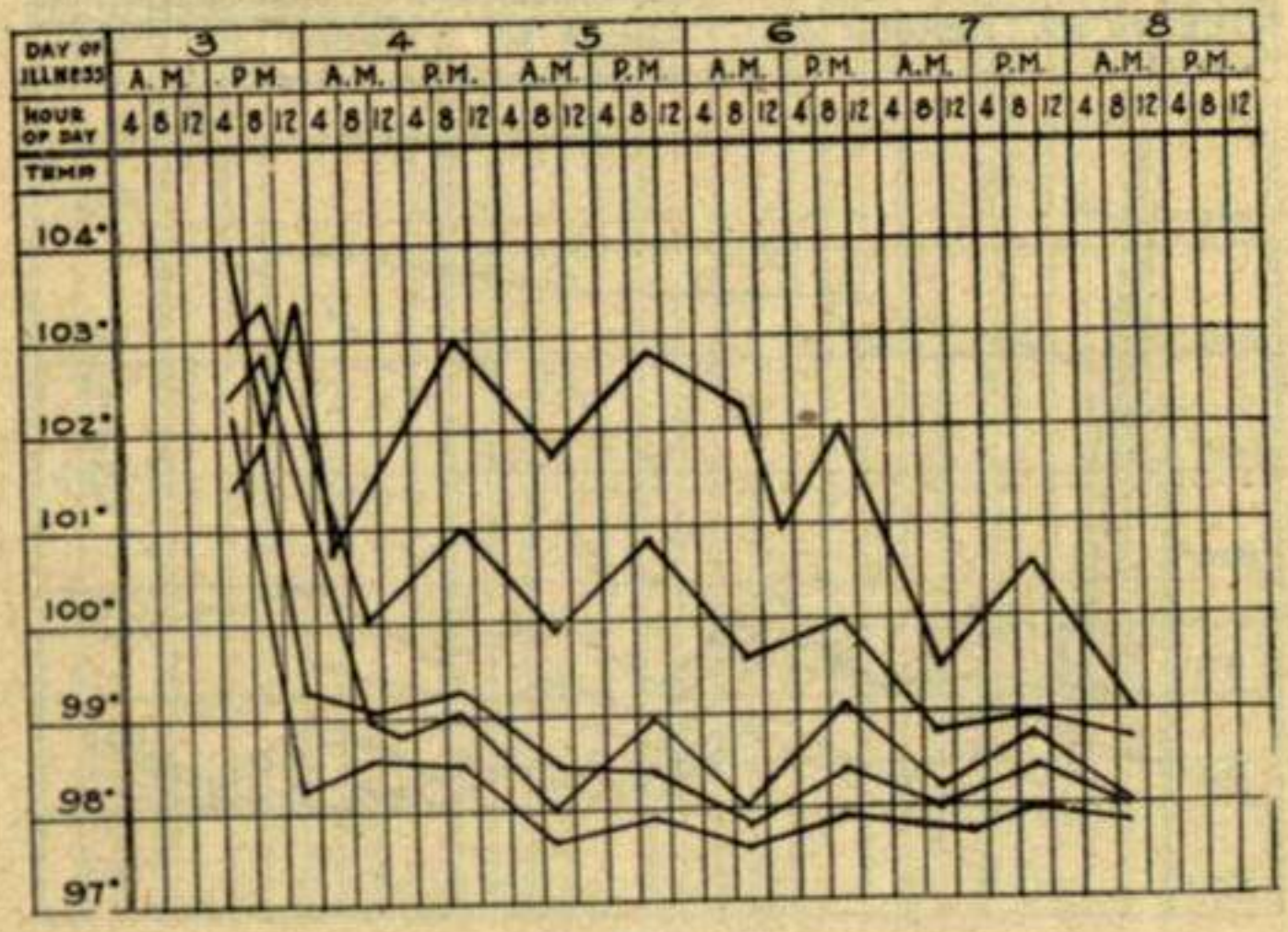


FIG. 28.

Temperaturas de la mañana y de la tarde de cinco casos de escarlatina de mediana intensidad, tratados al comienzo del proceso por inyecciones intramusculares de antitoxina escarlatinosa. (WILLIAN H. PARK.)

verdadero aliento. TOYADA (1929) observó 8 casos de muerte en 33 escarlatinosos tratados por el suero, y 15 en 33 no tratados, habiendo sido publicadas observaciones muy análogas en América y en Europa (ANDERSON y LEONARD, BLAKE, etc.).

Por lo que se refiere a la evitación de las complicaciones, las opiniones han estado más contrapuestas. En general, se han pronunciado los clínicos por la influencia escasa sobre las complicaciones tardías, pero no faltan excepciones a este parecer. Por ejemplo, CUSHING (de Montreal) obtuvo 45 por 100 de complicaciones en escarlatinosos no tratados por el suero, y 3,25 por 100 de mortalidad, y entre 800 tratados, sólo observó 25 por 100 de complica-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ciones benignas y 1,2 por 100 de mortalidad. ANDERSON y LEONARD observaron 130 escarlatinosos graves tratados por el suero y 85 formas benignas, que en atención a esto no sometieron a la suerotera-pia; entre los primeros hubo 4,6 por 100 de complicaciones, y entre las segundas, 28,6 por 100.

HARRIES (1927) ha publicado los datos recogidos de 100 casos tratados y de 100 no tratados. Entre los primeros hubo 7 casos de complicación, y entre los segundos, 15.

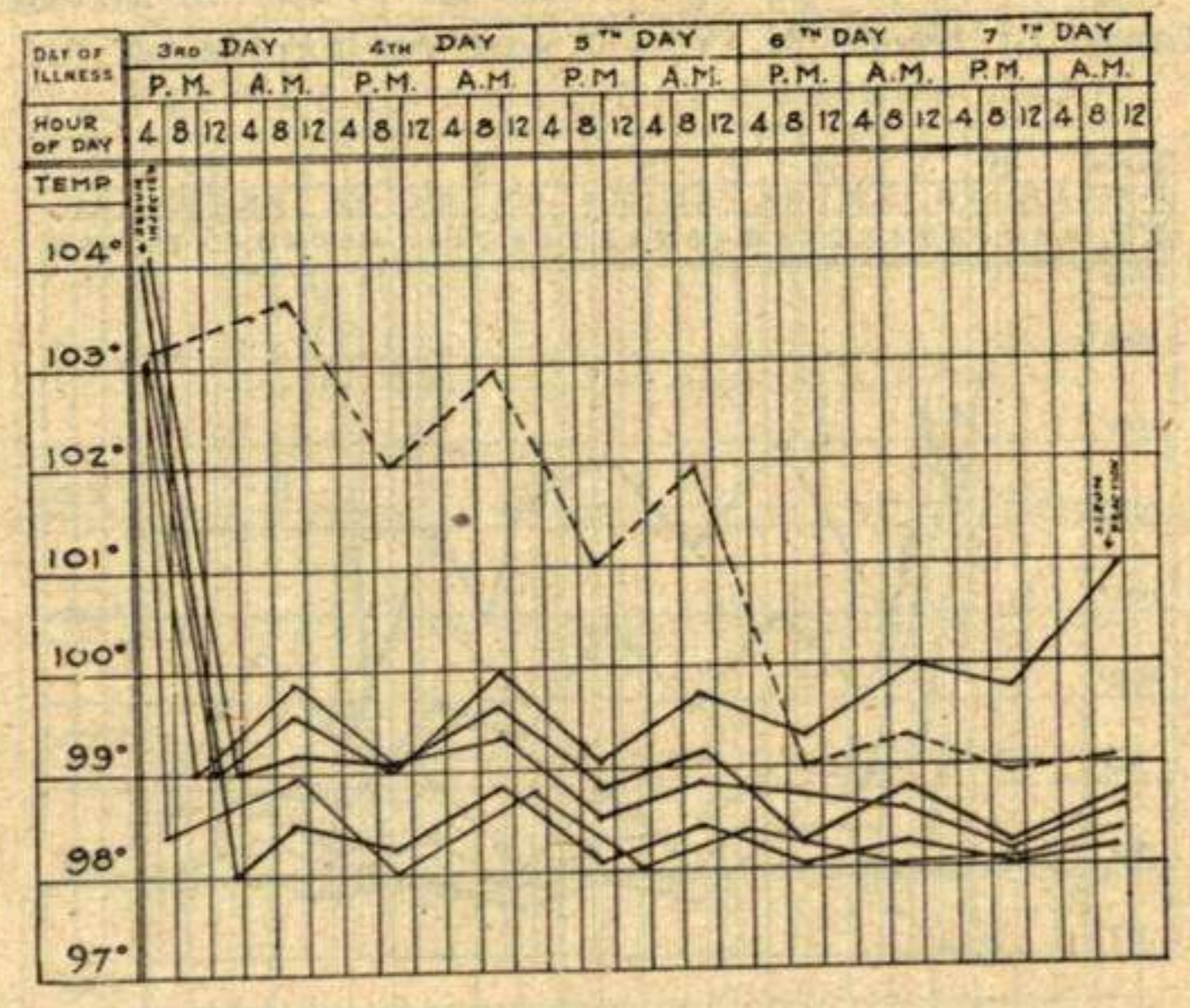


FIG 29.

Temperaturas observadas en cinco casos de escarlatina sometidos a tratamiento por la antitoxina escarlatinosa por vía intravenosa, con expresión de la curva térmica de un enfermo no tratado. (WILLIAN H. PARK.)

VELDEE y sus colaboradores (1931), finalmente, observaron 112 escarlatinosos tratados y 84 no tratados, obteniendo los resultados siguientes:

	Casos tratados por el suero	Casos no tratados por el suero
Adenitis cervical.	0,4 %	19,5 %
Otitis media	7,3 »	17,1 »
Otitis supurada	3,6 »	7,3 »
Nefritis.	0,9 »	12,2 »

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Es, por tanto, evidente que el empleo de la antitoxina ejerce una acción manifiesta sobre los fenómenos agudos y toxémicos, y muy probablemente sobre las complicaciones, no como tratamiento, sino como medio preventivo de ellas.

En España los especialistas se pronuncian, en general, a favor de la sueroterapia antiescarlatinosa.

Indicaciones.—Está indicada la antitoxina escarlatinosa en todos los casos de escarlatina de alguna intensidad, incluso en las anginas de tipo escarlatinoso, aun sin exantema, y *su eficacia estriba en administrarla ineludiblemente dentro de los tres primeros días de*

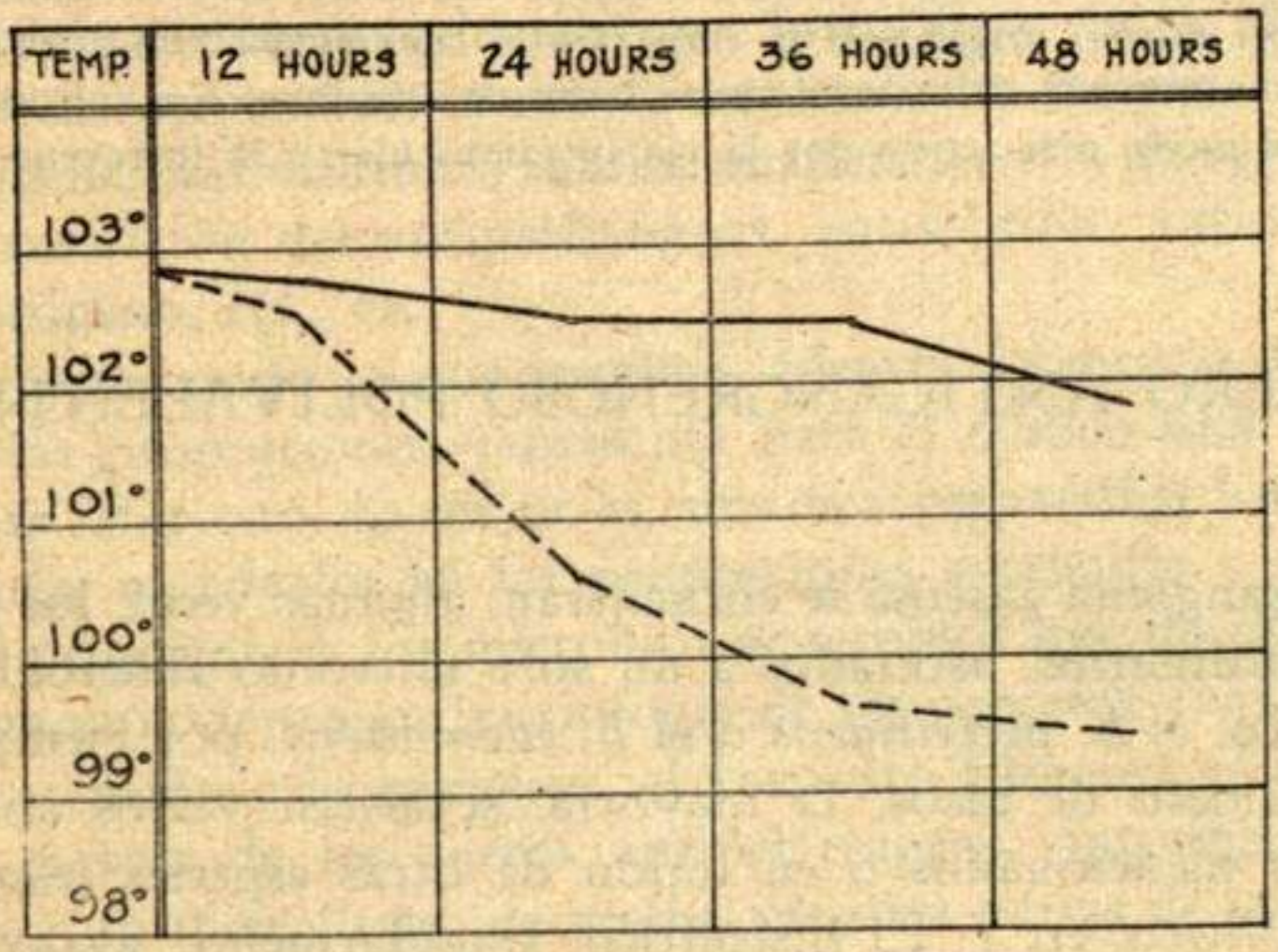


FIG. 30.

Promedio de las temperaturas observadas en 25 casos graves de escarlatina tratados con suero (línea discontinua), y otros 25 sin suero (línea continua). Observaciones en un período de cuarenta y ocho horas. (WILLIAN H. PARK.)

las manifestaciones clínicas. Las formas de gran intoxicación son las más beneficiadas de la antitoxina; en cambio, en el período de complicaciones, es decir, cuando éstas han aparecido, la acción de la antitoxina es nula.

Dosis.—Modo de empleo.—Se inyectarán de 5.000 a 10.000 unidades, o sea de una o dos ampollas de antitoxina escarlatinosa, según la intensidad del proceso. Es preferible la vía intramuscular por la necesidad de una inmediata actuación. En los casos que el clínico lo crea oportuno, puede ser administrada la antitoxina escarlatinosa endovenosamente.

Al cabo de veinticuatro a cuarenta y ocho horas, si el cuadro

Instituto San Isidro de Madrid 2009

clínico no ha mejorado, se puede insistir con una nueva inyección de la dosis indicada.

La antitoxina escarlatinosa como profiláctica.—En los sujetos recientemente expuestos al contagio de la escarlatina (doce a veinticuatro horas antes) está indicada la profilaxia mediante una inyección de 2,5 a 5 c. c. de antitoxina escarlatinosa.

Esta práctica crea un estado de inmunidad que persiste alrededor de diez días.

NOTA.—Las antitoxinas, como repetidas veces hemos dicho, producen con menos frecuencia los fenómenos de la enfermedad del suero; pero en los sujetos que más de diez o doce días antes han sido tratados con suero de procedencia equina o antitoxinas del mismo origen, no se empezará el tratamiento con estos productos, sino por vía subcutánea. Al cabo de unas horas de esta inyección subcutánea puede obrarse de un modo más activo por la vía intramuscular o la intravenosa.

SUERO ANTIGANGRENOSO POLIVALENTE

En la gangrena gaseosa se encuentran, algunas veces, los gérmenes puógenos ordinarios, asociados a un solo microbio anaerobio: el vibrión séptico, el *b. perfringens* o el *b. edematiens*, por ejemplo; pero en gran número de casos, la mayoría, se aislan varios anaerobios, bien de los mencionados o en unión de otras especies (esporogeno, falax, histolítico, etc.). El histolítico, singularmente, agrava el cuadro clínico por su papel favorecedor del desarrollo de sus colaboradores y por la marcada intervención en la intoxicación del paciente.

Como agentes de la gangrena gaseosa, se conocen: el vibrión séptico, aislado por PASTEUR en 1877 (*clostridium oedematiens maligni*); el bacilo descubierto en 1894 por NOVY, y que puede considerarse idéntico al aislado por WEINBERG y SEGUÍN, con el nombre de bacilo edematiens (*clostridium oedematiens*); el bacilo descubierto en América por WELCH y NUTALL, *bacilo aerógenes capsulatus*, estudiado en Alemania, posteriormente, por FRANKEL, y en Francia, por VEILLON y ZUBER, denominándole bacilo perfringens (*clostridium* WELCHI); el bacilo histolítico, que en 1916 WEINBERG y SEGUÍN describieron como factor de gran importancia en las infecciones gaseosas, siendo productor de gravísimas lesiones musculares y vasculares y colaborador eficaz con otros microbios anaerobios, cuyo desarrollo favorece (*clostridium histoliticum*), etc. Se han aislado muchos otros, pero con menor significación.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En la profilaxis serían más interesantes los sueros contra los gérmenes tetánico, WELCHI y vibrión; curativamente, para el tratamiento de la gangrena gaseosa sería preciso el empleo, además, de los sueros contra los bacilos histolítico y *oedematiens*.

De aquí la necesidad de una sueroterapia polivalente. La preparación de sueros monovalentes, para ser ofrecidos a la clínica, a la usanza de WEINBERG, se inspira en la posibilidad de hacer una sueroterapia más específica, mezclando en cada caso los sueros correspondientes a los gérmenes más constantemente encontrados en los procesos a tratar. Así, por ejemplo, en la gangrena gaseosa, en general, se tiende a una sueroterapia mixta contra el vibrión séptico, y los bacilos perfringens, edematiens e histolítico; en la apendicitis, y de un modo preventivo, se deberá inyectar una mezcla de sueros antiperfringens, antivibrión y antiedematiens; en la gangrena pulmonar, la asociación del antiperfringens, antivibrión, antiedematiens y antiesporogeno, etc., etc.

Pero esta conducta que requiere, además, la mezcla de los sueros en debidas proporciones, representa para el clínico una técnica algo engorrosa. Por esto, lo mejor es, una vez preparados los sueros monovalentes, mezclarlos en las proporciones adecuadas y en el número correspondiente a los microbios anaerobios que de un modo más constante intervienen en la etiología de los procesos gangrenosos.

En atención a lo expuesto, el Instituto Llorente ofrece un suero mixto, mezcla de los sueros antiperfringens, antivibrión, antiedematiens y antihistolítico, de modo que diez partes de suero está formado por 4, 3, 2 y 1, respectivamente, de los sueros mencionados.

Sueroterapia antigangrenosa preventiva.—En los traumatismos susceptibles de contaminación con anaerobios, a saber: heridas contusas con impregnación de tierra, heridas que alojan cuerpos extraños, y, en general, en los traumatismos graves (heridas por aplastamiento, por ejemplo), y sin esperar a que surjan los síntomas de la gangrena gaseosa, debemos inyectar a los pacientes el suero antigangrenoso asociado al antitetánico a la dosis de *20 c. c. de cada suero*.

La misma técnica es de aconsejar antes de ciertas intervenciones quirúrgicas, especialmente las que recaen en el apéndice y vías génito-urinarias.

También, de un modo preventivo, se empleará en la apendicitis y en la septicemia puerperal.

En la guerra, como profiláctica, la sueroterapia antigangrenosa redujo la morbosidad y la mortalidad. Según VINCENT, se redujo

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ésta de 67 por 100 antes de la sueroterapia a 15 por 100 después de su empleo.

Sueroterapia antigangrenosa curativa.—En el comienzo del proceso (edema, infiltración gaseosa, tumefacción, placas bronceadas, etc.), se inyectarán, subcutáneamente, de 80 a 100 c. c. de suero diluído en 300 a 500 c. c. de solución fisiológica. De no disponer de solución fisiológica, puede inyectarse el suero puro.

En los niños de menos de diez años se empleará la mitad de estas dosis.

Aun cuando el estado del enfermo mejore notablemente, al siguiente día de la primera inyección, se administrará otra, empleando la misma cantidad de suero.

Si a las veinticuatro horas de la primera inyección el paciente no mejora o su estado es peor, la segunda inyección se practica *endovenosamente*.

También se inyectará el suero por vía intravenosa desde el primer momento, cuando el caso sea grave. Cuando se inaugura la sueroterapia antigangrenosa por vía venosa, se prepara al paciente con la vacunación antianafiláctica que con objeto de abreviar el período de preparación del enfermo se puede hacer también por vía venosa, y al cuarto de hora, y si el enfermo no acusa trastorno alguno, se puede proceder a la inyección masiva terapéutica, intravenosa, que es aconsejable se realice lentísimamente, mediante dispositivos que permitan interrumpirla sin necesidad de retirar la aguja de la vena, con objeto de reanudarla a voluntad del práctico (1).

Entre media y dos horas después de la inyección, experimenta el inyectado un escalofrío más o menos intenso que persiste durante una hora o más, seguido de elevación térmica, de uno a dos grados. Al siguiente día la temperatura, el estado general y los síntomas locales, mejoran.

En ocasiones, es preciso repetir esta inyección en los dos días siguientes.

La sueroterapia antigangrenosa se acompañará de las prácticas quirúrgicas que el caso requiera.

En la apendicitis y en la gangrena pulmonar se empleará el suero antigangrenoso, a título curativo, a las mismas dosis, utilizando la vía subcutánea o la intramuscular con arreglo al estado de los enfermos.

---

(1) Estas interrupciones se impónen si el enfermo presenta congestión facial, disnea, escalofrío, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En la infección puerperal se empleará asociado al suero antiestreptocócico puerperal (20 c. c. de suero antiestreptocócico y 30 c. c. de suero antigangrenoso) en inyección subutánea o intramuscular. Si el cuadro es de cierta intensidad, se elevan estas dosis al doble (40 de antipuerperal y 60 de antigangrenoso), que incluso si la gravedad es muy acentuada, se pueden administrar por vía venosa con arreglo a la técnica anteriormente expuesta.

Se debe administrar, también, en las anginas gangrenosas. Ha sido empleado por WEINBERG igualmente en casos graves de fiebre tifoidea, en cuyo proceso las complicaciones por anaerobios pasan frecuentemente inadvertidas.

SUERO ANTIMENINGOCOCICO

Se trata de un suero antimicrobiano, preparado por inyección al caballo de grandes y repetidas dosis de meningococos, obtenidos, lo más recientemente posible, de los procesos correspondientes. Este suero contiene anticuerpos demostrables por aglutinación y fijación del complemento. Su valoración se hace en América por el primer procedimiento y en Alemania por el segundo. A este último método nos atenemos en el Instituto Llorente. Un suero antimeningocócico debe, cuando menos, fijar el complemento al 1 por 100. Nuestros sueros sólo se dan como buenos cuando le fijan por encima del 1 por 500, sirviéndonos de los antígenos estabilizados y desecados por el método de RIVALIÈRE y REYLLY o por el método seguido en el Instituto de Terapéutica Experimental de Francfort.

La eficacia experimental es positiva en el ratón, al que protege contra una dosis elevada de meningococos o de su extracto, propinada por vía peritoneal. En los monos, FLEXNER (1907) probó que la inyección intrarraquídea simultánea de meningococos y suero evitaba la muerte o la infección grave y la inyección de suero a las seis horas de la inoculación, evitaba algunos casos de muerte.

Los trabajos sobre infección meningocócica experimental en los monos fueron inaugurados por LINGELSHEIM (1905).

Parece ser que JOCHMANN (1906) fué el primero que intentó la sueroterapia antimeningocócica, y KOLLE y WASSERMANN los que tuvieron la primacía en cuanto a las aplicaciones clínicas. Los trabajos sueroterápicos de más amplitud en el campo de la clínica fueron los de FLEXNER y JOBLING (1908-1913). En los 1.294 tratados en este período obtuvieron una mortalidad de 30,9 por 100, cifra verdaderamente alentadora comparándola con las que se obtenían en los no tratados en diferentes países (Francia, 75 por 100; Alemania, 42-67 por 100; Italia, 55-60 por 100; Inglaterra, 70-80 por 100).

En el año 1921, DOPTER dió cuenta de 882 casos tratados, con una mortali-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

dad de 14,5 por 100. De las observaciones verificadas durante la guerra europea, se dieron múltiples casos. De ellos, WADSWORTH (1931) ha resumido los resultados de mortalidad: en los no tratados, 74,3 por 100, y en los tratados, 36,8 por 100.

Parece innegable la eficacia de asociar las inyecciones por vía raquídea y venosa. HERRICK (1918), con este procedimiento combinado, obtuvo una mortalidad de 14,5 por 100 y por el método raquídeo exclusivo 34,3 por 100.

También es importantísimo, para la eficacia de esta terapéutica, el empleo de dosis considerables de suero.

Sería muy útil, en teoría, disponer de los sueros monovalentes. La práctica, no obstante, acredita que la polivalencia del suero es eficaz y facilita esta terapéutica. En Alemania se emplea, por lo general, suero polivalente (HEGLER), administrando 10-20 c. c. dos veces al día por vía raquídea y por vía muscular o venosa de 80 a 150 centímetros cúbicos en los casos de meningococemia. Es conveniente emplear sueros nacionales y hasta regionales.

Modo de empleo.—Este remedio se ha de emplear lo más pronto posible, una vez diagnosticada la enfermedad, y en toda punción lumbar que se obtenga líquido purulento, aunque sea ligeramente, se debe inyectar inmediatamente sin esperar al resultado del análisis; que si al practicar éste no se confirma el diagnóstico, nada se habrá perdido, y por pecar en sentido contrario, es decir, demorando la administración del suero en casos que ulteriormente se confirma su etiología meningocócica, habremos ocasionado grandes perjuicios al enfermo.

Se administra por vía intrarraquídea, utilizándose al mismo tiempo en inyección intramuscular o intravenosa en los casos que se acompañan de meningococemia.

PUNCIÓN LUMBAR.—(Véase su técnica en el capítulo VI.)

CANTIDADES DE SUERO A INYECTAR.—En gran número de casos no se obtienen los efectos apetecidos, por inyectar cantidades insuficientes. Se deben inyectar de 20 a 30 c. c. en el adulto y de 15 a 20 en los niños (según la edad). Estas inyecciones se harán cada veinticuatro horas y en los casos muy graves cada doce. Además, cuando existen signos de meningococia, se simultanearán con inyecciones intramusculares de 30 a 40 c. c. como mínimo.

La inyección se practicará lentamente, precediéndola de una evacuación de líquido cefalorraquídeo, que conviene sea algo superior o igual a la cantidad de suero que se inyecta: pero si no puede obtenerse cantidad de líquido en armonía con la dosis de suero indicada.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se inyectará éste de todos modos, procediendo con la mayor lentitud.

Es conveniente disponer de jeringas cuya capacidad permita hacer la inyección en un solo tiempo; pero cuando no se disponga de ellas, se practicará la inyección en dos veces, aplicando el mandril al trócar, mientras se carga nuevamente la jeringa.

El suero debe estar templado al baño de agua de 37 grados. Después de la inyección permanecerá el enfermo, durante unas horas, sin almohadas, y con objeto de favorecer la difusión del suero hacia la extremidad cefálica, se elevarán los pies del lecho como medio metro.

NÚMERO DE INYECCIONES.—¿Cuántos días se administra el suero? Cuantos sean precisos, mientras los signos clínicos y de laboratorio persistan; es decir, nos atendremos al estado del enfermo y caracteres del líquido (presencia de meningococos, proporción de polinucleares, cantidad de albúmina, etc., etc.) (1).

En los casos de tabicamiento meníngeo, que crea obstáculos para la difusión del suero, se procede a las *punciones dorsal* y *cisternal*.

Se aconseja la punción ventricular en la meningoventriculitis, operación fácil para el internista en el niño de pecho (capítulo VI), pero que en el adulto requiere la intervención del cirujano.

Antes de proceder a la inyección intrarraquídea de este suero, investíguese por el interrogatorio si el paciente ha sido inyectado más de diez días antes con suero de caballo y en caso afirmativo procédase a su vacunación antianafiláctica (capítulo VII).

SUERO ANTIESTREPTOCOCICO POLIVALENTE

Ideado por MARMORECK, se utiliza en la clínica actualmente con buenos resultados, merced a su empleo con arreglo al criterio de la polivalencia y de la administración pronta y enérgica. En efecto, el estreptococo no es único. La infección puerperal, la erisipela, la escarlatina, tendrían como agentes etiológicos estreptococos distintos.

El Instituto Llorente prepara un suero estreptocócico de caballos inmunizados con razas de estreptococos aislados de varios procesos de tal etiología: anginas estreptocócicas, bronconeumonía, erisipela, fiebre puerperal, abscesos, peritonitis, etc., cuyos procesos constituyen otras tantas indicaciones del suero.

---

(1) HERRICK aconseja, en total, 100 c. c. por vía subdural y 400-600 c. c. intravenosamente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Su eficacia estriba: 1.º En administrarle tan pronto como se sospeche la existencia de la infección estreptocócica; y 2.º En el empleo de dosis elevadas.

Se hace uso de este suero mediante inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas, siendo de aconsejar las dos últimas. (Véase, respecto a la inyección intravenosa, lo que decimos en el capítulo VI.)

Durante las veinticuatro primeras horas de tratamiento se inyectarán de 30 a 100 c. c., según la gravedad, administrando en los días sucesivos de 20 a 30 c. c., hasta conseguir franca mejoría.

Véase en el capítulo VII el modo de preparar al enfermo que haya sido anteriormente tratado con suero de caballo.

SUERO ANTIESTREPTOCOCICO PUERPERAL

El objeto de su preparación es acentuar la especificidad de la sueroterapia antiestreptocócica en una de las enfermedades más beneficiadas de su empleo. En su preparación intervienen solamente estreptococos aislados de septicemias puerperales.

Su técnica de administración ha de ceñirse en un todo a la que aconsejamos para el suero antiestreptocócico polivalente. (Véase, además, "Suero antigangrenoso".)

SUERO ANTICARBUNCOSO

La sueroterapia anticarbuncosa fué inaugurada, casi simultáneamente, en 1895, por SCLAVO, en Italia, que consiguió la inmunización de la oveja y del asno, y por MARCHOUX, que obtuvo análogos resultados en conejos y ovejas. Ambos autores demostraron las propiedades terapéuticas de la inmunización pasiva. Posteriormente, estos trabajos, que eran el corolario de los resultados tan brillantes que coronaron los trabajos de inmunización activa de PASTEUR y TOUSSAINT, fueron confirmados y perfeccionados por numerosos estudiosos de la inmunología: SOBERNHEIM, en Alemania, principalmente; MÉNDEZ, en la Argentina, etc., y, casi en nuestros días, se han pronunciado decididamente por su eficacia ROUSE, de Lausana; PERRIN, de Saint-Denis; BODIN, HAVAS (Hungría), MATILLA (España), etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Este último autor, que ha insistido en ciertos extremos interesantes acerca de la patogenia y tratamiento de la infección carbuncosa humana, ha publicado casos de carbuncosis en fase septicémica, comprobada por el hemocultivo, seguidos de curación, que habían sido tratados por medio de la sueroterapia.

Se prepara el suero inmunizando a los caballos contra razas virulentas de bacilos *anthracis*. Es un suero antimicrobiano, cuya valoración se efectúa por varios procedimientos. Nosotros empleamos el de ASCOLI.

La sueroterapia de la carbuncosis se ha impuesto en la clínica, aun sin dejar de reconocer que esta infección no es siempre de curso mortal en el hombre, en el que puede evolucionar favorablemnte, aun tratándola por los medios más inocentes, hecho que explica que en dicho proceso se hayan acreditado numerosos remedios.

Según SCLAVO, entre 164 carbuncosos tratados por el suero, la mortalidad fué de 6,09 por 100, siendo así que la mortalidad por dicha infección en Italia era de 24,16 por 100. En 105 casos graves tratados por MÉNDEZ (Argentina), la mortalidad fué de 8,5 por 100.

La sueroterapia anticarbuncosa constituye hoy, indudablemente, la medicación más racional en el carbunco interno y la medicación de fondo del carbunco externo, en el que conviene asociarla al tratamiento local, cada vez practicado menos cruentamente.

La acción del suero es preventiva y curativa. Preventivamente, se inyectará, con motivo de heridas o picaduras de sospechosa contaminación por la bacteridia carbuncosa, a la dosis de 20 c. c.

Curativamente, o sea una vez instalado el proceso, es necesario inyectar cantidades de cierta consideración y lo antes posible: 50 a 80 c. c., según lo avanzado del proceso, en una o dos veces en el primer día del tratamiento, por vía muscular o venosa. En los tres o cuatro días siguientes se repetirán las inyecciones, que no deben suspenderse hasta que los signos clínicos hayan cedido francamente. El descenso de la hipertermia, la atenuación y desaparición del edema alrededor de las pústulas y la mejoría del estado general, constituyen el resultado de la administración del suero anticarbuncoso, de no existir una asociación del bacilo *anthracis* con otros gérmenes (vibrión séptico, estreptococo y estafilococo).

Localmente, se emplea el suero en compresas. Los cirujanos modernos son opuestos a las exéresis profundas, y, cuando más, practican la cauterización, si el proceso está en el comienzo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SUERO ANTIMELITOCOCICO

Procede de caballos inmunizados contra el micrococo melitensis, mediante un método que permite llevar al máximum el poder inmunizante.

Se inyectarán 20 c. c. cada veinticuatro horas durante algunos días (cinco o seis), al término de los cuales se suspenderá durante ocho o diez dias, para insistir en su aplicación, sin temores de ninguna especie, y siempre teniendo en cuenta que su empleo ha de ser duradero.

En los casos diagnosticados tardíamente se aconseja emplear 30 ó 40 c. c. por inyección (durante tres o cuatro días), y después, reduciendo la dosis (20-10 c. c.), insistir durante tres o cuatro días más.

Para establecer las indicaciones del suero y de la vacuna, véase lo que decimos respecto de la vacuna melitocócica (capítulo XI).

Procédase a la vacunación antianafiláctica cuando se reinyecte pasados diez a doce días.

SUERO ANTINEUMOCOCICO

Después del descubrimiento del neumococo por TALAMON (1883) y del estudio de sus características y de su significación en la pulmonía por FRAENKEL (1885), los experimentadores se han esforzado en conseguir un suero activo. Los estudios de DOCHEZ y GILLEPSIE, demostrativos de la existencia de diferentes clases de neumococos, orientaron mejor el problema, y desde el año 1913, y merced a la aportación americana, se describieron cuatro tipos de neumococos (I, II, III y IV), estando constituído el grupo IV por un crecido número de subtipos, de los que en la actualidad se han descrito más de veinte.

En España no se ha hecho un estudio detallado en este sentido. En Madrid, en las últimas épocas, hemos encontrado un marcado predominio de los tipos I y III. En América predomina el tipo I. En Francia predominó durante algún tiempo el tipo II y posteriormente se ha apreciado mayor frecuencia en el tipo I

Valoración del suero neumocócico.—La valoración del suero antineumocócico se efectúa en el ratón blanco, estableciendo la dosis que protege al animal contra un cierto número de dosis mortales de un cultivo líquido del neumococo del tipo correspondiente. La unidad de FELTON está constituída por la cantidad mí-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nima que protege al ratón contra 1.000.000 de dosis mortales. También se emplea la aglutinación y, recientemente, ha sido ensayada con alentadores resultados la reacción de precipitación (AVERI, 1923, y SMITH, 1932).

En 1930, FELTON (de la Universidad de Harvard) ha propuesto para la standardización de los sueros I y II, un suero bivalente (F. 146) de su preparación. Para obviar los inconvenientes de una preparación líquida *standard*, el "National Institute for Medical Research", de Londres, ha preparado sueros desecados I y II, titulados con el mayor esmero posible, en relación con las fracciones I y II contenidas en el suero líquido F. 146, cuyos estudios comparativos han comprobado que 0,0886 mg. de la preparación etalon desecada de suero I y 0,0894 mg. de la del suero II, equivalían, respectivamente, a las unidades de anticuerpos del tipo I y del tipo II propuestas por FELTON, cuyas unidades, el "National Institute for Medical Research" propone a la Comisión Permanente de Standardización Biológica de la Organización de Higiene de la Sociedad de las Naciones, que se adopte internacionalmente.

Por otra parte, el "National Institute of Health", de Wáshington, prepara un étalon estable, desecado, para el tipo I, definiendo la unidad con arreglo a esta preparación.

Por determinadas razones y aunando los esfuerzos de británicos y americanos, que tan denonadadamente han trabajado en la neumonía, las preparaciones de Hampstead, I y II, han sido tituladas con arreglo al suero F. 164, del que se tenían cantidades relativamente pequeñas.

En los estudios comparativos se han empleado 40 ratones para cada dilución. Parece ser que, aun con todo, la actividad de los sueros, pareciendo igual con este procedimiento, puede variar en sí en proporciones considerables.

Acción experimental del suero neumocócico.—Es un hecho positivo la acción protectora y hasta curativa del suero en el ratón blanco y en el conejo, cuando la inyección de aquél se hace poco después de la inoculación patógena. En el mono infectado intratraquealmente con el tipo I y afectado de neumonía lobar, el suero específico curaba a los animales enfermos (CECIL y BLAKE, 1920), y el conejo inoculado intradérmicamente por el tipo I e inyectado con el suero anti-I, a las veinticuatro horas (2.500 unidades) sobrevivía en la proporción de 14 animales entre 19 inoculados (CURPHEY y BARUCH, 1932).

En América el estudio del suero antineumocócico ha sido particularmente extenso, y en los últimos años ha adquirido la sueroterapia neumocócica un interés especial.

Aun contando con una sueroterapia monovalente, los distintos tipos no presentan la misma resistencia a los anticuerpos específicos. En las aportaciones de CECIL (1926) y de PARK, BULLOWA y ROSENBLÜTH (1928) se evidencia la buena influencia del suero específico sobre el tipo I y el tipo II y el efecto nulo sobre el tipo III, a causa, probablemente, de la menor proporción de anticuerpos que con este último se logran.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En experiencias realizadas en los últimos años por CECIL y PLUMMER (1930-1932) se ha mostrado el tipo II desigualmente susceptible, pero con tendencia a los resultados nulos o dudosos.

El tipo I parece ser, desde luego, el más fácilmente modificable. CECIL y PLUMMER (1930) no dudan en considerar a la neumonía del tipo I como un proceso clínico aparte, sujeto a un elevado tanto por ciento de complicaciones, siendo rara en el niño de menos de tres años y frecuente en los adultos jóvenes. En los casos de neumonía observados en el Hospital Bellevue desde 1920 a 1930 (tipo I) se empleó suero Felton; en 239 la mortalidad fué de 20 por 100, y en 234 no tratados, de 31 por 100. Si se trataban los enfermos antes de las setenta y dos horas siguientes a la iniciación del proceso, la mortalidad se reducía a 11,7 por 100.

Diagnóstico de la variedad de neumococo.—El diagnóstico de la variedad de neumococo se hace inoculando por inyección intraperitoneal al ratón una partícula de esputo lavada en solución salina. A las diez o dieciséis horas se abre el peritoneo, y con unas gotas de solución salina se recoge el exudado peritoneal, del que nos podremos servir para mezclar algunas minúsculas gotas con diluciones al décimo de sueros específicos I, II y III desecando las mezclas en el porta-objetos y haciendo una coloración para hacer la observación microscópica y observar la aglutinación operada (método de SABIN, 1929). También se puede centrifugar el líquido obtenido y en tubos pequeños distribuirle, depositando sobre él las diluciones al décimo de sueros específicos con objeto de apreciar la precipitación que se opera en la zona de contacto.

Se procede en la práctica utilizando el suero polivalente hasta obtener un diagnóstico. PARK y COOPER inyectan 10.000 unidades tipo I y tipo II cada ocho o diez horas; del tipo III no es posible obtener tan fuerte proporción de unidades.

Modo de empleo.—Está indicado en las neumonías producidas por los neumococos I y II.

Se empleará en la neumonía lobar, en las septicemias neumocócicas, en las meningitis de la misma etiología, etc. En las bronconeumonías da buenos resultados asociándole al suero antiestreptocócico (1). Su vía de aplicación por excelencia es la *endovenosa*. La intramuscular está en segundo término.

Los americanos aconsejan dosis enormes: 100 c. c. cada ocho o doce horas, hasta remisión de la enfermedad.

Es de aconsejar una actuación intensa. Se inyectarán como mínimo 60 c. c. cada doce horas, cuando más cada veinticuatro, y preferentemente por vía endovenosa, teniendo en cuenta los preceptos técnicos expuestos en el capítulo VII.

Se aprecia elevación térmica como consecuencia de la inyección,

(1) Véase el suero antibronconeumónico en la pág. 200.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

y después un descenso. Al cabo de seis a ocho horas torna la elevación a manifestarse. Entonces se considera, por los americanos especialmente, la indicación de reincidir en la inyección.

Cuando el cuadro clínico mejora ostensiblemente, las inyecciones se espacían más.

En las meningitis neumocócicas se empleará, sin grandes esperanzas, por vía raquídea y por vía venosa (30 a 40 c. c. por cada vía).

En Oftalmología, desde los estudios de ROEMER, se viene empleando en el tratamiento de la úlcera serpiginosa, mediante instilaciones, inyecciones subconjuntivales (de 0,5 c. c.) e inyecciones subcutáneas o intramusculares de 20 a 30 c. c., tratamiento que se sigue durante algunos días.

NOTA.—En el capítulo VII véase lo relativo a enfermedad del suero.

SUERO ANTITIFICO

Procede de la sangre de caballos inmunizados contra el bacilo de EBERTH.

Antes de su empleo debe investigarse la naturaleza de la infección tífica por la seroaglutinación y, a ser posible, por hemocultivo.

Después de la inyección del suero experimentan los enfermos una reacción febril que dura de doce a veinticuatro horas, a la que seguiría un segundo período caracterizado por descenso más o menos ostensible de la temperatura, disminución de la bradicardia, aumento de la diuresis, aumento del apetito y mejoría del estado general.

El tratamiento sueroterápico no exime del empleo de los demás recursos terapéuticos utilizados hasta la fecha en esta infección (balneoterapia, adrenalina (1), aceite alcanforado, etc.).

Dado el alto poder bacteriolítico de este suero, y teniendo en cuenta que por la administración de una primera dosis excesiva quedarían en libertad endotoxinas productoras de fenómenos caracterizados por depresión, descenso de temperatura, etc., debe empezarse administrando de 1 a 5 c. c. de suero, según la edad, y si a las doce horas no se ha presentado nada anormal, administrar 10 c. c., para continuar cada cuarenta y ocho horas inyectando de 10 a 20 c. c., hasta remisión del proceso.

NOTA.—Léase en el capítulo VII la enfermedad del suero.

---

(1) Véase "Suero adrenalínico" en el capítulo correspondiente de Opoterapia.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SUERO ANTIBRONCONEUMONICO

De procedencia equina, intervienen en la inmunización de los animales donantes los gérmenes más constantemente aislados de los procesos agudos broncopulmonares: neumococo y estreptococo.

El hallazgo de la asociación neumoestreptocócica en las bronconeumonías, bronquitis y pleuritis, fundamenta la indicación en dichos procesos del suero antibronconeumónico, en los que ejerce su acción microbicida y en cierto modo antitóxica, además de todos los beneficiosos efectos privativos de un suero equino de garantía.

Otra indicación la constituye la neumonía, por cuanto tiene el suero antibronconeumónico de microbicida para el neumococo y por su simultánea acción proteinoterápica, considerada por muchos como la principal ejercida por la sueroterapia en esta enfermedad, y cuya opinión justifica el empleo de otros sueros, como el mismo antidiftérico. Sin embargo, ajustada a rigurosa técnica, la sueroterapia neumocócica es de innegable valor y prevalece sobre otras modificaciones de eficacia dudosa.

Por parte de la clínica es indispensable, para el rendimiento que debe dar este producto, una rigurosa técnica de empleo, que puede resumirse en estos tres principios: elección de la vía adecuada de administración, elección de dosis eficientes y repetición de estas dosis durante un cierto tiempo.

Cantidades que deben inyectarse. — Adultos. Primer día, de 20 a 30 c. c., dos veces al día. Segundo día y sucesivos, de 20 a 30 centímetros cúbicos, una vez al día, hasta remisión de los síntomas.

Niños. Primer día, de 15 a 20 c. c., dos veces al día. Segundo día y sucesivos, de 15 a 20 c. c., una vez al día, hasta remisión de los síntomas.

Se empleará preferentemente por vía intramuscular o intravenosa; pero da también buenos resultados inyectándole subcutáneamente.

NOTA.—En el capítulo VII véase lo relativo a la enfermedad del suero.

SUERO ANTIDISENTERICO

SHIGA, en 1878, inauguró la sueroterapia antidisentérica. Se han preparado sueros polivalentes; es decir, inmunizando a los animales (caballos) contra razas de b. disentéricos SHIGA, HISS y FLEX-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

NER. Sin embargo, los sueros así preparados se mostraban sólo eficaces en las infecciones disentéricas de tipo SHIGA; formas, por otra parte, que más frecuentemente se dan en la clínica y que ofrecen mayor gravedad. Además, el suero anti-SHIGA daba tan buenos resultados como el polivalente. Por esta razón, el criterio que actualmente se sustenta, es el de tratar exclusivamente las formas a bacilos de SHIGA y mediante el suero específico elaborado con este microbio.

Necesidad de un diagnóstico preciso.—El suero antidisentérico es totalmente ineficaz en la disentería amibiana y en las formas bacilares no producidas por el b. de SHIGA. Es indispensable para la correcta interpretación de los resultados clínicos tener un diagnóstico de certeza, si bien se empleará en las formas dudosas, mientras se comprueba el diagnóstico etiológico, pues una de las condiciones requeridas para el buen éxito es una *aplicación pronta*.

Técnica de la sueroterapia antidisentérica.—Este suero, que es eminentemente antitóxico, goza de acción preventiva y de acción curativa.

Profilácticamente se empleará a la dosis de 20 c. c., que preserva durante diez o doce días. Es una práctica recomendable en los familiares de los enfermos.

Su acción terapéutica es rápida. Actúa sobre la infección, que yugula, y sobre la intoxicación. Las alteraciones intestinales ceden ante su influjo.

Las dosis variarán según la gravedad del proceso, de la que se juzgará por el número de evacuaciones intestinales, el dolor intestinal y los síntomas de impregnación tóxica (vómitos, hipotensión, hipotermia, adinamia, etc.).

DOSIS INICIALES

FORMAS CLINICAS	Adultos	Niños
Formas de intensidad media	20 c. c.	10 c. c.
Formas graves	40 a 60 c. c.	20 a 30 c. c.
Formas muy graves, especialmente cuando se acude tardíamente. . .	80 a 100 c. c.	40 a 50 c. c.

Repetición de las inyecciones.—En las formas de *intensidad media*, a las veinticuatro y a las cuarenta y ocho horas, es necesario insistir con otras tantas inyecciones de 20 c. c.

En las disenterías graves se insistirá hasta remisión de los signos patológicos, diariamente, con inyecciones de suero en cantidad igual

Instituto San Isidro de Madrid 2009

o menor que en la primera aplicación; la reducción de cuyas dosis se hará con arreglo a la atenuación que se observe en los síntomas.

Las recaídas, rara vez aparecidas, y que se manifiestan cuando la acción del suero declina (al cabo de diez días de la última inyección), cederán fácilmente con una inyección de suero antidisentérico. En estas inyecciones, que se practican al cabo de diez o más días, obsérvense las prácticas de vacunación antianafiláctica (capítulo VII). Así se procederá también al inyectar la primera dosis de suero antidisentérico a los enfermos que anteriormente fueron tratados con suero de caballo.

NOTA.—Los sueros equino normal, hematopoyético, equino adrenalínico, antitiroideo y de vena renal de cabra, se describirán en el capítulo correspondiente de Opoterapia.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO IX

INMUNOTERAPIA ACTIVA

CONCEPTOS DE VACUNACION Y VACUNA.—Inmunización por virus o gérmenes vivos y virulentos.—Inmunización por virus o gérmenes atenuados. Inmunización por gérmenes muertos.—Las autovacunas.—Anabacterianos.—Inmunización por extractos bacterianos.—Clasovacunas.—Inmunización por gérmenes muertos sometidos a la acción lipolítica.—Vacunas fermentadas.—Inmunización por toxinas.—Criptotoxinas.—Inmunización por las anatoxinas.—Inmunización por el método mixto.—Las lipovacunas.—El bacteriófago.—Inmunización por los antivirus.—Inmunización "per os".

Trata esta parte de la inmunología de los remedios inmunizantes que obran despertando defensa con participación activa del organismo tratado. El mecanismo de actuación de los productos vacunantes, se asemeja al proceso de enfermedad. En efecto, la observación del estado refractario subsiguiente a gran número de procesos infectivos, indujo a reproducir el fenómeno con el mínimo de riesgos y la perseverante labor de los biólogos, en este sentido, ha conseguido las utilísimas adquisiciones que constituyen la vacunoterapia.

Los términos *vacunación* y *vacuna* se emplean frecuentemente con notoria impropiedad. Cuando PASTEUR descubrió la atenuación de los virus (cólera de las gallinas, carbunco), dió a éstos el nombre de *vacunas*, fundándose en que la enfermedad de la vaca llamada *vacuna* era también un virus atenuado y, de consiguiente, denominó *vacunación* a la inoculación de las vacunas. Posteriormente, ciertos virus se han empleado, no ya atenuados, sino muertos, y no se ha limitado la clínica a utilizar los gérmenes como agentes inmunizantes, sino sus toxinas, y unas y otros bajo la misma denominación. Además, a título preventivo, se emplean ciertos sueros, a veces, diciendo que se vacuna contra determinada enfermedad.

En inmunoterapia veterinaria se ha exagerado esta impropiedad de terminología hasta el extremo de denominar vacunación a la inoculación, por ejemplo, del virus perineumónico activo y a la in-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

yección de un suero y de un virus activo asociados. El uso, sin embargo, ha impuesto esta nomenclatura de tal modo, que es preciso aceptarla, y a excepción de los casos referentes a las *inoculaciones* y *seroinoculaciones* (vocablos que deben sustituir a los de vacunación y serovacunación), de la práctica veterinaria, los demás procedimientos que inmunizan activamente, es indispensable designarlos con el nombre de *vacunas* y al hecho de inocularlas con el de *vacunación*.

Se inmuniza activamente mediante gérmenes o virus vivos, virulentos; gérmenes o virus vivos, atenuados; gérmenes muertos y secreciones de los gérmenes (toxinas). Desde el punto de vista de la clínica humana, sólo interesan las vacunas constituídas por virus atenuados (vacunas jenneriana y antirrábica); por gérmenes muertos (vacuna T. A. B., estafilocócica, gonocócica, antipuógena, etc.); por secreciones microbianas (anatoxinas, vacuna escarlatinosa, etc.) y por albúminas provenientes de la disgregación microbiana (antivirus).

En la práctica veterinaria prevalecen los agentes vacunantes simplemente atenuados o vivos.

Inmunización por virus o gérmenes vivos y virulentos.— La inmunización por virus vivos tiene su representación más antigua en la variolización que en China se practicaba corrientemente hacia el siglo XI y que fué importada a Europa por Montaigu hacia la mitad del siglo XVIII (1752). Se intentaba con esta práctica provocar una infección benigna; intento que en numerosas ocasiones se veía seguido de funestas consecuencias.

JENNER, hacia el final del siglo XVIII, sustituyó la variolización por la inoculación del *cow-pox*, que había observado prevenía al hombre contra la viruela. El hecho de JENNER constituye el primero de inoculación de un virus atenuado, una vez que está admitida la identidad etiológica de la viruela y de la vacuna (*cow-pox*).

Del mismo modo que en la viruela, se intentó la prevención mediante los virus vivos en la peste, por medio del pus de los bubones (final del siglo XVIII y comienzo del siglo XIX) y en la perineumonía (WILLEMS en 1850), recurriendo a la inoculación en la cola de los animales del líquido recogido de los pulmones de las víctimas de la enfermedad en cuestión.

FERRÁN, en 1885, realizó también una vacunación con agentes patógenos vivos y virulentos y demostró con ella la posibilidad de la vacunación anticolérica.

No es necesario hacer hincapié en los inconvenientes de las inmunizaciones conseguidas a costa de los gérmenes vivos. Aparte el peligro para el sujeto vacunado, representa el procedimiento una seria

Instituto San Isidro de Madrid 2009

amenaza social por la posibilidad de inoculaciones genuinamente morbosas y hasta mortales.

Inmunización por virus o gérmenes atenuados.—El descubrimiento de JENNER se mantuvo en la sombra del empirismo, hasta que el genio de PASTEUR, una vez que iluminó la etiología de las enfermedades transmisibles, descubrió la posibilidad de transformar de un modo preciso los gérmenes patógenos en gérmenes inofensivos e inmunógenos y sobre base científica logró la vacunación contra el cólera aviar, atenuando el cocobacilo específico mediante estancia prolongada de los cultivos en la estufa (1880). En el año 1881 consiguió el mismo éxito con el carbunco. Demostró que el bacilo de esta enfermedad a 42°5 se atenuaba de un modo permanente y los esporos que originaba con posterioridad conservaban en ulteriores generaciones el mismo grado de virulencia. Por tanto, aislando el bacilo de un animal muerto de carbunco y dado que en el organismo el germen de referencia no esporula, es posible obtener una generación asporógena atenuada, cultivando los bacilos a 42°5, de la que después, por medio de la incubación a 37°, se consigue una esporulación que ya conservará la virulencia indispensable para vacunar sin peligro alguno.

De modo que estos trabajos probaban la posibilidad de obtener una atenuación fija y transmisible por herencia.

El procedimiento no pudo generalizarse con la misma técnica. En otras enfermedades fracasó. Por esto, en la rabia, la atenuación tuvo que ser más compleja. PASTEUR llegó al descubrimiento de la vacunación antirrábica por haber triunfado en la atenuación del virus a costa de pasarle por animales; al principio por monos y ulteriormente por conejos.

En definitiva, este mecanismo es el mismo que el de la vacuna jenneriana, que representa una viruela atenuada por su tránsito por la vaca.

Otros ejemplos de la atenuación de los virus pasándolos a través de especies animales distintas a la que se trata de proteger, son la vacunación de PASTEUR contra el mal rojo del cerdo, en la que se emplea como intermediario atenuador, el conejo; la bovo-vacunación antituberculosa de BEHRING, que consiste en el empleo de bacilos tuberculosos de origen humano, desecados, que se inyectan en excipientes irreabsorbibles; la vacuna antituberculosa de FRIEDMAN, constituída por gérmenes de la tuberculosis de la tortuga, etc., etc.

Hasta aquí hemos visto que la atenuación se logra por acción del calor, y por el tránsito de los microbios a través de especies animales

Instituto San Isidro de Madrid 2009

distintas; pero el laboratorio dispone de otros medios eficaces. En primer lugar, a los agentes físicos hay que sumar la desecación, que constituye un medio de extraordinaria importancia; la vacunación antirrábica de PASTEUR se realiza merced a este recurso, que completa la atenuación conseguida por el paso por los conejos.

Los agentes químicos obran en el mismo sentido; PASTEUR atenuó la bacteria carbuncosa para la preparación de la vacuna específica por medio de cuerpos químicos (bicromato potásico, entre otros), con los mismos resultados que por el método de la acción de la temperatura de 42°

A modificaciones operadas en los gérmenes por acciones químicas corresponden, también, los métodos de atenuación basados en el cultivo de los gérmenes en determinados medios. DUJARDIN-BEAUMETZ cultivó el microbio de la perineumonía en un medio compuesto de caldo con peptona y suero no calentado de buey y consiguió, sustituyendo este suero por el de caballo, que el germen de ROUX y NOCARD, perdiera su acción morbosa y se transformara en una vacuna. CALMETTE y GUERIN, finalmente, han llegado a obtener por el cultivo del bacilo tuberculoso en medio biliado, un germen atuberculígeno, cuya conquista se ha aprovechado para la confección de la vacuna antituberculosa B. C. G. (*biliado* CALMETTE-GUERIN), que logra en el organismo de los infantes el estado requerido para la evitación de las infecciones masivas; esto es, una discreta impregnación microbiana.

Inmunización por gérmenes muertos.—La inmunización por medio de microbios muertos, constituyó un gran paso en la inmunología.

En 1887, ROUX y CHAMBERLAND, en Francia, y en los Estados Unidos, SALMON y SHMITH, probaron la acción inmunizante para los animales, de los gérmenes de la gangrena gaseosa y del carbunco sintomático, previamente esterilizados por el calor, así como de los exudados de las lesiones, filtrados por bujía. Estos hechos, en unión de los trabajos realizados por PFEIFFER, KOLLE, GAMALEIA, BEUMER y PEIPER, FRAENKEL, YERSIN, CHANTEMESSE y WIDAL, HAFFKINE, SANARELLI, ROGER, etc., han llevado a poner a disposición de la Medicina profiláctica métodos tan universales como las vacunaciones anticolérica, antitífica, antipestosa, etc., todas realizables sin perjuicio alguno para el vacunado, ni para los individuos que le rodean.

Vacuna antipestosa.—La vacuna antipestosa de HAFFKINE está constituída por gérmenes cultivados en agar (cuarenta y ocho horas), suspendidos en suero fisio-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

lógico y sometidos durante media hora a la temperatura de 65°. El Instituto PASTEUR la prepara con dos mil millones de gérmenes por c. c. para inyectar un c. c. y 2 c. c., con una semana de intervalo.

Vacunación anticolérica.—La vacuna de KOLLE está, igualmente, constituída por suspensión microbiana en solución fisiológica, preparada con gérmenes provenientes de cultivos de agar, y esterilizada por el calor (58° durante sesenta minutos). Se inyectan dos miligramos de gérmenes en un c. c. de suero salino.

Las vacunas citadas y las que en otro capítulo describiremos con mayor detenimiento, por ser de un manejo más difundido entre todos los profesionales de la Medicina a causa de estar destinadas a la profilaxis de enfermedades endémicas en nuestro país (antitífica, por ejemplo), son preventivas; es decir, constituyen la representación de las vacunas en su concepto clásico. Pero a partir de los trabajos de WRIGHT, sobre el poder opsónico, se han empleado las vacunas en la terapéutica de los cronicismos infecciosos y hasta en los procesos agudos, con ciertas precauciones.

El fundamento de esta terapéutica radica en la necesidad de que en el torrente circulatorio ingresen cuerpos microbianos originantes de defensas; acción que los agentes patógenos son incapaces de realizar, a veces, por su confinamiento en determinados lugares del organismo.

Los primeros trabajos de WRIGHT exigían la determinación del índice opsónico del sujeto a vacunar, para indagar la existencia de la *fase negativa* (descenso del poder fagocítico), subsiguiente al ingreso de la vacuna en la economía, hasta cuyo cese (*fase positiva*), no era lícito reinyectar la suspensión microbiana. La práctica ha demostrado que con la observación de la temperatura y de la reacción local del enfermo, podía formarse opinión para indicar el ritmo de las inyecciones y las cantidades a administrar.

En general, la vacunoterapia curativa se emplea en las infecciones de tipo crónico, y aun cuando se emplee en ciertas enfermedades agudas, se recurre a ella en sus formas con tendencia a la propagación y cuando la fase álgida tiende a decrecer; en la fase aguda, de toxicidad manifiesta, priva, naturalmente, la inmunoterapia pasiva (sueros).

LAS AUTOVACUNAS. — Admitida la especificidad de los agentes infecciosos y la especificidad de los anticuerpos, quedaba de hecho fundamentada la conveniencia de vacunar con el mismo germen que origina la enfermedad. De aquí la preparación de las autovacunas. Sin embargo, la similitud de las reacciones provocadas por gran número de iguales especies microbianas de distintos sujetos, traducidas en lisonjeros éxitos curativos, en unión del empeño de las casas preparadoras en acrecer la polivalencia de las vacunas (suma de varias

Instituto San Isidro de Madrid 2009

razas de la misma especie), ha facilitado la práctica de la vacunoterapia, porque ha sido posible encontrar en todo momento preparados en el comercio productos vacunantes o *stock-vacunas*, y sólo en raras ocasiones los clínicos tienen que enviar sus enfermos a un laboratorio microbiológico para tratar de vencer un proceso rebelde, para acentuar al máximo la especificidad bacteriana.

Anabacterianos.—Con este vocablo designa RENÉ LEGROUX, del Instituto PASTEUR, a los autolizados bacterianos formolados, según un procedimiento especial de preparación (1). Considera LEGROUX procedente preparar las vacunas con células bacterianas *jóvenes*, semejantes a las que se encuentran en los organismos infectados. Las bacterias que se emplean corrientemente para la preparación de las vacunas, trátense por el calor, los antisépticos o las radiaciones, buscando en los diferentes agentes modificadores un mejor éxito curativo, se confeccionan con gérmenes procedentes de medios de cultivo de veinticuatro a treinta y seis horas a 37°, y LEGROUX ha comprobado que las formas microbianas de envejecimiento se encuentran en los expresados medios a partir de la primera hora de desarrollo microbiano, formas que no le han sido posible encontrar en los organismos infectados.

Por otra parte, LEGROUX intentó no sólo disponer de células microbianas jóvenes para la preparación de las vacunas, sino también evitar la simple suspensión de ellas para actuar como vacunas, recurriendo a su solución para repetir en lo posible el modo de actuación de las toxinas que, como es sabido, engendran una inmunidad más firme. En 1919 intentó vacunar por medio de maceraciones acuosas ricas en gérmenes obtenidas por la técnica de extracción dada en 1918 para el extracto globular, pero los resultados no fueron satisfactorios por la toxicidad de las preparaciones obtenidas. Más tarde (1931), en colaboración con C. JERAMEC, reanudó sus trabajos con las maceraciones, persiguiendo la disociación de las acciones tóxica e inmunizante y observó que las maceraciones concentradas de estafilococos prestaban a estos gérmenes virtudes autolíticas demostrables en serie, lo que indujo a pensar a LEGROUX en la existencia de la lisis transmisible en el filtrado de una solución concentrada y pura de bacterias jóvenes, en la que ulteriores estudios no han demostrado la existencia de agente vivo bacteriofágico alguno, sino un principio lísico, bacteriano, de naturaleza fermentativa. Estos filtrados lísicos son tóxicos para los animales indemnes y mucho más para los infectados con el germen constitutivo del macerado.

(1) *La Presse Médicale*, núm. 6, pág. 118. 1933.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Ha estudiado con predilección los macerados de muermo y peste, y ambos son tóxicos para el cobayo, produciéndoles la muerte por inyección intraperitoneal. En cambio, la adición de formol, según la técnica de RAMON para las anatoxinas, les priva del poder tóxico; 10 c. c. de anabacteria muermosa los soporta perfectamente el cobayo, por vía peritoneal. Estos anabacterianos vacunan contra el muermo al cobayo, firme y duraderamente (siete meses cuando menos). También vacuna el anabacteriano pestoso al cobayo y al ratón, exigiendo cuatro inyecciones en lugar de las dos que requiere el anabacteriano muermoso. Este último tiene propiedades curativas en el cobayo infectado experimentalmente de muermo. LEGROUX y su colaborador KEMAL DJEMIL se inocularon con el mismo, administrándose cinco inyecciones y consiguiendo que sus sueros alcanzaran un poder aglutinante de 1/10.000.

Con los anabacterianos muermosos preparó RAMÓN caballos, y en un período de inmunización de tres meses logró un suero de alto poder aglutinante (1/100.000) y de acción curativa sobre el cobayo.

Inmunización por extractos bacterianos. —El ejemplo más representativo de esta clase de productos, es la tuberculina. Así denominó KOCH al cultivo glicerinado de bacilos tuberculosos, esterilizado y reducido por evaporación al décimo de su volunmen (tuberculina antigua). Posteriormente, se han obtenido tuberculinas por otros procedimientos.

Clasovacunas.—La vacunoterapia de las dermatomicosis se ha intentado en veterinaria y en medicina humana por diferentes procedimientos (vacunas yodadas, tricofitina, lisovacunas). BOQUET y NEGRE propusieron la trituración mecánica del micelio y de los esporos. JAUSION y SOHIER idearon en 1919 una vacuna basada en la destrucción química de estos elementos. Cultivaron los epidermofitos más corrientes (*Trichophyton crateriforme y acuminatum, Microsporon audouini, Achorion Schoeleini, Epidermophyton inguinale, Sporotrichum Beurmanni* y otras especies de parásitos micósicos) en medios líquidos con miel de abeja, depositados en frascos de ROUX inclinados y mantenidos a la obscuridad y a la temperatura del laboratorio. A los dos meses obtienen cultivos abundantes que filtran. El filtrado constituye la toxina adecuada para las reacciones intradérmicas aplicables al diagnóstico, recogiendo del filtro los micelios que se mezclan y tratan por el ácido nítrico, primeramente en frío y después en caliente (una hora de abullición). A continuación neutralizan con sosa normal al tornasol, filtran por papel JOSEPH y agregan fenosalil en proporción de una gota por cada 2 c. c. y distribuyen el producto en ampollas.

La inyección subcutánea e intramuscular de estas clasovacunas se soportan bien a la dosis de medio c. c. a 3 c. c. administrándolas progresivamente, y han conseguido con su empleo, los autores, muy buenos éxitos en casos de tiña tricofítica y fávica, esporotricosis gomosa,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sicosis tricofítica, pitiriasis versicolor, herpes circinado tricofítico, eczema marginado de HEBRA, eritrasma intértrigo micósico, paraqueratosis psoriasiforme, eczemátides pitiriasiformes, etc.

Inmunización por gérmenes muertos sometidos a la acción lipolítica.—Fundándose en la mayor aptitud antigénica de los gérmenes GRAM-negativos, se pensó en modificar los GRAM-positivos, hasta el punto de privarles de esta propiedad, que DREYER consideró ligada, del mismo modo que la ácidorresistencia, a la existencia de una cubierta de naturaleza grasa. Tratando los gérmenes ácidorresistentes (bacilo de KOCH) y GRAM-positivos (estafilococos, estreptococos, etc.), por el formol y después por la acetona, era factible una mejor digestión de los gérmenes, y, por consiguiente, una inmunización en mejores condiciones, al mismo tiempo que se reducirían los fenómenos reaccionales, por ser debidos, principalmente, a las sustancias que el desgrasamiento separaba.

Estos estudios, que provocaron un extraordinario revuelo, no han incorporado los procedimientos citados al arsenal terapéutico de la práctica.

Vacunas fermentadas.—Se preparan mezclando el germen de que se trate, con un medio de cultivo adecuado a las levaduras (de preferencia el líquido HANSEN, núm. 2), sembrando dicha mezcla con una levadura, por ejemplo, la del vino. Después de mantener el cultivo durante uno o dos meses en la estufa a 28°, se filtra por bujía de CHAMBERLAND núm. 2.

Estas vacunas, que no contienen cuerpos microbianos, poseen una exigua proporción de albúminas bacterianas, siendo sus principales constituyentes los derivados degradados de éstas. Se pueden inyectar por la vena. Las experiencias expuestas por KOMIS, de Atenas (*Bull. de la Soc. de Therapeutique*, t. XXXIX, 1934), dan a entender la eficacia experimental preventiva y curativa. Así, la inyección subcutánea de 0,5 c. c. de vacuna tífica fermentada, a los animales de laboratorio, presta a éstos resistencia, al cabo de tres a cuatro semanas, para la inyección intraperitoneal de un c. c. de un cultivo de veinticuatro horas de bacilo de EBERTH, que hace perecer a los testigos en un plazo de veinticuatro horas; y la inyección de 2 c. c. de vacuna estafilocócica fermentada impide la infección por vía venosa o peritoneal. Igualmente se han podido demostrar, en estas vacunas, acciones curativas estimables, aduciendo KOMIS que, administrada la fermentovacuna tífica endovenosamente a la dosis de un c. c. en el segundo septenario de la fiebre tifoidea, abreviaría el proceso después de producir acentuada hipertermia.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Inmunización por toxinas.—Con venenos bacterianos se ha intentado inmunizar al hombre contra determinados procesos. DZERJGOWSKI, en 1902, hizo ensayos con la toxina diftérica; pero la respuesta inmunizante conseguida no alcanzó cifras aprovechables. Con posterioridad, a semejanza del método seguido con los animales donantes del suero correspondiente, se ha asociado la toxina y la antitoxina, procedimiento que, sistematizado, constituyó la vacuna antidiftérica de BEHRING (1913), punto de partida de los trabajos sobre vacunación antidiftérica, de la escuela americana, en la que tanto han descollado PARK y ZINGHER.

En la actualidad, no se emplean en clínica toxinas puras ni asociadas a la antitoxina específica para la profilaxis de la difteria, porque se cuenta con un producto innocuo proveniente de una modificación química del veneno diftérico (anatoxina). En cambio, para la escarlatina, la toxina del estreptococo hemolítico, al que los DICK imputan la etiología del proceso, la toxina pura constituye el método actual de inmunización activa.

Criptotoxinas.—H. VINCENT (1907) ha designado con el vocablo *criptotoxinas* a los complejos resultantes de la acción sobre las toxinas microbianas activas, de ciertos cuerpos que modifican éstas, neutralizándolas. Además de este efecto producen descensos de la tensión superficial y acción inmunizante. En los complejos formados, las toxinas subsisten, pues si se hace descender el ph. a 4,7 se ponen en evidencia, aun cuando la liberación de la toxina sea sólo parcial.

Los cuerpos que se han estudiado como productores de criptotoxinas están constituídos por ácidos de la serie acíclica y ácidos de la serie bencénica (ácidos salicílico, benzoico, undecílico, margárico, oléico, linoléico, etc.) y cuerpos que contengan ácidos de tales propiedades, como antipirina, piramidón, bilis, etc.

En un principio estudió VINCENT el oleomargarato sódico, neutralizante, mediante débiles dosis, de la toxina tetánica; el palmitato sódico, cuya solución saturada (0,2 por 100), agregado a la toxina tetánica en proporción de 1/200, la neutraliza, hasta el punto de poder inyectarse de ella 100 a 600 m. m. al cobayo, sin efectos nocivos.

El mismo palmitato agregado, en solución saturada, a la toxina diftérica (una parte de toxina por dos a tres de solución de palmitato) permite que, de la mezcla, se administren al cobayo 40 dosis mortales sin acción letal. Y análogamente se neutralizan otras toxinas como la colibacilar, disentérica, tífica, del b. edematiens, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El poder antitóxico respecto a la toxina tetánica es marcadamente elevado.

La acción inmunizante se muestra muy clara en la criptotoxina tetánica y en la misma diftérica, que es más resistente a la acción de los cuerpos criptotóxicos. Se observa que inyectando la criptotoxina correspondiente, bajo la piel, al cobayo, con descansos de seis días, en las primeras inyecciones se produce escara o edema y, subsiguientemente, no se opera ninguna manifestación.

El ácido α-oxinaftoico tiene afinidad especial por la toxina diftérica, pues esta toxina, como el veneno del cobra—y éste aún más—, es de las más resistentes a los cuerpos criptotóxicos. A excepción de este caso, los cuerpos citados no gozan de especificidad.

La neutralización de las toxinas por las sustancias criptotóxicas no sigue la ley de las proporciones múltiples, sino que las toxinas fijan una cantidad de dicha sustancia mucho mayor que la requerida para la neutralización. Lo mismo ocurre con la toxina diftérica respecto a su antitoxina específica (sobresaturación de la toxina). En efecto, el complejo neutro toxi-antitoxina es capaz de neutralizar algunas dosis mortales más. Por consiguiente, tanto en las antitoxinas como en los cuerpos criptotóxicos se verifica el fenómeno de EHRLICH. Parece ser, además, que las sustancias criptotóxicas no producen la neutralización *in vivo*, sino sólo *in vitro*.

Inmunización por las anatoxinas.—BOURKARD, hace más de treinta años ensayó la adición de formol a la toxina tetánica con objeto de hacerla más tolerable para los animales en proceso de inmunización. ANDERSON (1907) observó que las toxinas diftérica y tetánica quedaban sin poder tóxico para el cobayo cuando les era agregada cierta cantidad de formol, y GLENNY y SÜDMERSEN, en 1921, demostraron, por otra parte, que dicha adición convertía a la toxina diftérica en un agente vacunante para el cobayo. LOEWENSTEIN, EISLER y SILVERSTEIN (1921) comprobaron que la toxina tetánica modificada por el formol, se hacía atóxica e inmunizaba. RAMON, finalmente, en 1923, estudiando el fenómeno de la floculación operada en el seno de una mezcla de toxina y antitoxina diftéricas, cuando ambas se neutralizan y observando la relación existente entre el poder floculante e inmunizante de una toxina modificada por la acción del calor y del formaldehido, concibió la idea de aplicar a la clínica este producto, al que denominó *anatoxina*. Demostró entonces que la inmunización se operaba y se afianzó el valor de sus trabajos con las comprobaciones clínicas de MARTIN, DARRÉ, LOISEAU, LAFFAILLE, ZOELLER, ROUBINOWICH, NASSO, etc., acreditadas ul-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

teriormente por observaciones clínicas y experimentales, habiendo quedado como resultado la anatóxica diftérica, incorporada, por derecho propio, a la inmunoterapia activa y aceptada casi universalmente desde el punto de vista profiláctico.

Posteriormente se consiguieron resultados análogos con la toxina tetánica (anatoxina tetánica) y con otras toxinas (botulínica, de los anaerobios de la gangrena gaseosa, de la disentería y del veneno del cobra) e incluso con toxinas menos caracterizadas, como las provenientes del estreptococo hemolítico aislado de la escarlatina, del estafilococo y del *m. melitensis*.

Las mejor estudiadas han sido las anatoxinas diftérica y tetánica, siendo la primera la que constituye el arquetipo de anatoxina, en cuanto a su comportamiento inmunizante y floculante.

El *cómo* de su génesis parece ser debido a la combinación del formaldehido con los grupos amínicos de las toxinas, sin que tenga, según RAMON, y por lo que se refiere a la toxina diftérica, relación alguna con el contenido en toxoides, que son productos dotados únicamente de aptitud para neutralizar toxinas puras y que jamás inmunizan.

La actividad de las anatoxinas se expresa en unidades floculantes. Para entender bien esto, conviene tener en cuenta algunos hechos. Las toxinas, al unirse con las antitoxinas específicas en proporciones tales que se neutralicen, originan una opalinidad primero y más tarde, dan lugar a la formación de unos copos que se suman en masas mayores y caen, finalmente, en el fondo del tubo de ensayo.

Antes de los trabajos de RAMON se conocían algunos hechos emparentados estrechamente con este fenómeno, a saber: la precipitación observada por DANYSZ (1902) en las mezclas de ricina y antirricina; la precipitación descrita por CALMETTE y MASSOL (1909) en las mezclas de veneno y antiveneno (suero) de cobra, base de un procedimiento de valoración propuesto por dichos autores; el método de titulación por precipitación de los sueros antitóxicos propuesto por MAURICE NICOLLE, E. CÉSARI y DEBAINS (1919 (1); y, finalmente, el procedimiento de W. GEORGI (1920) para titular la antitoxina puesta en presencia de toxina y un extracto colesterinado de corazón bovino.

Sin embargo, RAMON precisó las condiciones del fenómeno, e hizo de él un método biológico de gran significación. En efecto, en 1922 estudió la floculación operada en la mezcla de toxina y antitoxina diftéricas, y observó que poniendo en

---

(1) Para realizar este procedimiento, se precipita la toxina por sulfato sódico. El precipitado se separa y deseca. Se disuelven 0,8 gramos de polvo en 10 c. c. de agua destilada. El líquido resultante, con las toxinas empleadas por los autores, mataban al cobayo de 550 a 650 gramos, a la dosis de 1/800, en inyección subcutánea, tratándose de la toxina diftérica, y al 1/12.000, en inyección intramuscular, cuando se operaba con la toxina tetánica.

La solución tóxica y una solución al 10 por 100 de gelatina neutra en solución salina, fundida a 40°, se mezclan a partes iguales. Después se distribuye la mezcla en tubos (un centímetro cúbico por tubo) y se deja solidificar en la refrigeradora. Sobre las mezclas soli-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

varios tubos una dosis igual (10 a 20 c. c.) de una toxina de valor conocido por el método de EHRLICH y cantidades variables, en orden decreciente, de un suero antidiftérico, al cabo de algunas horas se presentaba opalinidad en algunos de los tubos; después se iniciaba la formación de partículas visibles a simple vista en uno de los tubos y, más tarde, en los tubos vecinos, portadores de menores y mayores cantidades de suero. La mezcla correspondiente al tubo en el que se operaba la floculación inicial, se mostraba neutra para el animal de experimentación y las mezclas anteriores o posteriores, tóxicas e hiperneutralizadas, respectivamente. De modo que la floculación inicial correspondía al punto de neutralización de la toxina por la antitoxina. El hecho se operaba de un modo constante; de aquí la posibilidad de valorar un suero o una toxina partiendo del elemento contrario, de valor conocido. Pero RAMON empleó el formol (0,5 por 1.000) como agente conservador de la toxina y observó que el poder floculante se mantenía constante también y además que por la adición del formaldehido se disminuía la toxicidad de la toxina para el cobayo, toxicidad que desaparecía en absoluto acreciendo la dosis de formol (3-4 por 1.000) y manteniendo la mezcla durante treinta días a 38-40°. Después comprobó que los animales inyectados con la toxina así modificada, al cabo de tres o cuatro semanas soportaban varias mínimas mortales y que, además, los caballos toleraban perfectamente la anatoxina y por su inyección producían antitoxina.

La estabilidad de la anatoxina y su constancia de reacción con la antitoxina específica permiten emplearla para valorar el suero correspondiente, y al contrario.

En la práctica, para valorar una anatoxina partiendo de un suero de contenido antitóxico conocido, se dispone la experiencia del siguiente modo:

Anatoxina	Sol de suero conteniendo 100 u. a. por c. c.	Unidades floculantes de anatoxina por c. c.
4 c. c	0,8 = 80 u. a.	20
4 —	0,7 = 70 —	17,5
4 —	0,6 = 60 —	15
4 —	0,5 = 50 —	12,5
4 —	0,4 = 40 —	10
4 —	0,3 = 30 —	7,5
4 —	0,2 = 20 —	5
4 —	0,1 = 10 —	2,5

Llevadas las mezclas a la incubadora a 37°, a las dos horas o dos horas y media, se observa muy claramente la floculación inicial en uno de los tubos, después de haberse operado mucho tiempo antes la opalinidad en el mismo tubo y en otros

---

dificadas de cada tubo se vierte 1 c. c. de suero en diluciones progresivas (1/20, 1/50, 1/100). A las dos horas de mantener los tubos a la temperatura del laboratorio, se hace la lectura, acusándose los resultados positivos por la formación de un disco blanco azulado por encima del límite del suero y de la toxina gelatinizada.

Con arreglo a la correspondencia entre estos resultados y el valor del suero, de antemano conocido por el método de EHRLICH, se puede construir una tabla de concordancias. Del mismo modo, incorporando a un suero de valor conocido y de alto contenido antitóxico gelatina, y disponiéndola en tubos a volúmenes constantes, se determinará por agregación de cantidades variables de toxina, el valor de ésta.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

inmediatos. Supongamos que la floculación inicial se produce en el tubo que contiene 60 unidades antitóxicas. Diremos entonces que en 4 c. c. de anatoxina hay 60 unidades floculantes. Por consiguiente, se tratará de una anatoxina con 15 unidades por c. c. Es decir, que el valor antigénico de la anatoxina está representado por el número de unidades anatóxicas que contiene por centímetro cúbico, expresando la unidad anatóxica el poder de la anatoxina para neutralizar por floculación una unidad antitóxica.

Que la floculación inicial corresponde al momento de la neutralización, lo demuestra, como ya hemos dicho, el comportamiento de las inyecciones de la mezcla expresada y de sus vecinas a los animales receptibles.

Sólo se aplica este procedimiento a la valoración de las anatoxinas. Las toxinas han de valorarse en el animal adecuado, porque su contenido de *toxoide* enmascararía su verdadera potencia tóxica.

También es aplicable el método de floculación a la valoración de los sueros. Para esto se parte de una anatoxina de poder floculante conocido, disponiendo la experiencia de un modo análogo. Si operamos, por ejemplo, con una anatoxina con 20 unidades floculantes por centímetro cúbico y la floculación inicial se verifica en el tubo que contenga 4 c. c. de anatoxina y 0,4 de una dilución al décimo (suero salino) del suero en estudio, es evidente que el suero contendrá 80 unidades en 0,04 de suero y, por tanto, 2.000 por c. c.

La anatoxina tetánica necesita doce a catorce horas para producir la floculación en presencia de su antitoxina específica, en las mismas condiciones que la anatoxina diftérica despliega su acción floculante en dos horas y media.

Cuando se manejan sueros calentados o purificados, en los que la floculación no se opere, se recomienda mezclarlos a partes iguales con un suero patrón valorado. De este modo la floculación tendrá lugar, determinándose el poder floculante por diferencia. La misma técnica se recomienda para determinar el valor de las anatoxinas purificadas, que se mezclarán a partes iguales con una anatoxina de valor conocido.

PREPARACIÓN Y PROPIEDADES DE LAS ANATOXINAS.—Para preparar la anatoxina diftérica conviene partir de una toxina de ph. 7. Se le agrega una proporción de formol del 3 al 4 por 1.000 y se lleva a la estufa durante treinta días (37-38°). No basta esto para conseguir una buena anatoxina; es necesario disponer de una toxina fuerte y precisa que al término del plazo marcado el producto sea innocuo para el cobayo en cantidad de 8 c. c. con observación del animal durante tres a cuatro semanas y que su poder floculante sea de cierto valor. Una buena anatoxina ha de poseer de 12 a 20 unidades. En la actualidad se consiguen de mayor potencia.

Las demás anatoxinas se preparan con arreglo a pautas análogas. Las anatoxinas son productos estables e irreversibles; soportan el calor sin alterarse (60-70°), ni perder su virtud floculante ni su aptitud inmunizante. En cambio las toxinas, por calentamiento a estas temperaturas mantenidas durante una hora, pierden su toxicidad y casi en absoluto su actividad floculante.

Son innocuas. Se cita el caso de una inyección de 100 c. c., que

Instituto San Isidro de Madrid 2009

fué practicada a un niño equivocando el producto con el suero, en el que no se produjeron más que fenómenos reaccionales intensos.

Otra propiedad de interés de la anatoxina es el *poder disociante*. Ha sido estudiada por HENSEVAL, NELIS, MADSEN, SCHMIDT y SCHOLTZ, y consiste en lo siguiente: Si a una mezcla neutra de toxina y antitoxina se agrega anatoxina, se opera la liberación de una cierta cantidad de toxina, revelable por su acción nociva sobre el cobayo. Así también, y como complemento de esta experiencia *in vitro* se puede provocar la disociación *in vivo* (SCHMIDT y PAULI PAOLO). La experiencia *in vivo* requiere inyectar la mezcla neutra (toxina-antitoxina) en la vena, y al poco tiempo y por la misma vía administrar una fuerte proporción de anatoxina.

El fenómeno de la disociación está en razón directa del poder floculante de la anatoxina y es factor de la *avidez*, cuyo mayor o menor grado guarda relación con el valor antigénico o inmunizante, como parece también guardar relación, en la prueba floculante, con el valor inmunizante de la antitoxina (RAMON).

El poder inmunizante se demuestra en los animales y en el hombre.

En el cobayo, la inyección de un c. c. de anatoxina de 10 a 12 unidades provoca al cabo de diez a doce días la producción en la sangre de indicios de antitoxina, que al término de quince días se hace más patente. Un mes después de la inyección es posible administrar al animal 40 a 50 dosis mínimas de toxina sin que experimente alteración alguna, y si a los quince días de la primera inyección se practica otra de 1 c. c., a los ocho o diez días de ésta la producción de antitoxina es tan acentuada que se pueden inyectar al cobayo, impunemente, 100 y hasta 1.000 dosis mínimas. Por el contrario, el incremento antitóxico es menos acentuado si se abrevia el intervalo entre ambas inyecciones.

Inmunización por el método mixto.—Consiste en la suma de los métodos activo y pasivo, o sea en la simultánea aplicación de sueros y vacunas. El objeto de esta conducta es, por lo general, yugular de momento el peligro de la infección (acción del suero) y crear una inmunidad duradera (acción de la vacuna).

En la práctica veterinaria tiene el procedimiento interesantes aplicaciones; sirva de ejemplo el mal rojo.

En Medicina humana se asociaban ambos elementos en la vacuna antidiftérica de BEHRING, PARK, ZINGHER, etc., con objeto de modificar la toxina por la acción del suero, del mismo modo que se llevaba a cabo en la inmunización de los animales donantes de suero.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

A la misma clase de preparaciones corresponden las vacunas sensibilizadas de BESREDKA, que se preparan poniendo en contacto de los microbios los sueros específicos durante doce horas, al término de las cuales los gérmenes son separados por centrifugación y lavados escrupulosamente. El objeto de estas manipulaciones era acelerar la acción inmunizante y aminorar los fenómenos reaccionales. Su empleo no se ha extendido. Se ha imputado al procedimiento la posibilidad de convertir a los vacunados en portadores de gérmenes, puesto que no siempre queda extinguida la vitalidad microbiana por la acción del suero correspondiente.

Las lipovacunas.—Con objeto de que la difusión de los gérmenes vacunantes se hiciera con lentitud buscando una vacunoterapia sin episodios reaccionales, se idearon las vacunas con vehículo graso (lipovacunas). En efecto, con su empleo, la vacunación transcurría sin protesta orgánica alguna, pero el fenómeno de la inmunización no se lograba con la intensidad que es peculiar a las vacunas preparadas con gérmenes suspendidos en solución fisiológica.

El bacteriófago.—El físico HELMHOLTZ previó que las bacterias fueran atacadas por enemigos más pequeños. También tuvo esta intuición VON SIEMENS (1891). En el 1896 observó HANKIN que el agua de algunos ríos de la India estaba dotada de poder bactericida para el b. vírgula. Esta y algunas otras observaciones son precedentes del concepto que de la bacteriofagia ha expuesto D'HERELLE.

Es de advertir, no obstante, que el precedente más significado de los trabajos genuinos de D'HERELLE (1917) se debe a TWORT, que en 1915 describió en los cultivos en agar de estafilococos aislados de la linfa vacunal, zonas de aspecto transparente. Aparecían colonias de aspecto vítreo, formadas por gránulos cuya resiembra daba resultado negativo, y, por contacto de tales colonias con las normales, se tornaban éstas del mismo aspecto. Por dilución de dichas colonias y filtración de la suspensión resultante, se evidenciaba la actividad del filtrado a fuertes diluciones. Sin embargo, los cultivos muertos no se contagiaban.

D'HERELLE descubrió la bacteriofagia trabajando con el cocobacilo *acridiorum*, ocasionante de una enfermedad de las larvas de langosta, cuya destrucción, por contagio con el germen de referencia, ensayó en Méjico aquel ilustre biólogo. Vió éste que en algunos cultivos procedentes de materia intestinal (el proceso determinaba diarrea en las larvas) aparecían zonas claras. Después experimentó en la clínica humana y logró iguales resultados con el estudio de las heces de los disentéricos (observaciones en París). Las heces de estos enfermos, filtradas, producían la lisis de los bacilos disentéricos cuando el proceso había llegado al período de convalecencia. D'HERELLE

Instituto San Isidro de Madrid 2009

pensó en la existencia de un microbio ultravisible que fagocitara los microbios; por esto le denominó *bacteriófago*.

El bacteriófago atraviesa los filtros y los ultrafiltros de cierto grado. Si se mezcla con coloides cuyo tamaño corpuscular sea conocido, se comprueba que pasa por aquellos ultrafiltros permeables al colargol, que mide 20 milimicras, pero no por los ultrafiltros permeables al oro. Se le atribuyen dimensiones variables que oscilan entre 10 y 30 milimicras. Probablemente variará el tamaño con los distintos bacteriófagos que puedan aislarse. Se cultiva sólo en microbios vivos y jóvenes, siendo los más aptos para su desarrollo los cultivos de ocho a doce horas. Resiste a la acción del tiempo, conservándose varios años mantenido en sitio oscuro y en ampollas cerradas a la llama. Se puede exaltar por filtración de los autolizados y resiembra de una gota del filtrado en un cultivo reciente del microbio correspondiente, procediendo del mismo modo por pasos sucesivos durante algún tiempo.

Para determinar su poder se investiga a qué grados de dilución es activo y el exponente de la dilución en potencias de 10 será el exponente de actividad lísica. Si es activo a una dilución de 1 por 10.000 (10^{-4}), el exponente lísico es $eL = 4$ (método de DOERR).

D'HERELLE ha sostenido la unidad bacteriofágica. Ha sido posible, en efecto, adaptar un bacteriófago anti-SHIGA a un estafilococo dorado, pero no siempre se consiguen estas adaptaciones y hay numerosos bacteriófagos sólo activos para un germen y aún solamente para una raza determinada.

Cuando se agrega a un medio de cultivo en caldo, un microbio en unión del bacteriófago activo para el mismo, estando a grados altos de dilución, se observa, con frecuencia, que el cultivo se enturbia porque los microbios se han reproducido y en este caso los gérmenes se hacen resistentes al bacteriófago (*fagorresistencia*). Del mismo modo se observan razas resistentes al fago dentro de un mismo microbio.

El bacteriófago se puede concentrar por centrifugación. Su resistencia a los agentes físicoquímicos es algo mayor que la de los gérmenes bacterianos. Resiste a la desecación.

El suero antífago respecto al bacteriófago, sigue en sus combinaciones la ley de las proporciones constantes. De modo que si un volumen como cinco de bacteriófago se inactiva por un volumen de suero como diez, diez volúmenes de bacteriófago se inactivarán por 20 de suero, etc. Esta ley no ha sido observada con los sueros antimicrobianos; en cambio, se confirma entre fermentos y sueros antifermentos y entre la toxina y la antitoxina.

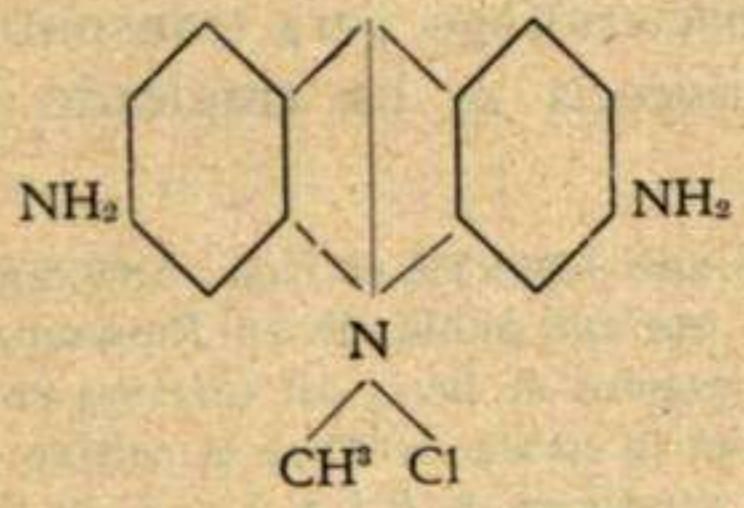
Si se inyecta el fago al conejo se obtiene del animal un suero antífago inhibidor de la lisis (BORDET y CIUCA). También se originan anticuerpos para el germen específico (aglutininas, precipitinas, sustancias fijadoras del complemento), pero se debería a los restos

Instituto San Isidro de Madrid 2009

antigénicos de las bacterias de los filtrados de bacteriófago, pues si se tratan éstos por la tripsina (WEISS y ARNOLD) que ataca a los restos bacterianos y no al bacteriófago, el suero es puramente antífago, sin mezcla de los anticuerpos.

La naturaleza del bacteriófago es ultramicrobiana para D'HERELLE; para HADLEY, un momento del ciclo vital de los microbios; para BAIL, el bacteriófago estaría constituído por fragmentos de las bacterias, fragmentos que extraen de las bacterias normales principios nutritivos que ocasionarán su destrucción y el origen de nuevos fragmentos; para KABESHIMA, se trataría de un fermento autolítico derivado del soma microbiano, etc.

LEVADITI y sus colaboradores (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 13-XI-34) han estudiado la acción de la gonacrina (3-6-diamino-10-metilacridina al estado de cloruro) sobre los ultravirus (vacuna jenneriana, virus rábico y herpético), el bacteriófago antiestafilocócico, la toxina tetánica y el jugo pancreático, deduciendo que los ultravirus neurotropos o neurodermotropos (a excepción del virus de la poliomielitis) y el bacteriófago, se acercan más a las bacterias y a los protozoarios que a las toxinas y fermentos. De modo que aquéllos se inactivarían por la acción fotodinámica de dicha sustancia, confirmando la hipótesis de que pertenezcan a los seres organizados.



La presencia preferente del bacteriófago en el organismo se opera en la declinación de la enfermedad, cuando se instala la convalecencia. Sería un factor de la inmunidad y, según D'HERELLE, constituiría una *inmunidad contagiosa*.

Un ejemplo citado por dicho autor es verdaderamente impresionante. En Calcuta había dos hospitales para coléricos: uno, de los indígenas, defectuosamente instalado, con hacinamiento y, por tanto, en pésimas condiciones higiénicas; otro, inglés, montado con todos los perfeccionamientos modernos; y, contra lo que pudiera creerse *a priori*, la mortalidad era mayor en éste que en aquél. La explicación que daba D'HERELLE era que el bacteriófago se contagiaba, y de este modo el hacinamiento contribuía a propagar el agente inmunizante.

Esta cuestión está íntimamente relacionada con las aplicaciones.

El bacteriófago ha gozado de cierta boga. Desde luego, parte de sus efectos beneficiosos se debe a la presencia de restos antigénicos de las bacterias lisadas, que actúan terapéuticamente como engengradores de inmunidad. D'HERELLE cifró grandes esperanzas en la terapéutica del fago para los disentéricos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se han obtenido numerosos fagos: para el b. virgula, el b. tífico, el estafilococo, el estreptococo, etc. Para el gonococo, las opiniones no se han pronunciado unánimemente.

La terapéutica bacteriofágica se ha ensayado por vía bucal y por vía parenteral. Parecen, desde luego, los fagos agentes innocuos. Los resultados, sin embargo, no parecen concluyentes.

Es preciso, ateniéndose a los conocimientos que se tienen acerca del bacteriófago, obrar con dosis masivas, en evitación de la fagoresistencia y, además, cabe la posibilidad de que se produzcan en la economía del inyectado sustancias contra el fago. También se ha invocado la necesidad de obrar muy al principio de la enfermedad, teniendo en cuenta la mayor actividad del fago sobre las células microbianas jóvenes.

Se ha ensayado por vía bucal en la tifoidea, la disentería y el cólera.

En este último proceso se han obtenido buenos resultados en las Indias Británicas, donde también se ha ensayado la contaminación de los pozos con el bacteriófago para transmitir la *inmunidad contagiosa*. En la estafilococia se ha empleado en inyección subcutánea.

La obtención del fago anti-EBERTH es fácil. ANGUERA ha aconsejado un procedimiento muy hacedero, que fué publicado en *Rinascenza Medica* (mayo 1926). Consiste en emulsionar 5 gramos de heces del enfermo en 50 c. c. de caldo. A las doce horas de incubación en la estufa, se filtra el cultivo por bujía de CHAMBERLAIN L-Z. Del filtrado se depositan de 0,1 a 1 c. c. en tubos con 5 c. c. de caldo estéril. A las veinticuatro horas puede ser administrado el contenido de estos tubos. También aconseja ANGUERA aislar el germen, incluso por hemocultivo. Del cultivo se lleva una parte a caldo y se agrega el bacteriófago. A las doce a dieciséis horas se ha producido la lisis. Se filtra por bujía y se distribuye en ampollas (método de SALVAT MARTÍ).

Inmunización por los antivirus.—Ya se dijo, al esbozar las teorías de la inmunidad que, según BESREDKA, en el fenómeno de la defensa intervenía la vacunación de las células receptoras por una parte del cuerpo microbiano: el *virus*, sustancia puesta en libertad por la acción digestiva de los humores. Este virus, liberado en el organismo de los animales inmunizados para la preparación de los sueros antimicrobianos, sería el agente curativo.

Pues bien: en los cultivos líquidos, y por envejecimiento, se consigue la misma liberación. Esta sustancia, capaz de fijarse sobre las células receptoras y que se opone al desarrollo de ulteriores siembras del mismo germen hechas en el mismo medio de cultivo, se denomina *antivirus*. Por tanto, en los procesos abordables de un modo inme-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

diato, es posible vacunar localmente aplicando los filtrados de los caldos de cultivo envejecidos.

En ciertos procesos no precisa modificar el germen para separar el virus del estroma proteico, sino que el microbio, esterilizado de antemano, puesto en contacto con las células receptoras, satura sus apetencias; ejemplo de este mecanismo, la vacunación antitífica por vía digestiva.

Inmunización "per os".—Aparte de las vacunas que se administran por la boca con objeto de lograr una genuina inmunización local (vacunas antitífica, antidisentérica, etc.), hay un grupo de vacunas destinadas a la ingestión; en cuyo empleo se aprovecha el reforzamiento del poder absorbente del intestino por medio de ciertas sustancias hidrotrópicas estudiadas por WASSERMANN, NEUBERG y BESREDKA.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO X

DESCRIPCION DE LAS VACUNAS EN PARTICULAR

VACUNAS CONSTITUIDAS POR VIRUS O GERMENES ATENUADOS.—
Vacuna antivariólica.—Vacuna antirrábica.—Vacuna antituberculosa B. C. G.

VACUNA ANTIVARIOLICA

La vacuna, enfermedad de los bóvidos *(cow-pox)*, está originada por un virus filtrable que inoculado al hombre, le protege eficazmente contra la viruela.

Los alemanes creen en la unidad etiológica de ambas enfermedades; según este criterio, la vacuna es un virus atenuado a su paso por un organismo distinto al del hombre.

Son receptivos para la vacuna otros animales, además de los bóvidos: el asno *(ass-pox)*, el caballo *(horse-pox)*, el carnero, la cabra, el perro, el conejo, el cobayo, el mono, etc. De aquí que en el laboratorio se haya recurrido, además de la ternera, a otras especies animales para preparación de la vacuna.

En un principio se trató de evitar la viruela provocando la enfermedad por inoculación de virus de las formas benignas; era la variolización, procedimiento que no tardó en ser abandonado por determinar focos epidémicos y dar lugar, en gran número de casos, a funestos desenlaces. Este procedimiento fué practicado por los chinos, indios y árabes.

Muy posteriormente, y antes de los trabajos de JENNER, se llegó al conocimiento de que las personas contagiadas de las pústulas de las terneras gozaban de inmunidad para la viruela. JENNER, que estudió esta materia desde el año 1749, fué el que sistematizó tales conocimientos, practicando en 1796 la primera inoculación de *cow-pox*, procedente de la lechera Sara Nels, a un muchacho llamado James Phipps.

Es de justicia dedicar en este lugar un recuerdo de admiración a nuestro compatriota BALMIS, nacido en Alicante en 1753, que a la

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cabeza de la expedición científica contra la viruela, llevó la vacuna a las posesiones españolas ultramarinas.

No sólo está formalmente contraindicada la vacunación directa de hombre a hombre, sino la de animal a hombre, siempre que el virus no sea sometido a una preparación adecuada, porque las pústulas recogidas de unos y otros contienen cierto número de gérmenes, no sólo de la serie puógena, sino anaerobios y agentes de procesos fímicos que sólo el estudio bacteriológico de las pulpas y la práctica de la autopsia de los animales donantes (terneras) pueden evidenciar.

Purificación de la vacuna.—La inmersión de la costra vacunal en glicerina y la permanencia del todo en la refrigeradora, ya atenúa bastante su microbismo; pero las exigencias de una depurada técnica han requerido procedimientos más complejos, no solamente por el peligro de los vacunados, sino por la necesidad de conservar la virulencia del producto, cuyo desfallecimiento es, con mucho, imputable a las impurificaciones microbianas. NOGUCHI recurrió al testículo del conejo, y, en efecto, se consigue una purificación satisfactoria; pero llega el virus a grados de exaltación que la clínica moderna condena, cuando menos por las molestias que origina.

Otro modo de conservar la pureza y hasta de procurarse el producto para uso clínico es la neurovacuna (LEVADITI y NICOLAU).

El Instituto Llorente purifica sus virus vacunales con arreglo a la técnica adoptada en el Departamento de Higiene de Nueva York, por medio del verde brillante, procedimiento estudiado detenidamente por KRUNWIEDE, FIELDER y WATSON, y que permite obtener excelentes preparaciones de vacuna de ternera (dermovacuna).

Técnica de la vacunación.—MÉTODO DE LA ESCARIFICACIÓN. Las escarificaciones para la inoculación de la vacuna se deben practicar en los brazos (cara externa), de un modo exclusivo, en los niños. En los adultos pueden hacerse también en los muslos y piernas. Se procederá así:

1.º Desinfección de la región con éter o alcohol puros.

2.º Una vez seca la parte desinfectada, se hace una sola escarificación, como de dos centímetros, superficialmente, sin hacer sangre, depositando encima una gota de la pulpa, que se extenderá suavemente, impregnando bien la línea trazada con el vacinostilo.

3.º A los diez minutos se enjuga con algodón el exceso de pulpa y se coloca un apósito (gasa esterilizada).

4.º Desde el noveno día se aplican a la pústula polvos secantes (dermatol, por ejemplo).

En la primovacunación es importante hacer escarificación única, para conseguir, a ser posible, una sola pústula, que origina menos molestias y es suficiente para inmunizar. En la revacunación conviene practicar dos incisiones verticales y una perpendicular a ellas.

EVOLUCIÓN DE LA VACUNA EN LA ESPECIE HUMANA.—*Primera vacunación.*—Hacia el cuarto día aparece una mácula en el lugar de la inoculación, que al quinto día se transforma en una pápula ro-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

deada de un halo rojizo, y al sexto, en vesícula, que, progresando en tamaño, se deprime en su centro. Al séptimo día la vesícula empieza a tornarse en pústula, rodeándose de una zona congestiva, edematosa (aureola secundaria). Hasta el décimo día están aumentando los signos inflamatorios, y a partir de esta fecha cede la intensidad de la aureola y el edema, y la pústula comienza a desecarse. La costra se desprende a los veintitantos o treinta días.

Al tercer día puede apreciarse algún movimiento febril, y sobre todo al comienzo de la formación de la pústula, además de cierto molestar y de dolorimiento local.

Revacunación.—Se caracteriza, en general, por la más rápida evolución del proceso, en el que domina la reacción inflamatoria de la zona que rodea la pústula; de modo que la aureola alcanza su máximo desarrollo antes de que la pápula se pustulice, hecho que no siempre se registra (formación acelerada de la aureola). Otras veces no se forma aureola, sino una simple pápula.

Esto es debido a que el individuo vacunado reacciona de diferente manera a las reinoculaciones vacunales, del mismo modo que acontece con el comportamiento de los organismos ante una segunda infección en determinados procesos (estado alérgico de PIRQUET).

PARTICULARIDADES DE LA EVOLUÇIÓN DE LA VACUNA. — En torno de la pústula aparecen, a veces, pustulitas pequeñas, que no dejan cicatriz. Otras veces se producen reinoculaciones por vía linfática, con formación de pápulas o vesículas, sin que tampoco dejen señal de su existencia.

Son de evitar las autoinoculaciones, generalmente producidas por rascamiento. Ocasionan, a veces, lesiones de enojoso tratamiento y de posibles contingencias desagradables, *e incluso graves cuando, por ejemplo, recaen en los ojos (queratitis, etc.).*

A veces aparecen en el curso de la vacuna exantemas polimorfos, muy semejantes a los de las fiebres eruptivas, y en ocasiones, de tipo urticárico. No tienen trascendencia alguna.

CUIDADOS CON EL NIÑO VACUNADO.—Mientras la costra no esté desprendida, no es prudente bañar a los niños, en evitación del reblandecimiento de la costra.

Se cuidará de que la pústula no se rompa, y se impedirá que las manos del niño tengan contacto con la lesión vacunal. Desde el noveno día, como hemos dicho, se aplicarán a la pústula polvos secantes.

Cuando las pústulas se infectan por cualquier accidente (rascamiento, adherencia a los vestidos por no haber aplicado con la de-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

bida frecuencia los polvos secantes, etc.), es de aconsejar la desinfección con aplicaciones de antivirus en pomada.

Se cuidará de no llevar a los ojos las manos que hayan tocado las pústulas, sin haberse lavado cuidadosamente, pues de lo contrario pueden producirse lesiones oculares graves.

CONTRAINDICACIONES.—Algunas dermatosis exigen ciertas precauciones para realizar la vacunación; especialmente en los niños eczematosos, hay que evitar a toda costa la inoculación en la lesión del virus vacunal.

Edad adecuada para practicar la vacunación.—Debe practicarse antes del tercer mes (cuarta a sexta semana), y si fracasa, reincidir a los tres meses.

Inmunidad vacunal.—La inmunidad que confiere la vacuna para la viruela comienza a instalarse del quinto al séptimo día, y alcanza su máximo del undécimo al décimotercero días.

Su duración es variable: generalmente persiste durante siete a diez años; pero puede durar indefinidamente, o desaparecer a los dos o tres años.

Por tanto, la revacunación cada siete a diez años no garantiza una profilaxis perfecta en todos los casos. Es de aconsejar reducir dichos períodos a cuatro años, para evitar reacciones intensas. En los niños es menos duradera la inmunidad.

Es obligatorio revacunar a los once y veintiún años y siempre que surja epidemia, motivo de hacinamiento, como en la guerra, etc.

La inmunidad vacunal, que, repetimos, es muy variable, depende del sujeto y del virus. LEAKE (1930), con arreglo al modo de reaccionar los sujetos vacunados a una ulterior vacunación, establece tres grados de reacción: *a)* Reacción acentuada en el segundo día, que persiste hasta el cuarto: *reacción de inmunidad*. *b)* Reacción intensa al quinto día, que persiste hasta el décimo: *reacción acelerada o vacunante*. *c)* Reacción cuyo acmé se logra al octavo día, que cede por completo al décimocuarto día o en días sucesivos: *reacción de primera vacunación*.

Con posterioridad (1932), DURAND y CONSEIL han empleado, con objeto de puntualizar este extremo, virus de viruela y de vacuna atenuados por el calor, en inyección intradérmica, operándose reacciones a las doce horas, que desaparecen a las cuarenta y ocho en los sujetos no vacunados ni impregnados por el virus variólico, y una reacción a las cinco o seis horas en los vacunados poco tiempo antes o en convalecencia de la viruela.

La presencia de anticuerpos en el organismo vacunado es precoz, y no parece estar relacionada con la inmunidad, puesto que aquéllos desaparecen cuando la protección es un hecho positivo.

La vacunación antivariólica por vía intradérmica y subcutánea.—LEINER y KUNDRATITZ (1920-1921) han introducido en la práctica la vacunación intradérmica.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Como antecedentes de esta orientación están los trabajos de CHAVEAU (1865-1877), que triunfó en la inmunización empleando la vacuna subcutánea en animales y en humanos, y que comprobó también la inmunidad conseguida por la vía intravenosa, intraperitoneal e intrapulmonar. Como resultado de la vía subcutánea, se formaban nódulos, y en la mayoría de estos casos se demostraba la inmunidad.

En el año 1906, NOBLE, y en el 1907, KNÖPFELMACHER, comprobaron la posibilidad de inmunizar por la vía subcutánea, habiendo trabajado también en este sentido CALMETTE y GUERIN y muchos otros experimentadores.

En 1931, el Dr. HIDELAKE YAOI, de Tokio, comunicó, por intermedio del Dr. M. TSURUMI, al Comité del Office Internacional de Higiene, sus trabajos sobre vacuna por la vía subcutánea, sirviéndose de pulpas purificadas por una técnica especial en la que interviene incluso una dialisis de cuidadosa técnica, y cuyos resultados son positivos aun cuando el virus esté debilitado e incapaz de originar pústula, lo que, según el autor, supone una cualidad interesantísima para vacunar a las personas cuyo estado no permite la provocación de reacciones.

El procedimiento de vacunación intracutánea se va extendiendo de día en día. En Prusia, una orden ministerial de mayo de 1928 autoriza este método, en unión del procedimiento por escarificación (1), y en distintas naciones se publican trabajos favorables a la nueva técnica. En España, son del mayor interés las aportaciones de los Dres. BOSCH MARÍN, TORELLÓ, PUIG, SUÁREZ y GALLARDO. Este último autor ha empleado la vía subcutánea con virus neurovacunal y virus dérmico obtenido *in vitro*.

TÉCNICA DE LA VACUNACIÓN INTRADÉRMICA.—La técnica usual para las inyecciones intradérmicas (reacción de SCHICK, DICK, MANTOUX, etc.) no es correcta para nuestro objeto; resulta la inyección demasiado superficial, y en la inmensa mayoría de los casos se obtienen pústulas. Con todo, *en estos casos la cicatriz es mínima*. Se aconseja la técnica llamada de *inyección subintracutánea*, que consiste en introducir la aguja como si se fuera a practicar una inyección subcutánea y después dirigir la punta de aquélla de nuevo hacia la piel y en el momento en que se hace prominente debajo de ésta; es decir, cuando casi se hace visible la punta de la aguja a través de la piel, se inyecta una décima de la dilución aceptada. De modo que se punciona un pliegue de la piel como si ésta se fuera a atravesar de parte a parte, y antes de que la aguja salga por el otro lado—valga la frase—se hace la inyección. Es preciso que se haga la inyección con otra aguja distinta a la que haya servido para la toma de la dilución, para evitar las inoculaciones superficiales. También diremos que al variar de aguja queda en la luz de ésta un volumen de aire o del agua empleada en la ebullición, que hay que tener en cuenta para no inyectar menos suspensión vacunante de la cantidad calculada.

Ni que decir tiene que antes de la punción se desinfecta la región

---

(1) *Reichsgesunheitblatt*. 1928, pág. 463.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

con alcohol puro o éter. Después de la inyección es conveniente dar un toque con tintura de yodo y aplicar una gota de colodión elástico.

Las diluciones de la pulpa dependen de la virulencia de las semillas. Nosotros creemos que también de la purificación. Hay que distinguir, en los fenómenos reaccionales, lo que se debe al virus y lo que puede corresponder a la impurificación. En nuestros casos hemos empleado semillas purificadas por el método de KRUNWIEDE, FIELDER y WATSON (1), a la dilución de 1/40, 1/80 y rara vez al 1/100. Preferimos la dilución primera. Aconsejamos hacer la dilución con la jeringa en el mismo momento de ir a emplearla (2). Para esto cargamos una jeringa Record de 2 c. c., divididos en décimas, con suero salino esterilizado o fenolado al 2 por 1.000 (3), hasta recoger 1,90, y después aspiramos de un *wials* de vacuna, previamente agitado, 0,2, o sea hasta completar los 2 c. c. de la jeringa; en este tiempo de la dilución empleamos una aguja gruesa, que abrevia la técnica. Después agitamos el contenido de la jeringa y expulsamos 1 c. c.; a continuación aspiramos otro centímetro cúbico de suero salino, con lo que tenemos la dilución al 1,20, y repitiendo esta operación podemos obtener sucesivamente las diluciones al 1 por 40 y 1 por 80. Sólo resta entonces expulsar bien el aire, sustituir la aguja gruesa por una fina y practicar la inyección.

EVOLUCIÓN DE LA VACUNA.—Se describe una reacción precoz (primero o segundo días) y otra tardía, inmunizante (octavo a décimotercero días). La primera se caracteriza por una pápula roja, pequeña, rodeada de un ligero halo inflamatorio, que desaparece del segundo al quinto día, cuando aparece. Esto constituye la reacción precoz de LEINER, que se presentaría en sujetos que han sido vacunados dos a cinco años antes, pero no en los primovacunados, y con rareza entre los vacunados de cinco a ocho años antes. Sería de naturaleza alérgica (ANDOLZ, 1934).

Después hay un lapso de tiempo durante el cual nada hace sospechar que haya prendido la vacuna, y hacia el octavo, décimo o undécimo días se percibe una pápula sobre un fondo indurado, que aumenta progresivamente hasta alcanzar 4 ó 5 c. c., rodeada de un edema de intensidad variable. A veces adopta la lesión el aspecto de un forúnculo. Pasados tres días empieza a descender la reacción, y

---

(1) Vacuna Llorente.

(2) Las diluciones pueden conservarse en refrigeradora bastante tiempo, incluso más de un mes.

(3) Esta proporción no es suficiente para la conservación de las diluciones destinadas a pruebas ulterioţes, en cuyo caso se empleará la concentración del 5 por 1.000.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

la zona roja se modifica en su coloración y palidece poco a poco, hasta desaparecer por completo. Pasados diez días más, se palpa un nódulo, que también desaparece en cuatro a ocho semanas. La temperatura se eleva de un modo muy moderado.

PODER INMUNIZANTE DE LA VACUNACIÓN INTRADÉRMICA.—Los vacunados por esta vía no reaccionan a una prueba por escarificación que se les haga ulteriormente. Sería de desear que hasta que transcurran algunos años se vigilara la duración de la inmunidad conseguida. De los trabajos verificados en España aún no tenemos datos concretos sobre este extremo. KNÖPFELMACHER considera la vacuna intradérmica de mayor potencia inmunizante. KUNDRATITZ (1932) ha observado el 100 por 100 de inmunizaciones a los dos años de la vacunación, y 79,8 por 100 a los cinco-siete años. Los estudios de ANDOLZ prueban que la vacunación subcutánea e intradérmica confieren inmunidad análoga. También son altamente favorables para la vía subcutánea los trabajos de GALLARDO.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA VACUNACIÓN INTRADÉRMICA.—Evita las cicatrices y las infecciones secundarias, y puede emplearse en los dermatósicos. Estas son dos ventajas de gran peso, especialmente la segunda, porque no es un argumento que las infecciones se eviten con el empleo de pulpas purificadas y extremando los cuidados con el niño. Una pústula vacunal es siempre una amenaza de infección, sin que pueda evitarlo la purificación de la vacuna, porque es un accidente ulterior a la vacunación misma. También es una extraordinaria ventaja que el niño pueda ser sometido a las prácticas higiénicas habituales durante la evolución de la vacuna. Parece ser además que la vacunación intradérmica da lugar a una menor reacción general. Nosotros, empleando la vacuna purificada por el método de KRUMWIEDE, FIERDER y WATSON, no observamos, en rigor, reacciones generales molestas, aplicándola por escarificación.

En los casos que por excesiva superficialidad de la inyección se produce pústula, hemos observado que la cicatriz que aparece es mínima.

Se indican como desventajas la dificultad de técnica, por una parte, y, por otra, la ausencia de cicatriz, que supone la ausencia de un testimonio de haber sido vacunados con buen éxito. Ambas objeciones son muy atinadas. Aún podemos añadir una más, por nuestra parte, y es que la purificación de la vacuna ha de ser aún más rigurosa. Esto no reza, naturalmente, con las vacunas purificadas según las modernas técnicas, pero sí para las que aún se expenden dotadas de un microbismo mínimo, pero real. La técnica es un obstáculo para

Instituto San Isidro de Madrid 2009

la difusión del procedimiento. Claro es que esto no puede referirse a los médicos, pero téngase en cuenta que la difusión que la vacuna antivariólica ha tenido se debe, en gran parte, a la sencillez de su ejecución, que la ha puesto incluso en manos de enfermeras capacitadas. Además, en modo alguno puede prescindirse, con su empleo, de la cuidadosa observación del niño, precisamente porque la desaparición de todo signo objetivo al cabo de algunas semanas, impide asegurar el resultado obtenido.

Hasta que una práctica más amplia defina bien el criterio a seguir, es de aconsejar el clásico método por escarificación, reservando el intradérmico y el subcutáneo para casos especiales que el clínico pueda seguir muy de cerca, sobre todo por lo que se refiere al plazo de inmunidad, que todavía no está bien esclarecido.

Encefalitis vacunal.—Surge del séptimo al décimoquinto días. Bruscamente se producen convulsiones, vómitos e hipertermia, constituyéndose el síndrome encefalítico (somnolencia, alteraciones motoras, convulsiones). Hay formas frustradas que curan, así como los cuadros de forma meníngea. Las formas de tipo difuso son de pronóstico más sombrío, siendo seguidas de óbito al cabo de diez días, aproximadamente, en cerca del 50 por 100 de los casos. Cuando se salva el sujeto, pueden quedar estigmas psíquicos o motores, susceptibles de persistir.

Se emplea como tratamiento la sueroterapia, por medio de sueros de humanos vacunados, según aconseja NETTER, o el suero de ternera vacunada e inmune. La profilaxis de esta grave complicación consiste en vacunar a los niños antes de los tres meses, pues la experiencia parece demostrar que se presenta con mayor frecuencia en los países donde se vacuna tardíamente por no ser obligatoria la vacunación.

Las investigaciones más acreditadas parecen poner en claro que la encefalitis no es debida al virus en sí, sino a un virus de salida. Su aparición en los años en que se ha observado la encefalitis letárgica, es significativo (WINKLER). NOBEL y otros autores aceptan también esta suposición.

VACUNA ANTIRRABICA

Las medidas profilácticas generales se basan en el cumplimiento de lo legislado sobre el particular acerca de los perros: uso del bozal, recogida de perros vagabundos, etc. Hoy en día se cuenta además con un interesante medio profiláctico: la vacunación de los perros, especialmente eficaz por el procedimiento, ciertamente dispendioso, de REMLINGER.

Respecto a los individuos posiblemente inocularos, contamos con dos remedios: la cauterización y la vacunación antirrábica. La cauterización de la herida por medios físicos (termocauterio) o químí-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cos (ácido nítrico cuidadosamente manejado), es de verdadera utilidad. Ha de ser practicada lo antes posible y aconsejable aun habiendo transcurrido cuarenta y ocho horas después de la mordedura. La vacunación antirrábica merece lugar especial.

Vacunación antirrábica.—La eficacia de la vacunación antirrábica estriba en practicarla lo antes posible. De ahí el riguroso criterio de no esperar para instituirla al resultado de las investigaciones que persigan el esclarecimiento del estado del animal sospechoso (CH. NICOLLE, entre otros).

Cuantos métodos han sido empleados se basan en el descubrimiento del inmortal PASTEUR, que en 1884 comunicó a la Academia de Ciencias de París que había conseguido inmunizar a los perros previa inyección del virus atenuado, pasándole a través del sistema nervioso del mono. En 1885 dió a conocer los efectos atenuadores de la desecación sobre el virus rábico, permitiéndole este hecho llevar a la práctica el método pasteuriano, que consiste en emplear el virus fijo, conservado en el conejo mediante pasos seriados por el sistema nervioso, empleando medula espinal que se deseca sobre potasa cáustica a 18° ó 20° durante plazos de tres a catorce días. Las medulas de catorce días se emplean para empezar la vacunación preventiva, y se continúa con las medulas de trece, doce, once días, etc., de desecación, pudiendo llegarse hasta la del mismo día de extraída. La última medula avirulenta es la de ocho días. Tal es el principio en que descansa el método de PASTEUR para el tratamiento antirrábico.

Las inoculaciones se practican con trozos de medula triturados y emulsionados en solución fisiológica. Estas emulsiones se inyectan subcutáneamente en la región abdominal.

Según el sitio de la lesión, su importancia. la distancia a los centros nerviosos y el tiempo transcurrido, etc., así será la duración del tratamiento, que oscila entre quince a veintiún días, o más en casos de gravedad. En el servicio antirrábico del Instituto Llorente, y a partir de las modificaciones de LLORENTE, homólogas a las llevadas a cabo en el Instituto Cámara Pestana, se practica el método de PASTEUR empleando solamente los números 3, 4 y 5 de medula desecada, esto es, las medulas que han estado sometidas a la atenuación durante tres, cuatro y cinco días.

Las modificaciones del método de PASTEUR han sido numerosas. Unas se basan en el principio, establecido por este sabio, de que la atenuación del virus supone una mengua cuantitativa, pero no cualitativa. De aquí el método de HÖGYES (de Budapest), que se basa en el empleo de diluciones desde el 1/10.000 al 1/100, y los métodos alemanes actuales, que son modificaciones del de PHILIPPS (método de LUBINSKI, BOECKER). Otros se fundan en modificar o anular la virulencia por el calor (BABÉS), el ácido fénico (FERMI, PUNTONI, SEMPLE), el éter (ALIVISATOS, HEMPT, etc.). En otros procedimientos se recurre a la asociación con el suero antirrábico (MARIE, BABÉS, etc.).

Todos estos procedimientos dan resultados muy semejantes. El virus eterizado es muy eficaz, pero origina con frecuencia mielitis. La simplificación técnica ha hecho que de los procedimientos más difundidos sean los de FERMI, SEMPLE y sus perfeccionamientos. Sus ventajas son positivas: posibilidad de tratamiento a los sujetos alejados de los centros antirrábicos; fácil conservación y aplicación, y menor tanto por ciento de accidentes paraliticos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Indicaciones de la vacunación antirrábica. — Se impone en todo caso de existir sospecha de inoculación (mordedura, lamedura de heridas o de superficies mucosas indemnes, arañazos de gato) por un animal susceptible de padecer la rabia, que ostente síntomas ciertos o dudosos, así como si dicho animal ha desaparecido. Así, pues, existe indicación de tratamiento antirrábico:

1.º En las personas mordidas por un animal que haya muerto con signos de rabia, clínicos o microscópicos.

2.º En las personas que, sin haber sido mordidas, hayan tenido heridas frescas o simplemente superficies mucosas indemnes en contacto con saliva de dicho animal.

3.º En las personas que hayan sido mordidas o tenido contacto de heridas frescas o de superficies mucosas indemnes con la saliva de un animal susceptible de padecer la rabia y cuyo paradero se ignore.

4.º En las personas mordidas por un animal que ha muerto con síntomas sospechosos de rabia, sin esperar al dictamen del laboratorio. La misma conducta se seguirá con los individuos que han tenido heridas frescas o superficies mucosas indemnes en contacto con saliva del animal.

El tratamiento antirrábico es preciso instituirle tan pronto como exista la indicación.

Cada inyección logra su máximo efecto a los quince días.

Observación de los animales agresores.—El plazo de supervivencia en estado de salud del animal agresor, para decretar la innocuidad de las lesiones producidas por él, será de quince días, y el tratamiento, una vez indicado, se instituirá lo antes posible; pues hay que tener en cuenta que cada inyección despliega su acción máxima inmunizante a los doce o quince días, y, por tanto, hasta pasados quince días del tratamiento no está el vacunado en el estado completo de inmunidad que es capaz de producir la vacunación preventiva. Considérese, además, que es necesario lograr dicho estado antes de que se cumpla el plazo incubatorio, establecido, por término medio, como de cuarenta días.

Es preciso no obrar con precipitación para acordar el sacrificio de los animales agresores. Se debe esperar siempre a que los síntomas sean evidentes, porque puede evitarse un tratamiento innecesario, dada la imposibilidad de establecer, en muchos casos, desde el punto de vista del tratamiento del lesionado, un diagnóstico biológico cierto; ya que las lesiones microscópicas aparecen poco antes que los síntomas clínicos y que el diagnóstico de certeza (inoculación), requiere de dos a cuatro semanas, plazo al que no puede esperarse para tomar un acuerdo con el individuo supuestamente inoculado.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Técnica de la vacunación antirrábica.—Los métodos más usados son el de PASTEUR, HÖGYES y del virus fenicado (FERMI, SEMPLE, etc.). Nosotros aconsejamos el de SEMPLE modificado, que es muy análogo al de FERMI. La modificación supone un considerable refuerzo en la concentración de sustancia vacunante y en el número de días de tratamiento.

Modo de empleo de la vacuna antirrábica de Semple modificada.—La vacuna antirrábica Llorente para la especie humana (método de SEMPLE modificado) está preparada según los perfeccionamientos técnicos que han logrado hacer del virus tratado por los procedimientos inspirados en el proceder de FERMI uno de los medios más eficaces para la prevención de la rabia.

PAUTA PARA SU APLICACIÓN.—*Cada veinticuatro horas, durante el número de días señalado después, se inyecta, hipodérmicamente, el contenido de una ampolla en los flancos del abdomen.*

Es indispensable agitar la ampolla antes de abrirla.

La jeringa y la aguja se esterilizarán por abullición, sin adición de antisépticos.

La piel se desinfectará con tintura de iodo.

El número de inyecciones será de veinte *(las ampollas de una caja) tratándose de mordeduras superficiales y de pequeña extensión en los miembros y de lameduras de heridas frescas o de superficies mucosas indemnes.*

Se aplicarán cuarenta *inyecciones (las ampollas de dos cajas) cuando se trate de mordeduras en las manos, mordeduras en la cabeza y en la cara, lameduras en superficies cruentas de las mismas regiones y mordeduras múltiples y extensas en toda la región* (1).

Cuidados con el paciente.—Durante el tratamiento y diez días después, el vacunado hará una vida sosegada, evitando las transgresiones de régimen, las bebidas alcohólicas, el café, el té y los purgantes. Tampoco tomará baños fríos ni calientes; en cambio, son convenientes los baños tibios, no muy prolongados.

En el lugar de la inyección puede aparecer una zona de enrojecimiento, ligeramente dolorosa. Se aconseja en estos casos la aplicación de fomentos calientes.

Datos estadísticos y experimentales acerca de la vacuna antirrábica practicada por el procedimiento de Semple modificado.—De los interesantes resultados de este procedimiento, inaugurado en 1925 por el Instituto Cámara Pestana (Dr. DA SILVA), expondremos en este lugar unos esquemas estadísticos sumamente demostrativos.

---

(1) En los niños se emplea la misma dosis que en los adultos; sólo en los niños de menos de cuatro años es lícito reducirla a 2/3.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Hay que tener en cuenta que los casos de rabia surgidos durante el tratamiento o antes del décimoquinto día posterior a su término, no se pueden considerar como fracasos del procedimiento vacunante seguido, puesto que sólo al cabo del mencionado plazo es cuando la vacuna ha podido desarrollar su máxima acción preventiva.

RESULTADOS OBTENIDOS CON LA VACUNA DE SEMPLE (MODIFICADA)
(Instituto Cámara Pestana.)

AÑOS	Número de tratados	Mortalidad global	Mortalidad reducida (1)
1926	2.880	0,1	0,03
1927	1.697	0,05	0,00
1928 a 1932	3.901	0,00	0,00

RESULTADOS DE LOS MÉTODOS DE VACUNACIÓN MÁS DIFUNDIDOS
(Instituto Cámara Pestana, 1893-1928.)

Método de tratamiento	Núm. total de personas tratadas	Mortalidad global	Mortalidad reducida
PASTEUR	40.005	0,32	0,19
HÖGYES	10.978	0,31	0,18
ALIVISATOS-PEREIRA	1.164	0,17	0,17
SEMPLE modificado	5.929	0,06	0,05

Accidentes debidos al tratamiento antirrábico.—Excepcionalmente, aparecen durante el tratamiento o a su terminación manifestaciones nerviosas, en su mayoría de remisión relativamente rápida, cuya frecuencia, intensidad y demás cualidades no están lo suficientemente estudiadas para establecer su relación de un modo satisfactorio con el procedimiento inmunizante seguido. Entre más de 10.000 vacunaciones llevadas a cabo por el método del virus fenicado (SEMPLE original), hemos tenido solamente noticia de un caso de manifestaciones medulares, que remitieron sin dejar huella (0,01 por 100), y de más de 10.000 casos de sujetos tratados por el método de PASTEUR, sólo se han producido fenómenos de la índole mencionada en un 0,035 por 100. (Ambos grupos de casos se trataron con vacunas

(1) Descontando los casos de muerte que surgen durante el tratamiento o dentro de los quince días siguientes a su terminación.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

del Instituto Llorente.) En las estadísticas extranjeras se citan cifras porcentuales que son semejantes a las nuestras (0,037, 0,075, 0,08). La estadística del Instituto Pasteur, de París, desde 1886 a 1925 acusa la cifra de 0,023. REMLINGER (1905-1927) cita como cifra porcentual 0,037 por 100.

Tales fenómenos no hay que tenerlos en cuenta para discutir la aplicación de un tratamiento seriamente indicado. *Sería imperdonable dar lugar a la muerte por rabia de un ser humano por evitarle una contingencia excepcional y casi siempre intrascendente.*

VACUNA ANTITUBERCULOSA B. C. G.

El concepto moderno de la inmunidad antituberculosa.—Los trabajos modernos han hecho manifiesta la diferencia esencial que existe entre la inmunidad antituberculosa y la inmunidad para la mayor parte de los restantes infecciones.

La tuberculosis (1) crea inmunidad, no por impregnación natural o provocada del organismo, seguida de ausencia del germen patógeno, como ocurre en la tifoidea, por ejemplo, sino que crea inmunidad, o, mejor dicho, estado de *resistencia antirreinfectiva*, solamente mientras el organismo aloja al bacilo patógeno vivo, a condición, naturalmente, de que exista en pequeña proporción y sea poco virulento. Por consiguiente, para que exista inmunidad, precisa que exista infección; infección benigna, ligera, sin manifestación general alguna, o sólo demostrable por la reacción a la tuberculina.

A este estado de resistencia para las reinfecciones, suscitado y mantenido por una discreta invasión microbiana, es al que han bautizado SERGENT, PARROT y DONATIEN (2) con el vocablo *premunition*.

Desde el momento que los bacilos, que en virulencia y número reúnen las condiciones dichas, dejan de parasitar los órganos linfáticos del organismo que goza de *premunition* y son eliminados, el individuo queda apto para padecer una infección virulenta.

Hechos clínicos en pro del nuevo concepto de la inmunidad antituberculosa.—A las observaciones experimentales y las aportadas por la Medicina veterinaria hay que añadir, en demostración de lo verosímil de la teoría expuesta, la universalidad de la reacción positiva en los adultos y el tanto por ciento de afectados de tuberculosis. Es decir, que, comparando las cifras de *infectados* (demostrables por la reacción tuberculínica) y *afectados* (con manifestación clínica), se deduce que la infección de aquéllos es atribuible a las condiciones de infección requeridas por la *premunition:* pocos bacilos y de poca virulencia.

Los primeros trabajos de Calmette y Guerin.—En 1906, CALMETTE y GUERIN demostraron la posibilidad de vacunar por *vía digestiva* a los bóvidos jóvenes, mediante dos ingestiones de bacilos de origen humano, siempre que aquéllos estuvieran aislados y al abrigo de contaminaciones accidentales hasta conseguir el

---

(1) Ocurre otro tanto en la sífilis y en ciertas afecciones protozoáricas como las piroplasmosis de los bóvidos.

(2) Este vocablo lo propusieron dichos autores con motivo de sus trabajos sobre piroplasmosis.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

grado suficiente de inmunidad. En aquella fecha ya hacían pública dichos autores su sospecha de realizar por el mismo mecanismo la vacunación en la especie humana.

La vía digestiva, por otra parte, era el lugar predominante por donde la infección se verificaba, según la experiencia demostraba; hecho explicable teniendo en cuenta la permeabilidad de la mucosa intestinal durante los primeros días de la vida.

Además, sus trabajos probaron que la intensidad y número de las contaminaciones, así como el origen de las especies microbianas, regulaban la gravedad de la infección.

El hecho primordial de estas observaciones consiste en la posibilidad de hacer más resistentes a los animales para las contaminaciones experimentales o naturales, es decir, la posibilidad de vacunarlos. ROMER, FINZI, DEBRÉ, PARAF, VALLÉ, etc., han llegado a las mismas conclusiones acerca de las reinfecciones tuberculosas experimentales.

La clínica, por otra parte, ha ofrecido abundantes ejemplos naturales de esta observación de laboratorio en los casos de localizaciones benignas de tuberculosis, que parecen gozar de cierta resistencia para las reinfecciones *a posteriori*.

La ubicuidad de la infección tuberculosa, incluso en el niño.—Los protocolos de autopsias y la universalidad de la reacción tuberculínica atestiguan lo excepcional que es llegar a la edad adulta sin haber sido infectado de tuberculosis. En París, según CALMETTE y GUERIN, a los cinco años el 35 por 100 de los niños aparentemente sanos estaban infectados, y en Viena, a los doce años el 94 por 100 eran tuberculinorreaccionantes (1). Los niños muy pequeños pagan un caro tributo a la tuberculosis en los ambientes bacilíferos, por la gravedad de las contaminaciones repetidas y masivas, pues el recién nacido está dotado de una mucosa intestinal singularmente permeable para toxinas y microbios. Conforme el niño crece, las contaminaciones son menos temibles. Hacia los cuatro años las agresiones bacilares son más espaciadas, y esta intermitencia en las contaminaciones es capaz de determinar lesiones ganglionares benignas, gracias al especial desarrollo del sistema ganglionar linfático en el niño.

Conveniencia de las contaminaciones benignas.—Los citados estudios de laboratorio, el concepto de que la infección tuberculosa es común a todos los sujetos de nuestros países, las aportaciones de la Medicina veterinaria, análogas a las de la Medicina humana, y la gravedad de las formas de tuberculosis que recaen en individuos provenientes de lugares indemnes, demuestran la conveniencia, en el estado actual de la ciencia, de que en su primera edad los organismos experimenten infecciones ligeras. Está demostrado que estas contaminaciones precoces y poco intensas, que no son seguidas por contaminaciones masivas, evitan *a posteriori* las formas granúlicas agudas. Esto invitaba, pues, al ensayo de contaminar artificialmente los organismos de modo que se creara la resistencia para las reinfecciones.

La vacuna B. C. G. (2).—Estas contaminaciones artificiales tenían que hacerse por medio de microbios vivos, dado lo ineficaz de las tentativas con microbios muertos. Precisaba un artificio para dotar al bacilo tuberculoso de innocuidad sin perder vitalidad. Esto lo

---

(1) Por lo que respecta a las familias de bacilíferos, PARISOT dice que el 40 por 100 de los niños de menos de dos años y el 90 por 100 de los de cuatro a diez, reaccionan positivamente a la tuberculina, en tanto que en los niños de familias no infectadas, el tanto por ciento es de 0 y de 31 por 100, respectivamente.

(2) Bacilo biliado CALMETTE-GUERIN.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

consiguieron CALMETTE y GUERIN cultivando el bacilo de KOCH, de origen bovino, en bilis pura de buey, glicerinada al 5 por 100, medio que esponja y saponifica la envoltura bacilar. De este modo, al cabo de 230 pasos realizados en el transcurso de trece años, los bacilos, que antes de cultivarse en bilis eran muy virulentos para el buey, se hicieron poco a poco inofensivos para todas las especies animales, incluso los antropoides, aun administrados a grandes dosis, sin determinar lesiones, pero continuando capaces de producir el fenómeno de KOCH y los anticuerpos denunciables por el mecanismo de la desviación del complemento.

La vacuna B. C. G. en la especie animal.—Se ha experimentado en cobayos, conejos, monos y terneras, *puros* de toda contaminación tuberculosa. La presencia del bacilo atuberculígeno B. C. G. en el organismo de estos animales, presta resistencia para infecciones virulentas provocadas, a las que sucumben los testigos. En los bóvidos se ha demostrado la inmunidad durante año y medio, y durante tres años en los monos antropoides.

Necesidad de emplear la vacuna B. C. G. en los primeros días de la vida.—Recordemos que CALMETTE estableció en 1906 que la inmunidad para las reinfecciones o las infecciones muy virulentas está en relación con la simbiosis de ciertas células mesodérmicas y el bacilo-vacuna. Este todo biológico crea un estado tal, que hace al organismo intolerante para las agresiones bacilares; tiende a eliminar los gérmenes de invasión.

La inmunidad así constituída está tan estrechamente ligada con el complejo célula-bacilo, que la eliminación de éste determina la desaparición de aquélla.

Este complejo biológico es el que lograron también originar CALMETTE y GUERIN por medio de la vacuna B. C. G., con la superioridad sobre el natural, origen de la *premunition* espontánea, de estar constituído por un bacilo avirulento, atuberculígeno, que puede ser introducido en el organismo sin peligro alguno.

Queda, pues, sentado que, exigiendo la inmunidad antituberculosa la existencia en el organismo de una infección benigna, de una discreta impregnación de los órganos linfáticos, precisa que esta infección, que esta impregnación, la realice un germen inocente, como el bacilo CALMETTE-GUERIN. Mas es necesario que la impregnación por el germen avirulento se verifique antes de que las contaminaciones virulentas naturales tengan lugar, porque las experiencias han demostrado la eficacia preventiva del bacilo CALMETTE-GUERIN en los animales jóvenes *seguramente* indemnes de tuberculosis. Por tan-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

to, es indispensable emplear la vacuna B. C. G. en los primeros días de la vida del individuo.

La vacuna B. C. G. en la especie humana.—El alentador resultado obtenido en la especie animal inducía a ensayar la vacuna B. C. G. en los niños recién nacidos de madres tuberculosas, por la gravedad que en este período de la vida tienen las contaminaciones masivas y la dificultad de evitar éstas en ambientes familiares bacilíferos. El primer ensayo recayó en un recién nacido que había forzosamente de convivir en contacto con un familiar bacilífero. Se le administraron por ingestión tres tomas de 6 miligramos de B. C. G. en el tercero, quinto y séptimo días después del nacimiento. Esto ocurrió en julio de 1924, y en el mismo mes de 1926, el niño, a pesar de haber permanecido en el medio bacilífero de referencia, no ofrecía ninguna manifestación patológica.

En el año 1922, WEILL HALLÉ y TURPIN ensayaron la vacuna con tres dosis de un centigramo de B. C. G. en 217 infantes, que no manifestaron tampoco en los años siguientes signo alguno sospechoso de tuberculosis, no obstante haber 17 del lote en convivencia con familiares bacilíferos.

En vista de todo esto, en 1.º de julio de 1924 la vacunación con la B. C. G. se empezó a realizar en gran escala, y desde esa fecha hasta marzo de 1933 el número de vacunaciones practicadas en Francia ha sido de 423.321, a cuya cifra hay que añadir los miles de vacunaciones practicadas en las colonias francesas.

NOTA: De esta experiencia, y de lo observado en otras naciones (España, Alemania, Bélgica, etc.), se deduce una manifiesta influencia, traducida en reducción muy acentuada de la mortalidad general y por tuberculosis en los vacunados (a más de la mitad, la primera, y a cerca de tres cuartas partes, la segunda).

Las revacunaciones.—La práctica de las revacunaciones se ha mostrado absolutamente innocua en los bóvidos y en los monos antropoides, y ha reforzado, indudablemente, el estado de preinmunidad. Por esto se ha hecho extensivo el procedimiento a los niños, repitiendo la ingestión de B. C. G. al final del primero, tercero, séptimo y décimoquinto años. El poder de absorción del intestino en estas épocas de la vida está mermado, pero se persigue que cierto número de gérmenes aboque al sistema ganglionar por intermedio del quilo. Recientemente se recurre a la inyección subcutánea.

La organización de la vacunación por la B. C. G. en el Instituto Llorente.—Dada la escasa duración de la vacuna, sólo puede enviarse cuando se tiene noticia del nacimiento del infante a vacunar. Una vez recibida la orden de envío, el Instituto remite las tres dosis, con sus instrucciones, para que se administren antes del décimo día después del nacimiento.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Modo de empleo.—Se administra por ingestión de tres dosis en días alternos, antes del décimo día del nacimiento.

Cada dosis representa 0,01 de microbios. El Instituto Llorente las prepara contenidas en frasquitos y en 2 c. c. de vehículo. Antes de destapar el frasquito debe agitarse enérgicamente, vertiendo su contenido en una cucharita de leche, que se hará ingerir al niño media hora antes de mamar. Se seguirá la siguiente pauta:

Un frasquito (una dosis) . . . . . el 3.er día
» » » » . . . . . » 5.° »
» » » » . . . . . » 7.° » ,

o también:

Un frasquito (una dosis) . . . . . el 4.° día
» » » » . . . . . » 6.° »
» » » » . . . . . » 8.° » .

Las revacunaciones de entretenimiento se hacen al término del primero, tercero, séptimo y décimoquinto años.

Es un método inofensivo, que hace decrecer notablemente la mortalidad por tuberculosis y la mortalidad general; además, los niños vacunados gozan de mayor resistencia para las enfermedades de la infancia.

Está indicada en todos los recién nacidos, especialmente cuando nacen en ambiente bacilar.

Es indispensable evitar, mediante medidas de educación, limpieza e higiene, o por aislamiento, si es preciso, las contaminaciones masivas, con las cuales la vacunación podría no ser eficaz.

La vacuna no es válida sino dentro de los diez días que siguen a su preparación. Por esto hay que adquirirla con la menor antelación posible a su empleo, y no es lícito tenerla en depósito en las farmacias.

Vacunación antituberculosa preventiva mediante la B. C. G. administradas por vía subcutánea. — CALMETTE, desde sus primeros ensayos con la B. C. G. por ingestión, había pensado en la posibilidad de actuar sobre los organismos de todas las edades, siempre que no reaccionaran a la tuberculina. El procedimiento de la vía oral, sólo factible en los recién nacidos por la doble circunstancia de la ausencia de impregnación tuberculosa y de la existencia de exquisito poder absorbente del intestino en dicho período de la vida, podía tener un método complementario de extraordinaria importancia recurriendo a la vía subcutánea.

Las experiencias en este sentido han sido realizadas por CAL-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

METTE en los negros africanos de las colonias francesas, teniendo en cuenta la sensibilidad especial de dichos sujetos para la tuberculosis, como se demuestra por las gravísimas formas de infección bacilar que padecen cuando arriban al Continente europeo. Sobre todo, aquellos que proceden de lugares alejados de la costa y, por consiguiente, exentos de contacto con individuos europeos, reaccionan ante el bacilo de KOCH de un modo muy semejante a los niños, o sea a los organismos bacilarmente puros.

Para llevar a cabo las pruebas, CALMETTE fijó como dosis subcutánea la de 1/10 a 1/20 de mgr., evitando aquellas cantidades originarias de abscesos fríos.

Los resultados obtenidos en varios centenares de soldados africanos destinados a servir en Francia, han sido satisfactorios.

Igualmente satisfactorios han resultado los trabajos referentes a la vacunación por la B. C. G. por la vía subcutánea realizados en Göteborg (Suecia) por WALLGRAN; en Noruega, por SCHEEL; en Oslo, por HEIMBERCK; en París, por WEILL-HALLÉ; en Nanci, por PARISOT; etc., etc.

SOBRE LA DOSIS DE B. C. G. INYECTABLE.—Por escrupulosos tanteos se ha llegado a fijar aquella dosis que, siendo suficiente para crear en uno o dos meses la alergia tuberculínica, no determina sino en contados casos la formación de abscesos. A evitar esto contribuye mucho la minuciosa preparación de las suspensiones microbianas, cuya homogeneidad y finura han de ser lo más perfectas posible.

Las dosis aconsejadas son de 1/50 a 1/100 de miligramo, según la edad.

PRUEBAS TUBERCULÍNICAS PREVIAS.—Es necesario practicar dos pruebas tuberculínicas con ocho días de intervalo a todo sujeto que haya de ser sometido a la vacunación subcutánea, y sólo en el caso de que aquéllas sean negativas se procederá a la inoculación, que se realizará, además, a los ocho días de la última tuberculinorreacción. Es más de aconsejar, por su mayor sensibilidad, la reacción intradérmica de MANTOUX (1).

Al decir de CALMETTE, la conveniencia de estas investigaciones acerca de la posible impregnación tuberculosa del sujeto a vacunar, cuya existencia (tuberculinorreacciones positivas) hace prohibitiva la inyección de B. C. G., estriba, especialmente, en la evitación del fenómeno de KOCH, que se traduciría en la formación de un absceso.

---

(1) Inyección de 0,1 de la dilución al 1 por 1.000. Algunos autores exigen que si esta prueba es negativa se insista con otras dos más, hechas con diluciones al 1 por 100 y al 1 por 10 (SAYÉ).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Por lo demás, dicho sabio tenía la certeza de que, aun en sujetos tuberculosos y a dosis elevadas (hasta 10 miligramos), la inyección de B. C. G. era inofensiva, afirmación fundada en su experiencia en colaboración con L. GUINARD y en la de BORGO (Viena) y MAENDL y LICHTWITZ (Grimmenstein, Baja Austria).

CALMETTE *encarecía que el método se difundiera en colaboración con aquellos médicos habituados a la técnica e interpretación de las reacciones tuberculínicas.*

INDICACIONES DE LA B. C. G. INYECTABLE.—Los efectos inmunizantes, que las estadísticas mencionadas anteriormente demuestran con evidencia, logrados merced a la B. C. G. *por ingestión*, pueden ser reforzados por medio de la B. C. G. inoculada subcutáneamente. En efecto: pasados los diez primeros días de la vida, la aptitud absorbente del intestino del niño decrece notablemente, lo que hace muy problemática la eficacia de las revacunaciones efectuadas por vía oral.

Por esto CALMETTE asignaba como indicación fundamental de la B. C. G. inyectable *las revacunaciones de los niños no reaccionantes a la tuberculina* a la edad de uno, tres, siete y quince años.

Otra de las indicaciones del mayor interés es la de los niños que no han podido acogerse a los beneficios de la B. C. G. por vía oral, por haber transcurrido más de diez días después del nacimiento. La B. C. G.-S. C. puede emplearse en estos casos, así como en los adolescentes y en los adultos, siempre, desde luego, que *las reacciones a la tuberculina no acusen estado alérgico.*

Por lo que respecta a los sujetos anteriormente vacunados por vía oral, el estado alérgico que nos interesa descubrir por las pruebas tuberculínicas, puede ser debido al estado de impregnación originado por dicha vacuna. La significación del hecho es la misma desde nuestro punto de vista, y nos abstenemos de revacunar por vía subcutánea.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO XI

DESCRIPCION DE LAS VACUNAS EN PARTICULAR

(CONTINUACIÓN.)

VACUNAS CONSTITUIDAS POR MICROBIOS MUERTOS.—Técnica de su preparación.—Técnica de su administración.—Pauta general para la aplicación de las vacunas.—Dosis para niños.—De la fase negativa.—Las reacciones vacunales.—Vacunas tíficas, como preventivas y como curativas.—Vacunas estafilocócica, antipuógena, estreptocócica, gonocócica (Pleogón, Normogón y Mixtogón), melitocócica, anticatarral, pertussis (contra la tos ferina), dentales, antigripal, acné, coli y enterorrenal.

En las generalidades sobre la inmunoterapia activa se trató de los fundamentos de estas vacunas. Vamos ahora a consignar las particularidades técnicas.

Las vacunas que se describen en este capítulo han de ser preparadas empleando medios de cultivo sólidos y sometiendo los gérmenes a lavado y centrifugación, para privarlos de todo elemento extraño. La esterilización de los gérmenes se puede llevar a cabo por el éter o por el calor. Esto es indiferente, con tal que la temperatura a que sean sometidos los microbios sea moderada (56°-60°).

Las vacunas del Instituto Llorente se preparan con arreglo a estos principios. En ellas se emplea como vehículo la solución fisiológica, con una cantidad de antiséptico que garantiza la conservación de las suspensiones microbianas (1,5 por 1.000 de tricresol).

La elección de los gérmenes se verifica procurando sumar en la confección de cada vacuna el mayor número de cepas dentro de la misma especie microbiana, y la concentración microbiana se realiza con el mayor escrúpulo, por los métodos requeridos por cada caso (opacificación, cuenta, pesada), expresando en millones por centímetro cúbico la proporción bacteriana.

Técnica para administrar las vacunas.—Conviene emplear

Instituto San Isidro de Madrid 2009

jeringas bien calibradas, que permitan fácilmente medir décimas de centímetro cúbico, que se esterilizarán y manejarán con arreglo a la técnica que aconsejamos en la sueroterapia.

Cuando se va a aplicar una inyección de vacuna es preciso agitar la ampolla correspondiente antes de abrirla. Después se raya el cuello de la ampolla con una serreta, y, con la jeringuilla provista ya de su aguja, se toma la cantidad a emplear que indique la pauta.

Las inyecciones de estas vacunas han de ser practicadas hipodérmicamente (cara externa del brazo, región escapular, cara anterior del muslo, antebrazo, etc.).

Las vacunas LLORENTE se dosifican procurando dar uniformidad a la técnica de aplicación. Con arreglo a este criterio, hace varios años que venimos empleando la siguiente pauta:

Pauta general para la aplicación de las vacunas.—(Esta pauta es aplicable a las vacunas estafilocócica, antipuógena, estreptocócica, normogón, mixtogón, anticatarral, coli, enterorrenal inyectable, melitocócica, acné y dental curativa.)

1.ª inyección.	0,5 c. c.
Dos días de descanso.	
2.ª inyección.	1 »
Dos días de descanso.	
3.ª inyección.	1,5 »
Dos días de descanso.	
4.ª inyección.	2 »
Cinco días de descanso.	
5.ª inyección.	2,5 »
Cinco días de descanso.	
6.ª inyección.	3 »
Cinco días de descanso.	
7.ª inyección.	3 »
Cinco días de descanso.	
8.ª inyección.	4 »
Cinco días de descanso.	
9.ª inyección.	4 »
Cinco días de descanso.	

Si el proceso requiere la prolongación del tratamiento, se inyectarán ulteriormente, en grupos de tres días seguidos, las siguientes dosis:

10.ª inyección.	2 c. c.
11.ª inyección.	3 »
12.ª inyección.	4 »
Cuatro días de descanso.	

Instituto San Isidro de Madrid 2009

13.ª inyección.	2 c. c.
14.ª inyección.	3 »
15.ª inyección.	4 »

Sólo por excepción es necesario recurrir a más largos tratamientos, en cuyo caso se insistirá en la vacunoterapia con arreglo al criterio seguido en las seis últimas inyecciones de la pauta anterior.

Los períodos de descanso indicados se ampliarán cuando los síntomas reaccionales (locales y generales) sean de alguna consideración, debiendo además el práctico en tales casos, no solamente prolongar el intervalo, sino repetir la dosis anterior, sin perjuicio de continuar con la pauta de referencia si el enfermo reacciona ulteriormente de un modo moderado.

Dosis para niños.—Siempre que al describir en particular una vacuna no se indique la dosis adecuada para los niños, se adoptará la siguiente pauta:

Niños hasta los 4 años.	1/4 de la dosis del adulto.
» de 4 a 8 »	1/3 » » » »
» de 8 a 16 »	1/2 » » » »

De la fase negativa.—La marcha aconsejada para la aplicación de las vacunas se basa en una experiencia ya dilatada. La práctica ha demostrado que los intervalos entre las inyecciones pueden ser los indicados, sin inconveniente alguno. Los períodos de descanso de seis u ocho días no son precisos sino en aquellos enfermos muy susceptibles que presentan reacciones prolongadas. De modo que en este caso, como siempre en la clínica, el comportamiento de cada individuo es el que hace al médico adoptar la norma de conducta razonada.

Obedecía la adopción de largos intervalos al temor a reinyectar cuando el paciente estuviera en fase negativa (disminución del índice opsónico subsiguiente a la administración vacunal) ; pero es de tener en cuenta que por la pauta indicada los períodos de fase negativa se esquivan, puesto que las cantidades de vacuna que en dicho *modus operandi* se establecen determinan una fugaz fase negativa de veinticuatro horas de duración, cuando más.

Las reacciones vacunales.—Se caracterizan por rubefacción, tumefacción y dolorimiento en el lugar de la inyección, y por ascenso térmico, malestar, alguna cefalea, etc.

Surgen al cabo de unas horas, y persisten variablemente, pero casi siempre no más de veinticuatro a cuarenta y ocho horas. En numerosos sujetos estos signos son tan atenuados, que aquéllos pueden entregarse a las ocupaciones de su vida habitual.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La práctica demuestra, y recientemente ha insistido en ello MORNARD, que una concentración microbiana eficiente exige algún movimiento reaccional. No es buena práctica la de las casas preparadoras que, en sus deseos de aminorar molestias, diluyen excesivamente sus vacunas. Una buena vacuna microbiana, hoy por hoy, podrá no ocasionar molestias en cierto número de individuos resistentes a semejantes solicitaciones biológicas, pero las determinará, siquiera sean discretas, en la mayoría de los enfermos sometidos a su acción.

Tratamiento de los fenómenos reaccionales.—Es una práctica excelente inyectar las vacunas en las últimas horas de la tarde y administrar algún antitérmico analgésico a las tres o cuatro horas. De este modo las molestias se toleran muy bien por la doble acción del antitérmico y del reposo nocturno.

VACUNA TIFICA-PARATIFICA PREVENTIVA (T. A. B.)

En el terreno clínico, FERRÁN, en el año 1885, intentó la vacunación del hombre con bacilos vivos, y en el experimental, parece ser que antes de 1887, en que CHANTEMESSE lo hizo, nadie había intentado la inmunización de los animales de experimentación con el bacilo tifoídico, muerto por el calor; pero realmente no tuvo trascendencia la vacunación antitífica hasta los estudios de PFEIFFER y KOLLE (1896) en Alemania, y de WRIGHT y LEISHMANN (1900) en Inglaterra.

Desde entonces, en que se emplearon vacunas esterilizadas por el calor, hasta la fecha, el número de procedimientos empleados para la preparación ha sido consiederable. Todos, sin embargo, pueden resumirse en dos fundamentales grupos: vacunas esterilizadas por el calor y por antisépticos. A estas últimas pertenece la de VINCENT (esterilización por el éter). Las temperaturas se han modificado con la práctica y nadie en la actualidad emplea temperaturas superiores a 60° para la esterilización de la vacuna. En cuanto a su poder inmunizante, los resultados de unas y otras pueden considerarse iguales.

Las vacunas deben ser polivalentes y mixtas, preparadas con bacilos de EBERTH y paratíficos A y B.

La eficacia de la tifovacunación ha sido comprobada con la experiencia adquirida en las pasadas guerras. La opinión universal declara su utilidad para reducir la morbosidad y la mortalidad por las infecciones tifoídicas.

Constitución de la vacuna.—La vacuna T. A. B. LLORENTE contiene por centímetro cúbico:

1.000	millones	de b. de EBERTH.
500	»	de b. paratíficos A.
500	»	de b. paratíficos B.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Indicaciones.—Debe emplearse sistemáticamente en las localidades donde las infecciones tifoídicas sean endémicas. Estará con más motivo indicada en época de epidemia y en las personas que atienden a los tíficos.

La duración de la inmunidad que confiere esta vacuna oscila alrededor de un año; pasado este tiempo, debe repetirse la vacunación, o administrar, cuando menos, una inyección de 1 c. c. Sobre este punto no hay un acuerdo unánime.

En Alemania se hacen revacunaciones cada ocho meses. Los franceses han establecido la dosis anual de entretenimiento. No faltan autores que señalan tres años como plazo para repetir la vacunación.

Contraindicaciones. — Todas las infecciones agudas y la tuberculosis. Constituyen, además, contraindicación las afecciones cardíacas descompensadas, la insuficiencia renal y la diabetes.

Modo de empleo.—Agítese la ampolla enérgicamente antes de de abrirla.

1.ª inyección.	0,5 c. c.
Cinco a seis días de descanso.	
2.ª inyección.	1 »
Cinco a seis días de descanso.	
3.ª inyección.	2 »

Las inyecciones deben practicarse en las primeras horas de la noche y por vía subcutánea. Se aplicarán en la cara externa del brazo, región escapular, etc.

Los fenómenos reaccionales empiezan a las cuatro o seis horas, durando desde algunas horas a un día o día y medio. Se caracterizan por enrojecimiento y dolor en el sitio de la inyección, elevación térmica ligera (en ocasiones, de dos grados o más), cefalalgia y quebrantamiento general. Dichos fenómenos se presentan en algunas personas en tal débil grado, que pasan inadvertidos. Se puede atenuar administrando algún antitérmico analgésico.

En los niños de dos a cuatro años se empleará la tercera parte de la dosis de los adultos, y en los de cuatro a catorce, la mitad. En realidad, hasta la edad de quince años la vacunación antitífica no tiene tan formal indicación como ulteriormente, dada la benignidad de los procesos tíficos en las primeras edades.

VACUNA TIFOIDICA.—**Constitución de la vacuna.**—Contiene bacilos de EBERTH en proporción de 1.000 millones por centímetro cúbico.

Modo de empleo.—COMO PREVENTIVA.—En las epidemias locales o en los casos esporádicos de infección tífica, y una vez probado que es producida por el bacilo de EBERTH, puede emplearse esta vacuna como preventiva; pero, a excepción

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de estos casos, recomendamos como preventiva la vacuna mixta tifoídica-paratífica, anteriormente expuesta.

La primera inyección será de medio centímetro cúbico; en la segunda (practicada a los cinco o seis días de la primera), se inyectará un centímetro cúbico, y pasados cinco días de ésta, se practicará una tercera de 2 c. c. Para lo referente a fenómenos reaccionales y a las dosis que deben emplearse en los niños, véase lo dicho respecto a la vacuna tifoídica-paratífica preventiva (T. A. B.).

COMO CURATIVA.—Ha sido muy discutida a este respecto. Desde luego, está contraindicada en las formas subagudas y con episodios hemorrágicos.

Numerosos prácticos son decididos partidarios de emplearla sistemáticamente, a excepción de los casos mencionados, con cuya conducta aseguran ver reducido el proceso y atenuados sus síntomas; sobre todo en los procesos tíficos con período anfibólico prolongado, parece ser muy beneficiosa.

La tendencia más generalizada es la de comenzar su empleo en el segundo septenario.

La primera inyección será tanto menor cuanto más pronto se instituya el tratamiento o cuanto más alta la temperatura; oscilará entre 0,2 y 0,5 c. c.

Para las inyecciones sucesivas servirá de norma la reacción térmica que haya producido la primera; si ha sido nula o escasa, en la segunda se duplica la dosis, y lo mismo se hará para la tercera, tomando como punto de referencia la reacción de la precedente.

Cuando se llegue a la dosis de 1,5 c. c., se aumentará 0,5 c. c. en cada una de las inyecciones sucesivas, hasta llegar a 3 c. c., cifra que no debe rebasarse y que se continuará empleando.

Si con la dosis primera se produce una reacción acentuada (1°,5 a 2° de temperatura) será reducida la inmediata a la mitad, y si ésta también produce reacción, se esperará una semana y se empleará de nuevo con 0,1 c. c., siguiendo la pauta anterior, siempre que la reacción sea pequeña o nula.

El intervalo de las primeras inyecciones (hasta llegar a 1,5 c. c.) será de dos días, y para las dosis superiores a ésta, de cuatro a cinco días.

El tratamiento se debe prolongar hasta la desaparición total de la fiebre.

VACUNA PARATIFICA A.—**Constitución de la vacuna.**—Bacilos paratíficos A en proporción de 1.000 millones por c. c.

VACUNA PARATIFICA B.—**Constitución de la vacuna.**—Bacilos paratíficos B en proporción de 1.000 millones por c. c.

Ambas vacunas se preparan para practicar la profilaxis en las epidemias locales respectivas y para el tratamiento de las formas infectivas correspondientes, en cuyo caso se aplicarán con arreglo a la técnica expuesta para la vacuna tifoidea (vacuna a bacilos de EBERTH).

VACUNA ESTAFILOCOCICA

Constitución de la vacuna.—Contiene estafilococos dorados procedentes de diversos procesos, debidos a este germen y en proporción de mil millones por centímetro cúbico.

Indicaciones.—Forúnculos, ántrax, osteomielitis, piodermitis, heridas infectadas, abscesos, bubones y, en general, todo proceso supuratorio imputable al estafilococo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Cuando el proceso no ceda al tratamiento por la vacuna, debe sospecharse una asociación, acaso con estreptococo, lo que aclara un examen bacteriológico, siendo en caso afirmativo de utilidad la vacuna estafiloestreptocócica (antipuógena).

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Duración del tratamiento por la vacuna.—En general, es suficiente con ocho o diez inyecciones, pero no hay inconveniente en prolongar el tratamiento, con arreglo a la pauta, si así lo requieren las circunstancias.

En América e Inglaterra se emplea la toxina o el formoltoxoide. Como dosis de comienzo de éste se inyecta 0,5 de una dilución al 1 : 20 y sucesivamente 0,5 de diluciones al 1 : 10, 1 : 5, 1 : 2, administrando, en total, alrededor de 10 inyecciones (JAMIESON).

VACUNA ANTIPUOGENA

(Estafiloestreptocócica.)

Constitución de la vacuna.—Estafilococos y estreptococos de diversa procedencia y en proporción de mil millones de estafilococos y cien de estreptococos por centímetro cúbico.

Indicaciones.—Siempre que se compruebe asociación de ambos gérmenes en los múltiples procesos supuratorios que ofrece la clínica, y siempre que se trate de uno de estos procesos de reconocida etiología asociada, aun sin comprobación bacteriológica. Se empleará, por tanto, en otitis, osteomielitis, algunas formas de forunculosis, eczemas, piodermitis, heridas anfractuosas, trayectos fistulosos, pleuresías, celulitis, linfangitis, etc.

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Duración del tratamiento por la vacuna.—En general, es suficiente con diez a doce inyecciones. En algunos procesos (otitis, osteomielitis) suele necesitarse de veinticinco a treinta inyecciones.

VACUNA ESTREPTOCOCICA

Constitución de la vacuna.—Estreptococos, procedentes de numerosos procesos de esta naturaleza: erisipela, anginas, pleuresías, endocarditis, infección puerperal, septicemias, pseudorreumatismo estreptocócico, etc.

Cada centímetro cúbico contiene cien millones de gérmenes.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Indicaciones.—Está indicada en los procesos estreptocócicos de forma lenta o localizada (abscesos, artritis estreptocócicas, dermatosis estreptocócicas, anexitis, otitis de dicha naturaleza, erisipela recidivante, etc.). Ahora bien: en la fase aguda de los procesos estreptocócicos con altas temperaturas y hondas perturbaciones del estado general, se empleará el suero antiestreptocócico en grandes cantidades (hasta 300 ó 400 c. c. en cuatro o cinco días), para después seguir con la vacuna si fuera menester. Cuando el proceso estreptocócico surge en forma lenta y localizada, se empleará desde un principio la vacuna. Está indicada preventiva y curativamente en los procesos quirúrgicos estreptocócicos y, como tratamiento de fondo, en la endocarditis reumática, empleándola, en este caso, en curas de diez a quince inyecciones, cuatro veces por año; tratamiento que debe proseguirse durante cuatro años (G. SUÁREZ).

Modo de empleo de la vacuna.—(Véase pauta general, página 242.)

Duración del tratamiento por la vacuna.—Quince a veinte inyecciones.

VACUNAS GONOCOCICAS

PLEOGÓN

El Pleogón está constituído por una vacuna gonocócica concentrada (10.000 millones por centímetro cúbico), preparada con arreglo a la técnica de DEMONCHY. Tan acentuada concentración sólo es lícito llevarla a cabo mediante un procedimiento de preparación *ad hoc*, que proporciona una vacuna de máximo valor antigénico, que es tolerada sin manifestaciones generales intensas, observándose solamente reacción local, más o menos ostensiblemente.

Indicaciones.—Uretritis gonocócica aguda, subaguda y crónica, y en todas las complicaciones (epididímitis, prostatitis, etc.), así como en la gonococia femenina.

La uretritis aguda gonocócica, que hasta la fecha no era modificada por la vacunoterapia, ha sido posible tratarla eficazmente por este tipo de vacunas.

Constituyen contraindicación los estados septicémicos e hiperpiréticos.

Modo de empleo.—Se inyectará por vía subcutánea o intramuscular. Se aconseja emplear una aguja para cargar la jeringa y

Instituto San Isidro de Madrid 2009

otra para hacer la inyección, con objeto de evitar las reacciones dérmicas. Las dosis oscilarán entre 2.000 y 40.000 millones, o sea dos décimas a 4 c. c. de Pleogón.

Pauta.....

Primera	inyección	.... 0,25 c. c. (un cuarto de c. c.).
Segunda	»	..... 0,50 c. c. (medio c. c.).
Tercera	»	..... 0,75 c. c. (tres cuartos de c. c.).
Cuarta	»	..... 1 c. c.

Sucesivamente se aumentará medio centímetro cúbico en cada inyección, hasta llegar a 4 c. c.; pero esto depende de la tolerancia del paciente, pues si se produce una reacción general intensa, con temperatura superior a 38°, en la inyección siguiente no se aumentará la dosis.

Las inyecciones se administrarán con intervalos de descanso de dos días.

Se practicarán series de diez a doce inyecciones.

NORMOGÓN

(Vacuna gonocócica simple de concentración usual.)

Constitución de la vacuna.—Gonococos en proporción de cien millones por centímetro cúbico.

Indicaciones.—Está indicada en las complicaciones gonocócicas cuando, por existir signos agudos generales, no deba emplearse el Pleogón.

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Duración del tratamiento por la vacuna. — Para el tratamiento preventivo se administrarán alrededor de doce inyecciones, y para el tratamiento de las complicaciones se emplearán de dieciocho a veinte, aun cuando aparentemente el proceso ceda con las primeras inyecciones.

MIXTOGÓN

(Vacuna gonocócica mixta.)

Constitución de la vacuna.—Gonococos, 100 millones por c. c.; estafilococos, 500; colibacilos, enterococos, estreptococos y FRIEDLÄNDER, 50 de cada germen.

Es bien conocida la eficacia de la vacuna gonocócica en la blenorragia, especialmente en sus complicaciones; pero muchos clínicos

Instituto San Isidro de Madrid 2009

consideran de suma utilidad tratar de despertar las defensas orgánicas no sólo contra el gonococo, sino contra otros gérmenes que colaboran en dichas complicaciones, y cuyo factor patógeno es, ciertamente, de alguna consideración. Esto ha fundamentado la preparación de la vacuna mixta para las complicaciones génitourinarias. Además, por la índole de los gérmenes que la constituyen, esta vacuna es privativa del tratamiento de ciertos procesos génitourinarios no ligados a la infección gonocócica.

Indicaciones.—Procesos gonocócicos con participación de otros gérmenes: prostatitis, epididímitis, funiculitis, salpingitis, salpingo-ovaritis, etc. También se emplea en infecciones del tractus génito-urinario no relacionadas con la infección gonocócica: pielitis, pielonefritis, salpingitis, etc.

Es sumamente útil también como preventiva para la vacunoterapia pre y postoperatoria en las intervenciones quirúrgicas urinarias.

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

VACUNA MELITOCOCICA

(Contra la fiebre de Malta.)

Constitución de la vacuna. — Micrococos melitenses en proporción de 500 millones por c. c.

La vacunación preventiva y la vacunoterapia tienen importancia capital en la melitococia. La primera es un elemento de primer orden, que debe ser aprovechado con sujeción a las indicaciones pertinentes.

Una experiencia de NICOLLE prueba de modo indudable la eficacia de la vacuna que nos ocupa, desde el punto de vista profiláctico. Dicho autor inyectó a un sujeto, con siete días de intervalo, 900 millones de micrococos melitenses muertos por el calor, y a las dos semanas de la segunda inyección le inoculó un micrococo melitense vivo, sirviéndose como testigo de otro sujeto no vacunado. El vacunado resistió a la inoculación virulenta y no adquirió la infección.

PARTEARROYO ha expuesto también algunos casos de feliz resultado acerca de la vacunoterapia melitocócica a título preventivo.

La vacuna melitocócica como profiláctica*í*—Está indicada la vacunación profiláctica en los sujetos seriamente expuestos al contagio: personal de laboratorios de Bacteriología, médicos, enfermeras, individuos que están en contacto con ganado, etc., así como en aque-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

llos sujetos residentes en localidades donde la melitococia se padezca de un modo endémico.

La técnica de la vacunación melitocócica preventiva consiste en inyectar, con ocho días de intervalo, 0,5, 1 y 1,5 c. c., tratándose de vacuna titulada a 500 millones por centímetro cúbico. En los niños se empleará un cuarto de la dosis indicada hasta los cuatro años; de cuatro a ocho años, un tercio, y de ocho a dieciséis, la mitad de las cantidades expresadas para el adulto.

La vacuna melitocócica como curativa.—BASSET, SMITH y REID fueron los primeros en emplear la vacunoterapia melitocócica. Es, ciertamente, un remedio curativo sumamente interesante. Puede aseverarse hoy en día que, aun en los casos en que se recurre a la quimioterapia o a la sueroterapia para vencer las fases hiperpiréticas sobreagudas, el empleo de la vacuna es recurso obligado. Esto es un hecho reconocido por la inmensa mayoría de los patólogos. Puede emplearse incluso con temperaturas superiores a 38°. Corrientemente se aconseja no emplearla cuando la temperatura excede de 39°.

No obstante, CAMBESSÉDÈS y GARNIER (1933) emplean la vacunoterapia aun en fases febriles con más de 39°. Estos autores utilizan el extracto microbiano por vía intramuscular (1).

Debe emplearse por vía subcutánea o intramuscular; esta última origina menos molestias locales.

Se considera de gran importancia que se produzca una reacción evidente. CAMBESSÉDÈS y GARNIER exigen de este procedimiento terapéutico que se produzca un movimiento reaccional intenso, con manifestaciones generales; pues, según ellos, estriba la eficacia en el desencadenamiento de un verdadero choque, habida cuenta de la significación que la alergia tiene en el proceso que nos ocupa, hasta el punto de considerar como aptos para ser beneficiados por la vacunoterapia los enfermos hipersensibilizados, extremo este último que puede ponerse en evidencia por la intradermorreacción con la melitina o con la abortina. De aquí que la vacuna triunfe mejor en los sujetos no recientemente enfermos.

El choque producido por la vacuna, y que tendría tanta significación curativa, no puede provocarse por la proteinoterapia inespecífica, ya que ésta exige, para lograr resultados aprovechables, el empleo de la vía venosa, que determina manifestaciones reaccionales dramáticas y que deben ser siempre evitadas.

Hay que hacer hincapié en la necesidad de emplear dosis suficien-

---

(1) *Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la fièvre de Malte*, 1933.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tes y seguir un ritmo adecuado. Puede emplearse la pauta general que indicamos en la página 242, pero es asimismo recomendable la técnica intensiva, también recomendada por CAMBESSÉDÈS, y que consiste en ir duplicando las dosis hasta alcanzar cantidades análogas o superiores a las más elevadas de la pauta de referencia, guardando descansos de ocho o diez días.

En general, y cuando nos atengamos a la pauta de la página 242, la vacuna se aplicará cuando se inicie el descenso de onda o en el intervalo de ondas, pudiendo prescindirse de la previa administración de suero, en las formas febriculares.

Conviene establecer que el suero se administrará como tratamiento inicial, sobre todo en la fase de elevación térmica y síntomas toxémicos de las formas agudas y subagudas.

Como complemento de la pauta, diremos que, cuando en el transcurso del tratamiento por vacuna se presente una onda, no se aumentará dosis vacunal hasta que se haga ostensible el descenso, y si la temperatura fuera muy elevada, se suspenderían las inyecciones, para, una vez descendida ésta, empezar con la dosis de medio centímetro cúbico.

Sólo los tuberculosos avanzados, insuficientes renales y asistólicos, y las fases hiperpiréticas de la fiebre de Malta, constituyen contraindicaciones de la vacuna.

VACUNA ANTICATARRAL

Composición de la vacuna.—Estafilococos, 500 millones por c. c.; m. catarralis, 200; estreptococos, neumococos y enterococos, 100 de cada germen.

Estos gérmenes, total o parcialmente asociados, se encuentran de un modo constante en las secreciones de las vías respiratorias de los enfermos de procesos crónicos bronquiales o broncopulmonares, ya como agentes etiológicos o ya como colaboradores en el sostenimiento de la enfermedad, y, en todo caso, son los responsables de peligrosas agudizaciones.

Indicaciones.—Todos los procesos crónicos del árbol respiratorio (a excepción de los que después se señalan) son susceptibles de beneficiarse de la vacuna anticatarral. Con su empleo la secreción disminuye y se evitan las agudizaciones, tan frecuentes en los sujetos portadores de lesiones crónicas.

Los enfermos con expectoración purulenta (abundantes polinu-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cleares) son los más favorablemente influídos por el tratamiento vacunal, llegando en ellos a desaparecer totalmente la expectoración.

En las dilataciones bronquiales se atemperan o evitan las recrudescencias.

Contraindicaciones.—Lesiones tuberculosas, sifilíticas y micósicas, estados caquécticos, lesiones cardíacas descompensadas, nefritis, etcétera.

Modo de su aplicación.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Nota adicional a la pauta.—Se administrarán, como mínimo, quince a dieciocho inyecciones.

Dicho tratamiento se repetirá cada año o cada dos años, si el enfermo acusa tendencia a las agudizaciones o al incremento de la expectoración.

VACUNA PERTUSSIS

(Contra la tos ferina.)

La vacunoterapia de la coqueluche está justificada por el papel etiológico que la mayoría de los bacteriólogos asignan al bacilo de BORDET, ya solo o asociado a otros bacilos, y a determinadas cocáceas, y por las observaciones de gran número de clínicos, coincidentes en los resultados alentadores del procedimiento.

La asociación del más significado agente de la coqueluche (bacilo de BORDET) y de los otros gérmenes ha permitido la orientación de la inmunoterapia activa de la tos ferina, no sólo por sospecharse la colaboración en el proceso genuino, sino pensando en que intervenga de un modo más decisivo en la génesis de las complicaciones.

Composición de la vacuna.—Bacilos de BORDET, 1.000 millones por centímetro cúbico. Estreptococos, Neumococos, PFEIFER y catarralis, 50 millones de cada germen por c. c.

Acción preventiva.—La vacuna contra la coqueluche la han empleado preventivamente, entre otros, MADSEN, en Dinamarca, y J. MARIE, en Francia. Según este último autor, los efectos no son verdaderamente concluyentes, ni parece que los casos de infección aparezcan con menor frecuencia entre los vacunados, habiéndose observado, entre éstos, formas de gran intensidad.

Se ha empleado, desde el punto de vista de la profilaxis, esta vacuna, mediante tres inyecciones intramusculares, con intervalo de dos días, a las dosis de 450, 600 y 900 millones de microbios. Empleando la vacuna pertussis se inyectarán 0,5, 0,6 y 1 c. c.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Acción curativa.

Pauta para su aplicación.

1.ª inyección.	0,25 c. c.
Dos días de intervalo.	
2.ª inyección.	0,50 »
Dos días de intervalo.	
3.ª inyección.	1,00 »
Dos días de intervalo.	
4.ª inyección.	1,50 »
Dos días de intervalo.	
5.ª inyección y sucesivas	2,00 »
Cuatro días de intervalo, etc., etc.	

Es necesario agitar enérgicamente las ampollas antes de abrirlas.

Las inyecciones se practicarán hipodérmicamente, en las regiones habituales. También se pueden hacer intramusculares, y desde luego cuando se asocia esta vacuna al éter. (Véase más abajo.)

Cuando una inyección produzca fenómenos reaccionales de alguna consideración, en la inmediata se repetirá la dosis e incluso se dilatará el período de descanso.

El tratamiento vacunoterápico no tiene contraindicaciones con los tratamientos medicamentosos, pudiendo, en caso que se crea necesario, emplear los antiespasmódicos al uso. De éstos, a partir de los trabajos de AUDRAIN, se ha empleado profusamente el éter sulfúrico de 66° en inyección intramuscular (la inyección de éter es muy dolorosa). Dicho tratamiento exige, cuando menos, una inyección diaria. Por tanto, el clínico que recurra al éter al mismo tiempo que a nuestra vacuna, puede, el día que corresponda inyectar éter y vacuna, asociar ambos elementos en una sola inyección; para lo cual se aspira con la jeringa la dosis de vacuna correspondiente, y después se hace lo propio de la ampolla de éter, practicando la inyección *intramuscularmente*. De este modo se evitan dos picaduras en el mismo día, sin menoscabo del poder antigénico de los gérmenes por la acción del éter, dada la corta duración del contacto.

Consideramos de interés recordar a los prácticos que las dosis de éter a emplear son: hasta los seis meses, 0,50 c. c. diariamente; de seis meses a dos años, 1 c. c., y de dos años en adelante, 1,50 y 2 c. c., que incluso pueden inyectarse mañana y tarde. Dicho tratamiento exige, a veces, diez a catorce días.

VACUNA DENTAL PREVENTIVA

La vacunación preventiva de las infecciones originadas a consecuencia de las extracciones dentarias y otras intervenciones bucales, ha entrado de lleno en la práctica odontológica. Por esta causa, y por

Instituto San Isidro de Madrid 2009

no ser necesarias en estos casos más que dos o tres inyecciones, se ha creído conveniente la preparación de cajas con tres ampollas, a una concentración especial (vacuna dental preventiva).

La vacuna está preparada con estafilococos, estreptococos y cocos Gram-negativos, procedentes de procesos infecciosos bucales (úlceras, fístulas, flemones dentarios, secuestros, etc.), y dosificada de modo que la ampolla núm. 1 contiene 500 millones de estafilococos y 50 de cada uno de los demás gérmenes (en 1 c. c.); la segunda, el doble, y la tercera, el triple.

Modo de empleo.—Se empleará la siguiente pauta:

1.ª inyección, ampolla núm. 1 (dos días de intervalo).
2.ª inyección, ampolla núm. 2 (dos días de intervalo).
3.ª inyección, ampolla núm. 3.

Es preferible para el buen éxito de la vacunación practicar las tres inyecciones, si las circunstancias no apremian, la semana anterior a la extracción o intervención dentaria de que se trate, y cuando no sea posible aplicar la vacuna con la antelación marcada, se simultaneará la primera inyección con la intervención, aplicando en días sucesivos las restantes ampollas.

En los procesos que ya exista supuración antes de intervenir, habrá necesidad de prolongar el tratamiento vacunoterápico, recurriendo a las cajas con ampollas de 2 c. c. (vacuna dental curativa), de las que, habiendo administrado ya las tres ampollas de vacuna preventiva, se inyectarán 1,5, 2 c. c., etc., con arreglo a la pauta general (página 242.)

VACUNA DENTAL CURATIVA

Constitución de la vacuna.—Contiene por centímetro cúbico: 750 millones de estafilococos, 100 de estreptococos y 150 de cocos GRAM-negativos.

Estos gérmenes proceden de procesos inflamatorios y supurados de boca (periostitis, periodontitis, sinusitis maxilar, flemones de origen dentario, etc.).

Indicaciones.—En todos aquellos procesos supuratorios de boca, y sobre todo en los de origen dentario (flemones, abscesos, periodontitis, etc.).

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

VACUNA ANTIGRIPAL

Constitución de la vacuna.—Contiene por centímetro cúbico: 100 millones de neumococos y 50 de cada uno de los siguientes gérmenes: b. de PFEIFFER, estreptococo y m. catarralis.

Indicaciones.—Está indicada en la gripe, para evitar las complicaciones (neumonía, bronconeumonía, pleuresía, etc.), así como en el tratamiento de éstas. También se recomienda como preventiva.

Modo de empleo y dosis.—TRATAMIENTO PREVENTIVO.—La primera inyección será de 1 c. c. A los seis u ocho días se administrará la segunda (2 c. c.), pudiendo administrarse una tercera de 2 c. c. pasados otros ocho días, si los fenómenos reaccionales de las anteriores no han sido intensos, advirtiendo que si por susceptibilidad individual lo fueran, no dan lugar a consecuencias desagradables.

TRATAMIENTO CURATIVO (ADULTOS).—Se empezará inyectando *dos* o *tres décimas de centímetro cúbico.* A las veinticuatro horas, si la reacción febril ha sido intensa, se practica otra inyección de la misma cantidad, o se espera a que transcurran treinta y seis horas. De no haber sido la reacción muy intensa, se administra *medio centímetro cúbico* en la segunda inyección. A las veinticuatro horas de la segunda se inyecta *un centímetro cúbico,* y sucesivamente se aumentará *medio centímetro cúbico* en cada inyección, sirviéndonos de pauta para aumentar o repetir dosis, la reacción provocada. Se pueden administrar de una sola vez *cuatro centímetros cúbicos.*

VACUNA ACNE

Constitución de la vacuna.—Estafilococos aislados de los elementos del acné, en proporción de dos mil millones por centímetro cúbico.

Indicaciones.—Las formas pustulosas del acné.

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Duración del tratamiento por la vacuna.—Se administrarán de dieciocho a treinta inyecciones como mínimo.

Es preferible administrarla por vía intradérmica en dosis adecuadas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

VACUNA COLI

Constitución de la vacuna.—Bacilos coli de múltiples orígenes y en proporción de cien millones por centímetro cúbico.

Indicaciones—Los procesos supurados debidos al bacilo coli: cistitis, pielitis, fístulas intestinales, colecistitis, apendicitis, etc. También ha sido aconsejada en la infección puerperal, donde actuaría de un modo paraespecífico.

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Duración del tratamiento por la vacuna.—Se administrarán de quince a veinte inyecciones.

VACUNA ENTERORRENAL

Constitución de la vacuna.—Contiene por centímetro cúbico: 500 millones de estafilococos y 50 de cada uno de los siguientes gérmenes: colibacilo, enterococo, estreptococo y b. de FRIEDLÄNDER.

Indicaciones.—Colitis y las manifestaciones del síndrome enterorrenal de HEITZ-BOYER (pielitis, pielonefritis, cistitis, asociadas a signos colíticos, a veces muy atenuados). Además, en las apendicitis y colecistitis crónicas.

En todos estos procesos se ensayará la vacuna enterorrenal inyectable, sobre todo cuando dominen los síntomas urinarios sobre los intestinales.

En las cistitis, pielitis y pielonefritis se acompañará el tratamiento de instilaciones locales del inmunivirus enterorrenal líquido.

Modo de empleo.—(Véase pauta general, pág. 242.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO XII

VACUNOTERAPIA POR VIA BUCAL

ENTEROVACUNA TIFICA (T. A. B. C.)

Constituye una importante aplicación de los estudios sobre inmunidad local. No se trata en este caso de buscar una inmunidad por vía bucal simplemente, como se ha intentado en otros procesos, sino de poner los gérmenes tifoídicos en contacto con la pared intestinal, dado que ésta es la localización predilecta de dichos microorganismos. Los experimentos de laboratorio, por otra parte, han tenido en clínica confirmación evidente por lo que respecta a los bacilos de EBERTH paratíficos y disentéricos.

Ningún experimentador, ni ningún clínico, aun de los más fervientes defensores de la tifovacunación por vía bucal, afirma que haya superioridad de este método sobre el de las inyecciones subcutáneas en cuanto a eficacia, pero todos convienen en las ventajas de su comodidad, tanto por evitar las punturas como por no originar reacción general alguna.

Cada esférula contiene 20.000 millones de bacilos de EBERTH y 10.000 de cada uno de los restantes gérmenes que la constituyen (paratifus A y B y coli). En suma, 300.000 millones de microbios para una vacunación completa (1).

ADULTOS Y NIÑOS MAYORES DE SIETE AÑOS.—Durante tres días consecutivos, y en ayunas, ingerirán *una esférula de bilis* (color verde), y al cabo de una hora, *dos esférulas de vacuna* (color marrón). Después de transcurrida una hora de la segunda administración, pueden tomar alimento.

Es indispensable no masticar las esférulas.

NIÑOS MENORES DE SIETE AÑOS.—Se les administrará durante tres días consecutivos *una esférula de bilis*, y a la hora *una esférula*

---

(1) Nos referimos a la composición de la entero-vacuna tífica del Instituto Llorente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de vacuna, observando los detalles especificados antes. Es de advertir la dificultad con que se consigue en los niños las administraciones medicamentosas en esta forma, lo que hace recurrir muchas veces a la T. A. B. inyectable.

Indicaciones.—Debe emplearse sistemáticamente en las localidades donde las infecciones tíficas sean endémicas, tratándose de un procedimiento exento en absoluto de reacción alguna y perfectamente compatible con la vida habitual de las personas que se vacunan. Cuando más, origina una ligera acción laxante.

De las revacunaciones.—La duración de la inmunidad conferida por la vacuna T. A. B. inyectable se considera como de un año, aproximadamente. Por esto es de aconsejar también repetir anualmente la vacunación por la enterovacuna.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO XIII

DESCRIPCION DE LAS VACUNAS EN PARTICULAR

(CONCLUSIÓN.)

VACUNAS CONSTITUIDAS POR TOXINAS. — Vacuna antiescarlatinosa.— Vacuna antidiftérica.—Vacuna antitetánica.—Vacunaciones asociadas.—Vacunaciones recomendables de un modo sistemático.—Productos inmunizantes constituídos por extractos bacterianos.—Tuberculinas.

VACUNA ANTIESCARLATINOSA

Está constituída por la misma toxina que se emplea en la prueba de DICK, pero a mayor concentración.

Su indicación existe en los lugares donde la escarlatina ofrece un verdadero peligro por sus caracteres de malignidad, bien entendido que la inmunidad se obtiene al cabo de tres semanas, aproximadamente, después de la última inyección.

Se han aconsejado varias pautas de administración. El Instituto Llorente, inspirándose en la conveniencia de distanciar las inyecciones, y aunando la debida proporción de unidades con la facilidad que supone la reducción posible de inoculaciones, ha adoptado la práctica de tres inyecciones:

1.ª inyección	500 unidades (ampolla núm. 1).
Quince días de intervalo.	
2.ª inyección	5.000 unidades (ampolla núm. 2).
Quince días de intervalo.	
3.ª inyección	30.000 unidades (ampolla núm. 3) (1).

En los niños menores de dos años es aconsejable emplear la mitad de estas dosis.

La experiencia extranjera acredita la obtención de un elevado

---

*(1) La unidad representa la cantidad más pequeña de toxina que produce prueba de DICK positiva en un receptible.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tanto por ciento de inmunizaciones (90-95 por 100), estado que perdura año y medio, cuando menos.

Las reacciones se caracterizan por zonas de enrojecimiento, más o menos dolorosas, en el lugar de las inyecciones; quebrantamiento, alguna elevación febril y, en ocasiones, fugaces apariciones de zonas de exantema escarlatinoso.

Esta vacuna no crea sensibilidad para el suero, porque está constituída exclusivamente por toxina.

La inyección de toxina escarlatinosa produce inmunidad antitóxica en el sentido de hacer negativa la eritrorreacción dérmica de DICK; pero esto no sería un índice de inmunidad del mismo grado que en la difteria supone la reacción de SCHICK y sin negar que exista una mayor resistencia para la escarlatina por parte de los DICK-negativos, no es menos cierto que se han observado casos de escarlatina en estos sujetos.

Entre los vacunados han encontrado los DICK (1929) ausencia de casos de escarlatina. El número de observaciones asciende a 11.584 vacunados en Instituciones donde era epidémica la escarlatina. Por otra parte, los mismos autores han dado cuenta de 1.191 enfermeras inmunizadas antes de ingresar en los hospitales que no contrajeron la infección. También TOYADO, MORIWAKI, FUTAGI y HOSHIZAKI (1929-DAIREN, Manchuria) han publicado resultados alentadores. Obtuvieron una morbosidad de 6,25 por 100 en los no vacunados: 1,81 por 100 en los vacunados parcialmente y 1 por 100 en los vacunados de un modo completo.

Los efectos inmunizantes serían más marcados sobre la toxemia que sobre el número de infectados.

VACUNA ANTIDIFTERICA

(Anatoxina.)

La anatoxina diftérica es, hasta la fecha, el mejor remedio profiláctico para la difteria, por su innocuidad, sus rápidos efectos, en comparación con el método de las mezclas, y por no sensibilizar para el suero, puesto que está constituída solamente por toxina hecha atóxica por la acción del calor (37°) y del formaldehido.

La anatoxina se viene empleando profusamente desde 1924, no sólo en Europa, Norteamérica y Sudamérica, sino en Japón, Egipto, etcétera, habiendo encontrado el remedio de RAMON ambiente propicio para su experimentación y empleo.

Desde 1931, el esfuerzo de los dedicados a la profilaxis ha encontrado un firme punto de apoyo, pues en dicho año, y en el mes de junio, la Conferencia de Expertos reunida en Londres, presidida por MADSEN y bajo los auspicios del Comité de Higiene de la Sociedad

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de las Naciones, reconoció la anatoxina como un producto innocuo y eficaz.

La anatoxina negativa la reacción de SCHICK en el 95 por 100 de los casos, aproximadamente, después de tres inyecciones de 0,5, 1 y 1,5 c. c., con dieciocho a veintiún días de intervalo; observándose la negativación al cabo de diez o quince días de la inyección última. Esto se consigue con anatoxinas de 8 a 10 unidades floculantes.

En la actualidad se han mejorado las condiciones de la anatoxina. Las modificaciones introducidas en la preparación de los caldos por RAMÓN y BERTHELOT (caldo no fermentado con adición de glucosa y acetato sódico) proporcionan toxinas de alto poder floculante y, por tanto, anatoxinas de crecido potencial para la floculación (20, 25 y 30 y más unidades), y como la capacidad floculante marcha paralelamente con la potencia de inmunización, la anatoxina que ahora se prepara, más rica en unidades, inmuniza con mayor intensidad. De esta mayor riqueza en unidades se ha obtenido una ventaja en la práctica, no para disminuir la cantidad de anatoxina, sino para reducir el número de inyecciones. Esta idea se emitió primeramente en una publicación española (J. MEGÍAS y F. MORENO DE VEGA) en 1932 (1), como resultado de unos trabajos sobre la anatoxina purificada, según la técnica seguida por SCHMIDT, que el profesor MADSEN proporcionó a los autores del trabajo. Contenía dicha anatoxina 450 U. F. por c. c. y se trataba de comprobar los resultados publicados por JENSEN (*C. R. Soc. Biol.*, 1931) referentes a la vacunación antidiftérica por inyección única de anatoxina. Obtuvieron con la inyección única (225 a 450 U. F. por inyección) el 75 por 100 de negativaciones de la reacción de SCHICK. Las reacciones locales eran más vivas; las generales, poco más o menos, del mismo tipo que las producidas por la anatoxina bruta. Como el tanto por ciento de negativaciones no podía satisfacer, pero tampoco podía ponerse en duda que la mayor proporción de unidades floculantes reforzaba el poder inmunizante, propusieron entonces M. y M. V. el empleo de dosis moderadas de anatoxina concentrada (100 a 200 U. F.), repitiendo la inyección a los veintiún días. "Creemos—decían en el artículo de referencia—que será posible reducir a dos inyecciones el método de vacunación perseguido" (1). Se llevó a cabo una serie de vacunaciones practicando dos inyecciones de 112 unidades por término medio y los resultados confirmaron la suposición, pues en 28 vacunados se obtuvieron 28 r. de SCHICK negativas entre treinta y sesenta días después de la segunda inyección; advirtiendo que dicha reacción no se practicó antes de los mencionados plazos.

En 1933, o sea un año después, RAMON y DEBRÉ comunicaron a la Academia de Medicina de París que empleando dos inyecciones de 20 y 40 U. F. partiendo de una anatoxina de 20 U. F. por centímetro cúbico, lo que representa un total de 60 U. F., con tres semanas de intervalo, se obtenía el 99,5 por 100 de negativaciones de la reacción de SCHICK, recomendando administrar una inyección "de rappel" de 40 unidades, a los seis meses o un año de la vacunación, para reforzar la inmunidad.

Modificación de Glenny.—En 1930 se tuvo conocimiento de los excelentes resultados que se habían obtenido en la génesis de las antitoxinas diftérica y tetánica en los animales donantes, por adición a las toxinas de solución (del 0,3 al 0,5

---

(1) *Revista del Instituto Llorente*, noviembre 1932.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

por 100) de sulfato alumínico potásico ($Al_2K_2(SO_4)_4 + 24\,H_2O$). La modificación apuntada corresponde a GLENNY, del laboratorio de Burroughs Welcome (1).

GLENNY y sus colaboradores han buscado en la adición del aluminio la acción estimulante de los floculados sobre la producción antitóxica como se persigue con la tapioca (RAMON), la asociación a las vacunas microbianas (RAMON, ZOELLER), etcétera; pues el sulfato alumínico potásico al mezclarse con las toxinas origina un precipitado relativamente insoluble. El efecto perseguido se logra al decir de los trabajos de GLENNY, POPE, WADDINGTON y WALLACE (1926), GLENNY y WADDINGTON (1928) basados en sus experiencias sobre el conejo de indias respecto a la producción de antitoxina diftérica y en cuanto a la producción de antitoxina tetánica en el caballo (GLENNY, POPE, WADDINGTON y WALLACE (1925), RAMON y DESCOMBEY (1930).

PARK (W. H.), ensayó la modificación en los niños, y según expuso en el Primer Congreso Internacional de Microbiología (París, 1930), con buenos resultados aparentemente, y en consonancia con lo que O'BRIEN había también visto.

El procedimiento, según los trabajos de MEGÍAS y MORENO DE VEGA no tiene positivas ventajas, originando reacciones más vivas que la anatoxina pura.

Modificación de Löwenstein.—LÖWENSTEIN, fundándose en la inmunidad que confieren ciertas infecciones de acción dermotropa, ideó la administración del antígeno sobre la piel; vía ya ensayada por PETRUSCHKY para la aplicación de bacilos diftéricos muertos (1912) y para el empleo del DIPHKUTAN por BÖHME (1924), si bien éste recurrió a la efracción cutánea y no constituye su procedimiento un típico ejemplo de vía percutánea.

Persiguió asimismo LÖWENSTEIN perfeccionar la inmunización, completando el factor antitóxico con el antibacilar, y al efecto preparó la anatoxina sin privar de microbios al caldo de cultivo. El antígeno de LÖWENSTEIN es, pues, una anatoxina con bacilos, producto que concentra para permitir la absorción de una dosis eficiente de antígeno. Este produto, tras de una confirmación experimental en los cobayos, le llevó LÖWENSTEIN a la clínica en 1927.

La vacunación antidiftérica por el método de LÖWENSTEIN se lleva a cabo mediante fricciones de 2 a 3 c. c. del ungüento vacunante, que se practican previo lavado de la piel con agua caliente y jabón o éter, en los brazos, costados, pecho, espalda, etc. La fricción se hace a mano desnuda, ligeramente húmeda, y debe durar de dos a tres minutos. Cuando se nota que la mano se adhiere pegajosamente a la región, conviene introducir aquélla en agua para proseguir la maniobra. Al término de los tres minutos se deja secar el ungüento, y se previene a los familiares del niño de la necesidad de evitar el lavado de la parte friccionada y el baño durante cuarenta y ocho horas. Esta fricción se repite dos veces más, con un intervalo de quince días. En suma, se practican tres fricciones.

Hoy por hoy, empero, el procedimiento de LÖWENSTEIN no es el procedimiento ideal. El tanto por ciento de negativaciones de la reacción de SCHICK es en casi todas las estadísticas inferior al conseguido con la anatoxina inyectable y por instilaciones nasales.

Conducta a seguir en la práctica.—Es de recomendar, hasta que la experiencia no demuestre lo contrario, la administración de las

---

(1) GLENNY: "Insoluble precipitates in diphtheria and tetanus inmunization" (*The British Medical Journal*, 16 agosto 1930, núm. 3.632, pág. 244).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tres inyecciones clásicamente establecidas por RAMON. De no disponer de anatoxina de un alto poder floculante, es lo preferible, y, aun con todo, los franceses, al establecer al medio año la inyección de "rappel", apuntan una necesidad que será mejor cumplir, hoy por hoy, dentro de un plazo menor.

1.ª inyección.	1	c. c.
2.ª inyección.	1,5	»
3.ª inyección.	2	» (1)

Se practicarán con intervalos de ocho a veintiún días entre la 1.ª y la 2.ª, y de quince a dieciocho entre la 2.ª y la 3.ª Las inyecciones se harán por vía subcutánea o intramuscular, y con preferencia en la región escapular.

Si se interrumpe la vacunación, conviene empezar de nuevo.

La inmunidad máxima se logra a los quince días después de la última inyección, y persistirá muchos años o toda la vida; pero es de aconsejar inyectar anualmente 1 a 1,5 c. c. durante los años de mayor receptibilidad para la difteria.

No deben acortarse los períodos de descanso, pues redunda en perjuicio de la producción de antitoxina.

Modo de acción de la inmunidad creada por la anatoxina diftérica.—Según recientes trabajos de RAMON, DEBRÉ y SÉE (2), la antitoxina, generada por la inyección de anatoxina diftérica, anula la toxicidad bacilar e impide la producción de lesiones necróticas; y al lado de este poder directo, antitóxico, el antimicrobiano sería indirecto: los bacilos no encontrarían terreno adecuado para su cultivo y serían objeto de la acción de las defensas generales orgánicas.

Reacciones producidas por la anatoxina.—En el 10 por 100 de los individuos, a las veinticuatro a cuarenta y ocho horas se presenta enrojecimiento local, con edema en el lugar de la inyección, movimiento febril y malestar, fenómenos que duran uno o dos días. En los adultos y adolescentes son más ostensibles.

Es innegable que las reacciones se deben a un fenómeno de sensibilización para el bacilo. La anatoxina tetánica, por ejemplo, no las produce. Por esto, si se trata de un adolescente o de un adulto, no se hará la vacunación sin informarse de cómo ha de reaccionar, para lo que puede practicarse la reacción de ZOELLER (véase capítu-

---

(1) La anatoxina del Instituto Llorente contiene de 15 a 17 U. F. como mínimo; es decir, que la suma de las tres inyecciones representa, cuando menos, de 67 a 77 U. F., aproximadamente.

(2) *Revue d'Inmunologie*, 1935.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

lo XVI). Si se deduce de ésta que se trata de un sujeto hipersensibilizado, se le puede vacunar por rinovacunación.

Indicaciones.—Deben ser vacunados contra la difteria todos los niños al cumplir el año. Se vacunarán los adultos expuestos al contagio y receptibles, previa la prueba de ZOELLER.

Cuando se trata de un ambiente epidémico, puede administrarse la anatoxina (1) ; pero en los casos que no sea factible realizar el aislamiento y que por razones especiales sea de temer el contagio, se recomienda inyectar antitoxina (1.000 a 5.000 U. A.) ; sin embargo, esto no impide que desde el mismo día se empiece a aplicar la anatoxina, que se inyectará *inmediatamente antes del suero.*

Contraindicaciones.—Enfermedades agudas, infecciones de la piel, estados de gran desnutrición, etc. No constituyen contraindicación los ambientes contaminados de difteria.

Rinovacunación.—RAMON y ZOELLER han conseguido, instilando la anatoxina en la mucosa de la rinofaringe, no una mera inmunización local, sino un estado de inmunidad general, como lo atestigua la negativación de la reacción de SCHICK, en unión del incremento antitoxínico del suero sanguíneo.

El mecanismo del nuevo procedimiento es el mismo que el que interviene en la génesis de la inmunización oculta, puesto que al nivel de la rinofaringe y de la faringe oral es donde se descubre, harto frecuentemente, la existencia de los bacilos diftéricos; hallazgo del mismo modo positivo en la rinofaringe de los caballos con antitoxina natural en su sangre.

Estos trabajos, que han sido repetidos por LESNÉ, MARQUEZY, LEMAIRE y MONMIGNAT, fueron comprobados en el Instituto Llorente, empleando anatoxina sin concentrar, mediante instilaciones cotidianas (IV gotas en cada fosa nasal), durante dos períodos de ocho días, con un intervalo de ocho días también. Al cabo de una semana de la última instilación se investigó el comportamiento de la reacción de SCHICK. En el 90 por 100 de los casos, dicha reacción, al cabo de ese tiempo, se presentaba muy atenuada, pero no extinguida, e insistiendo con una tercera serie de aplicaciones, se conseguía el mismo tanto por ciento de inmunizaciones que con la anatoxina por inyección y en un plazo de cuarenta y ocho días (MEGÍAS y MORENO DE VEGA).

---

(1) En ciertas observaciones, algunas con el valor de una experiencia de laboratorio no se ha podido establecer la existencia de "fase negativa" con motivo de la vacunación anatoxínica (MEGÍAS y MORENO DE VEGA).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

VACUNA ANTITETANICA

RAMON y ZOELLER (1926) establecieron las condiciones de la inmunización activa contra el tétanos por medio de la toxina tetánica modificada por el formol y convertida así en anatoxina.

Recordemos los precedentes, a este respecto, representados por las observaciones de ANDERSON (1907) acerca de la atoxicidad de las toxinas diftérica y tetánica por la adición de formol; las de LÖWENSTEIN, EISLER y SILVERSTEIN (1921) sobre la atoxicidad de acción inmunizante de la toxina formolada, etc. (Véase el capítulo "Inmunoterapia activa".)

La anatoxina no crea una inmunidad tan rápida como el suero, pero lo hace duraderamente y tiene la propiedad de instaurar la aptitud para fabricar pronta e intensamente la antitoxina específica.

Modo de empleo.—Pauta:

1.ª inyección	1 c. c. (media ampolla).
Veinte a treinta días de intervalo.	
2.ª inyección	2 c. c. (una ampolla).
Quince días de intervalo.	
3.ª inyección	2 c. c. (una ampolla).

No se deben acortar los intervalos.

Indicaciones.—Está indicada en todas las personas expuestas a la infección tetánica (soldados, personal de laboratorios bacteriológicos, labradores, niños, deportistas, lidiadores, etc.).

Inmunidad.—Dura varios años, y se puede reforzar inyectando 1,5 a 2 c. c. cuando surja algún riesgo de infección tetánica.

El estado de inmunidad no se inicia hasta pasados algunos días después de la segunda inyección. Quiere decirse que, sin practicarse las tres inyecciones y haber transcurrido algún tiempo después de ellas, todo traumatismo de posible inoculación tetánica debe considerarse como recayente en un sujeto no vacunado.

En los heridos *no vacunados* se inyectará simultáneamente suero antitetánico (10 a 20 c. c.) o antitoxina (una ampolla) y 1 c. c. de anatoxina tetánica; pero no simultáneamente, sino haciendo preceder la anatoxina al suero (un cuarto de hora, por ejemplo) y practicando la inyección en distinto lugar. A los quince días se repetirá la inyección de anatoxina (2 c. c.), y al mes de esta última se insistirá con 2 c. c. del mismo producto. Esta técnica tiene por objeto evitar el tétanos postsérico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Reacciones.—No produce fenómenos reaccionales dignos de tenerse en cuenta.

Si las inyecciones se interrumpen por cualquier causa, se puede continuar la pauta sin necesidad de empezar nuevamente la serie, pero es recomendable esta última conducta.

VACUNAS ASOCIADAS

Las reacciones flogósicas que experimentaban los caballos en el lugar de la inyección de la toxina diftérica parecían despertar un mayor contenido antitóxico sanguíneo (RAMON). El mismo resultado coronaba la experiencia cuando se inyectaba anatoxina con ciertas sustancias asépticas (tapioca, cloruro cálcico, etc.), que provocaban fenómenos flogósicos locales. Por estos hechos, RAMON y ZOELLER (1926) concibieron la acción beneficiosa que podría obtenerse de asociar la anatoxina diftérica con ciertas suspensiones microbianas, como la vacuna tífica-paratífica, resultando que, en efecto, los individuos vacunados con tres inyecciones, y con arreglo a la pauta clásica, de una anatoxina de 10 U. F. por centímetro cúbico y vacuna T. A. B., se hacen Schick-negativos en el 100 por 100 de los casos (RAMON y DJOVAICHITCH, 1933).

En íntima relación con estos trabajos están los de RAMON acerca de la influencia de ciertas sustancias agregadas al antígeno en la producción de la inmunidad antitóxica (1).

Merced a los trabajos sobre este asunto (MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE, CROUZON, DOPTER, GIRAUD, etc.), las vacunaciones asociadas han tomado carta de naturaleza en Francia. Tendrían la ventaja de economizar pinchazos.

Asociación de las vacunas diftérica y tetánica.—RAMON recomienda inyectar, con tres semanas de intervalo, 2 c. c. de una mezcla a partes iguales de ambas anatoxinas.

Asociación de las vacunas diftérica y antitífica (T. A. B.). Se aplicarán tres inyecciones, con tres semanas de intervalo, de 2 c. c. de una mezcla de anatoxina y vacuna T. A. B. a partes iguales.

Asociación de las vacunas tetánica y antitífica (T. A. B.). Se aplicarán tres inyecciones, con tres semanas de intervalo, de 2 c. c.

---

(1) Véase *Revista del Instituto Llorente*, junio 1934. núm. 42. pág. 54.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de una mezcla extemporánea de anatoxina tetánica y vacuna T. A. B. a partes iguales.

Asociación de las vacunas diftérica, tetánica y antitífica (T. A. B.).

1.ª inyección . . .	2 c. c. de una mezcla de 1 c. c. de anatoxina tetánica, 1 c. c. de anatoxina diftérica y 0,5 c. c. de vacuna T. A. B.
2.ª inyección . . .	3 c. c. de la misma mezcla.
3.ª inyección . . .	3 c. c. de la misma mezcla.

Se practicarán, con intervalos de tres semanas, subcutáneamente.

RAMON recomienda en todas estas vacunaciones, así en las asociadas como en las no asociadas, una inyección de "rappel" al cabo de un año o con motivo de una epidemia.

Reacciones operadas con motivo de las vacunaciones asociadas.—Según RAMON, las reacciones que se operan son sensiblemente iguales a las que separadamente pueden producir las vacunas correspondientes. Nuestra opinión no está de acuerdo con esto. En la experiencia que tenemos, las vacunas asociadas producen, en general, reacciones generales y locales más frecuentes y de alguna mayor intensidad que las vacunas separadamente aplicadas.

Inmunidad.—Aparece al término de los mismos plazos que cada vacuna componente exige.

VACUNACIONES RECOMENDABLES DE UN MODO SISTEMATICO (1)

Vacuna B. C. G.—Se practicará por vía bucal durante los diez primeros días de la vida. Las revacunaciones se harán al cumplir el vacunado uno, tres, siete y quince años.

Vacuna antivariólica.—Se someterán a su acción los niños antes del tercer mes.

Las revacunaciones se harán cada cuatro años para evitar reacciones intensas. De un modo obligado se revacunará a los once y veintiún años, y siempre que haya epidemia.

Vacuna antidiftérica.—La edad más adecuada es al cumplir el año. Las revacunaciones, durante los años de mayor receptibilidad para la difteria, se llevarán a cabo mediante una inyección anual de 1 a 1,5 c. c.

Vacuna antitífica (T. A. B.).—Se administrará a los cinco o diez años, revacunando, anualmente, por medio de una inyección.

---

(1) De no existir contraindicaciones, que sólo pueden establecer los médicos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

TUBERCULINA

El tratamiento por la tuberculina persigue aumentar la capacidad destructora del organismo para los productos bacilares, o sea prevenir los peligros de la alergia: las recaídas. Esto suscita una mayor reacción conjuntiva cicatricial. Ha sido y es muy discutida la tuberculinoterapia. No es, en realidad, un procedimiento terapéutico de valor universal, sino un coadyuvante para ser manejado con exquisita prudencia y en determinados casos. Las indicaciones de uso no es posible exponerlas brevemente.

Domina en este tratamiento el criterio de empezar con dosis debilísimas o empleando las preparaciones más inocentes. Ha gozado de gran predicamento la tuberculina de BERANECK, constituída por un extracto de cuerpos bacilares, obtenidos mediante una solución al 1 por 100 de ácido ortofosfórico. Además, requiere la preparación de esta tuberculina la ausencia de peptona y albumosas del medio de cultivo de los bacilos.

Las tuberculinas de KOCH, a saber: *TOA* (cultivo líquido, filtrado); *A-T* (caldo del cultivo y extracto por el vapor a 100° de cuerpos bacilares); *T. R.* (bacilos triturados de los que se eliminan las sustancias hidrosolubles); *E. B.* (bacilos triturados) son, en general, productos cuya administración se ve seguida de mayor ímpetu reaccional. La elección de cada preparado obedece al período de la enfermedad y al estado del enfermo. Se emplean empezando por dosis de una *centésima de cienmiligramo*, cantidad que se va aumentando progresivamente según pautas variables. De éstas, las más usadas, son las de VON RUCK y BANDELIER.

Han surgido numerosas modificaciones de estos preparados; algunos basados en tan sugestivas concepciones como las que han dado origen a los partígenos de DEYCKE-MUCH. Muy recientemente, en Francia, se ha empezado a ensayar un extracto metílico de bacilos (BOQUET y NEGRE).

La tuberculinoterapia sólo puede tratarse *in extenso* para ilustrar debidamente acerca de su empleo. Además, constituye un procedimiento de especialización. Por consiguiente, en este lugar no es posible indicar una norma de conducta.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO XIV

ANTIVIRUSTERAPIA

LOS INMUNIVIRUS. — Constitución, efectos y formas de los inmunivirus.— Modo de empleo.—Antivirus (inmunivirus) estafilocócico, estreptocócico, antipuógeno (líquido y en pomada), antipuógeno concentrado, oftalmoinmunivirus, rinoinmunivirus, otoinmunivirus, inmunivirus enterorrenal y genitourinario.

Los inmunivirus representan en la terapéutica inmunológica un método sencillo e innocuo, que, asociado a las vacunas empleadas hasta la fecha y completando alguna de sus acciones, nos permite tratar gran número de infecciones localizadas.

Constitución de los inmunivirus.—Cuando ciertos gérmenes se cultivan en caldo, al cabo de algún tiempo quedan en libertad los virus modificados y en condiciones de saturar la apetencia de las células receptoras, haciéndolas *refractarias*, es decir, *vacunándolas*.

Estas sustancias, producidas en los cultivos líquidos de algún tiempo, y a las que denomina BESREDKA *antivirus*, son las que constituyen los Inmunivirus Llorente.

Efectos de los inmunivirus.—Se manifiestan por disminución del dolor y de la tumefacción desde el principio del tratamiento y por abreviación de los procesos correspondientes.

Formas de inmunivirus. — Estas preparaciones se ofrecen en forma líquida a la concentración adecuada para el uso, a excepción del inmunivirus antipuógeno, que, además de esta forma, le presentamos *concentrado*, para preparar grandes cantidades del producto en ciertas intervenciones, y en *pomada*, destinado a determinadas aplicaciones dérmicas.

Modo de empleo.—Según el proceso a tratar, se emplearán los inmunivirus mediante uno de estos medios:

COMPRESAS.—Se aplica una compresa de dimensiones algo su-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

periores a las de la región, empapada en inmunivirus, con los detalles de un apósito corriente. Esta aplicación se repite cada doce o veinticuatro horas. Así se tratan los forúnculos, ántrax, lesiones de piel (sicosis e impétigo), heridas supuradas superficiales, etc.

MECHAS.—De este modo se hará llegar el inmunivirus a las heridas operatorias supuradas, mastoiditis operadas, abscesos (previa dilatación), osteomielitis, etc. Se renovarán cada veinticuatro horas.

INSTILACIONES.—Se recurrirá a ellas en las otitis, fístulas, etc.

INYECCIONES.—Se inyecta el inmunivirus por el cráter de los forúnculos, mediante jeringa sin aguja, previa evacuación del pus; en los abscesos abiertos, en la pleuresía supurada, artritis abiertas, etc. Las cantidades que se inyectarán dependen de la cavidad supuratoria, desde alrededor de 1 c. c. (forúnculos pequeños) hasta 50 ó 60 c. c., como en las pleuresías.

También se recurre a la inyección intradérmica, circundante, en zonas de linfangitis, erisipela y algunos forúnculos cerrados, practicando algunas picaduras intradérmicamente alrededor de la lesión y administrando por cada una de 0,5 a 1 c. c. de inmunivirus.

TAPONAMIENTO. — En la infección puerperal se hará taponamiento intrauterino y vaginal con gasa impregnada en el inmunivirus correspondiente.

ANTIVIRUS EN POMADA.—Extiéndase sobre una compresa una capa espesa de inmunivirus en pomada, y aplíquese directamente sobre la región infectada. Háganse estas aplicaciones dos veces por día.

Notas complementarias respecto a inmunivirusterapia. — 1.ª Al tratamiento local por los inmunivirus debe asociarse, en los casos resistentes, la vacunoterapia específica correspondiente, mediante inyecciones subcutáneas; es decir, que a la vacunoterapia local se debe asociar la vacunoterapia general, especialmente en los casos de gran intensidad.

2.ª En los casos rebeldes puede recurrirse también a la autoinmunivirusterapia.

3.ª Una vez abiertas las ampollas de inmunivirus, no debe utilizarse su contenido de un día para otro.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Indicaciones y modo de empleo de los inmunivirus en particular:

ANTIVIRUS ESTAFILOCOCICO (LIQUIDO)

(Inmunivirus estafilocócico.)

Indicaciones.—Técnica de aplicación.

FORÚNCULOS Y ÁNTRAX (1).—Compresas con inmunivirus cada doce o veinticuatro horas, si la piel está intacta. Se aconseja también inyectar algunos centímetros intradérmicamente, en inyecciones circundantes.

Cuando el forúnculo se abre, se inyectará inmunivirus por el cráter, con jeringuilla sin aguja. Aplíquense después compresas con inmunivirus. Repítase esta cura cada veinticuatro horas, cuando menos.

ABSCESOS ESTAFILOCÓCICOS.—Incindido el absceso y evacuado el pus, aplíquese el inmunivirus estafilocócico mediante una mecha, previa inyección, por la herida operatoria, de algunos centímetros de inmunivirus.

OSTEOMIELITIS.—Se empleará mediante mechas e inyectándole por la herida operatoria o el trayecto fistuloso. Es indispensable la previa extracción de los secuestros óseos.

IMPÉTIGO (2).—Compresas. Es necesario cortar el pelo cuando el impétigo recae en el cuero cabelludo.

SICOSIS (2).—Córtese el pelo y aplíquense compresas con inmunivirus.

ORZUELOS Y BLEFARITIS (2).—Empléese en compresas.

Todas las aplicaciones se repetirán cada veinticuatro horas, cuando menos.

Se asociará al empleo de este inmunivirus la vacuna estafilocócica si el proceso no cede.

---

(1) Conviene asociar el antivirus antipuógeno en pomada.
(2) Es preferible el inmunivirus antipuógeno en pomada.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ANTIVIRUS ESTREPTOCOCICO (LIQUIDO)

(Inmunivirus estreptocócico.)

Indicaciones.—Técnica de aplicación.

INFECCIÓN PUERPERAL (1).—Taponamiento intrauterino y vaginal con tira de gasa impregnada de inmunivirus estreptocócico, que se renovará cada veinticuatro horas durante cuatro o cinco días.

Se ha aconsejado aplicarle sistemáticamente a continuación de todo parto laborioso—aplicación de fórceps, extracción placentaria, etcétera—(LEVY-SOLAL, SIMARD, RAVINA).

PLEURESÍAS Y ARTRITIS SUPURADAS.—Inyección intraserosa de 40 a 60 c. c. cada veinticuatro horas.

ABSCESOS ESTREPTOCÓCICOS.—Empléese como se dijo respecto a los abscesos estafilocócicos en el inmunivirus correspondiente.

ERISIPELA (2).—Aplíquese en inyecciones intradérmicas circundantes cada veinticuatro horas, y mediante compresas, que se renovarán cada doce horas.

Todas las aplicaciones se repetirán cada veinticuatro horas, cuando menos.

En la infección puerperal, pleuresías estreptocócicas y erisipela, se asociará en el período agudo el suero antiestreptocócico a grandes dosis.

ANTIVIRUS ANTIPUOGENO (LIQUIDO)

(Antivirus de estafilococos, estreptococos, enterococos y colibacilos.)

Indicaciones.—Técnica de aplicación.

ABSCESOS Y FLEMONES.—Evacuado el pus, aplíquese mediante una mecha, previa inyección por la herida operatoria de algunos centímetros del inmunivirus.

---

(1) Es preferible en este proceso emplear el inmunivirus génito-urinario (véase página 277.

(2) En lugar de las compresas con antivirus es preferible emplear el inmunivirus antipuógeno en pomada.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

HERIDAS SUPURADAS (1).—En apósitos, instilaciones o mechas, según los casos.

PLEURESÍA SUPURADA.—Inyecciones intraserosas de 40 a 60 centímetros cúbicos cada veinticuatro horas.

TRAYECTOS FISTULOSOS, OSTEOMIELITIS E INFECCIONES ASOCIADAS A LAS TUBERCULOSIS QUIRÚRGICAS.—Instilaciones y mechas.

QUEMADURAS INFECTADAS (1).—Se empleará en apósitos.

ULCERAS VARICOSAS (1).—Se empleará en apósitos.

MASTITIS.—Compresas y mechas.

Todas las aplicaciones se repetirán cada veinticuatro horas, cuando menos.

Se asociará al inmunovirus la vacuna antipuógena, si precisa.

POMAVIRUS (POMADA DE ANTIVIRUS ANTIPUÓGENO)

(Antivirus de estafilococos, estreptococos, enterococos y colibacilos.)

Indicaciones.—Técnica de aplicación.

ANTRAX, FORÚNCULOS, ERISIPELA, SICOSIS DE LA BARBA, ORZUELOS, BLEFARITIS, HERIDAS, ÚLCERAS VARICOSAS.—Extiéndase sobre una compresa esterilizada una capa espesa de pomada de antivirus antipuógeno, y aplíquese directamente sobre la región infectada.

MASTITIS.—Como preventivo, frotación del pezón durante las últimas semanas del embarazo. Como curativo, es preferible el antivirus en compresas (véase anteriormente).

Las aplicaciones se harán una o dos veces al día.

Se asociará al empleo de esta pomada las vacunas antipuógena, antiestafilocócica o antiestreptocócica, según los casos, si precisan.

INMUNIVIRUS ANTIPUOGENO CONCENTRADO

(Para vacunación operatoria.)

Esta preparación está constituída por antivirus antipuógeno, concentrado para incorporarle a cierta cantidad de agua esterilizada y disponer así de un volumen considerable, como requieren ciertas operaciones y curas de cirugía.

---

(1) Empléese en estos casos preferentemente el inmunivirus en pomada.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Modo de empleo.—Una ampolla de inmunivirus antipuógeno se ha de incorporar a 100 c. c. de agua esterilizada, y siempre que las manipulaciones de incorporación no ofrezcan suficientes garantías de asepsia, se someterá la mezcla a la ebullición e incluso a la esterilización al autoclave (110°).

Tiene todas las indicaciones del inmunivirus antipuógeno sin concentrar, pero sus aplicaciones genuinas son los procesos infectivos que requieren grandes cantidades de inmunivirus, así como la vacunación operatoria.

Indicaciones.—Técnica de aplicación.

OPERACIONES GINECOLÓGICAS. INTERVENCIONES POR VÍA VAGINAL.—Durante ocho días antes, taponamientos vaginales con gasa empapada en inmunivirus. Además, durante la operación, compresas con antivirus, que tienen también poder hemostático.

PERINEORRAFIAS. —Compresas durante y después de la operación.

OPERACIONES EN EL APARATO DIGESTIVO (GASTROENTEROSTOMÍAS, GASTRECTOMÍAS, COLECISTECTOMÍAS, ETC.), OPERACIONES GINECOLÓGICAS POR VÍA ABDOMINAL Y OPERACIONES URINARIAS.—Grandes compresas con inmunivirus desde los bordes de la herida hasta el fondo del campo; instilación de 15 a 20 c. c. a nivel de los pilares del diafragma, y embadurnamiento durante la operación de todas las superficies peritoneales de la región; suturas, muñones de ligaduras vasculares, bordes operatorios, etc. (técnica de PAUCHET, MORNARD y BÉCART).

HERIDAS ANFRACTUOSAS Y, EN GENERAL, FOCOS SÉPTICOS QUIRÚRGICOS QUE EXIJAN GRANDES CANTIDADES DE INMUNIVIRUS.—Irrigación, mechas, compresas, etc.

Conviene asociar la vacuna antipuógena.

RINOINMUNIVIRUS

(Antivirus para la vacunoterapia local de las infecciones nasales y sinusales, preparado con estafilococos, estreptococos, Friedländer, neumococos, catarralis, enterococos y colibacilos.)

Este inmunivirus, como los demás destinados a procesos infectivos regionales, se basa en la utilidad de acercarse lo más posible a la acción específica.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Indicaciones.—Técnica de aplicación.

FORUNCULOSIS Y FOLICULITIS NASALES (1).—Mechas o taponamiento laxo con gasa empapada en inmunivirus.

RINITIS SUPURADAS, AGUDAS Y CRÓNICAS.—Mechas o taponamiento laxo con gasa empapada en inmunivirus (1).

SINUSITIS SUPURADAS, AGUDAS Y CRONICAS.—Aplicaciones dos veces al día, durante quince a treinta minutos, de mechas empapadas con inmunivirus (2).

ANGINAS Y FARINGITIS.—Pulverizaciones, toques o gargarismos, dos o tres veces al día.

LARINGITIS AGUDAS Y CRÓNICAS.—Antivirusterapia de las fosas nasales y vaporizaciones laríngeas.

Conviene asociar en algunos de estos procesos la vacuna antipuógena inyectable.

OTOINMUNIVIRUS

(Antivirus para la vacunoterapia local de las infecciones del oído, preparado con estafilococos, estreptococos, neumococos, catarralis y Friedländer.)

Indicaciones.—Técnica de aplicación.

FORÚNCULOS Y FOLICULITIS DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO (3).—Instilación, varias veces al día, de 1 a 2 c. c., o aplicación de mechas empapadas en otoinmunivirus.

OTITIS SUPURADAS AGUDAS Y CRÓNICAS.—Instilación y después mecha empapada en otoinmunivirus.

MASTOIDITIS OPERADAS.—Instilaciones y mechas.

Conviene asociar en algunos de estos procesos la vacuna antipuógena inyectable.

---

(1) Se puede emplear, con buen éxito también, el inmunivirus estafilocócico y el inmunivirus antipuógeno (estafilo-estreptocócico) en pomada.

(2) Es conveniente también pulverizar o dar toques en la faringe nasal y oral.

(3) Da también excelentes resultados el inmunivirus estafilocócico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

INMUNIVIRUS ENTERORRENAL (LIQUIDO)

(Antivirus de colibacilos, enterococos, estafilococos, estreptococos y bacilos de Friedländer.)

Muchas veces las inflamaciones de las vías urinarias (pielitis, pielonefritis, cistitis) no están mantenidas por la emigración microbiana del intestino, sino que existen lesiones genuinas de aquellas regiones, que es preciso tratar actuando localmente sobre ellas. En estos casos es donde el inmunivirus enterorrenal en instilaciones se muestra especialmente útil.

Indicaciones.—Modo de empleo.

CISTITIS.—Instilación de 10 a 20 c. c., previo lavado, si hay gran purulencia, reteniendo el inmunivirus el mayor tiempo posible. Prosígase el tratamiento durante algún tiempo después de la cesación de los signos clínicos.

PIELITIS Y PIELONEFRITIS.—Instilaciones por cateterismo ureteral, de 5 a 15 c. c. de inmunivirus, cada veinticuatro o cuarenta y ocho horas.

RECTITIS.—Instilación de 15 a 20 c. c., que se retendrán el mayor tiempo posible.

Se asociará la vacuna enterorrenal inyectable.

NOTA.—En las infecciones urinarias del tipo de las mencionadas es útil una medicación ácida; por ejemplo, el cloruro cálcico a grandes dosis (hasta seis gramos por día.)

INMUNIVIRUS GENITOURINARIO

(Antivirus de estreptococos, estafilococos, gonococos, colibacilos, enterococos y bacilos de Friedländer.)

Vacunoterapia local de las complicaciones neiserianas y de la infección puerperal.

PIELITIS Y PIELONEFRITIS.—Instilación en la pelvis renal, previa evacuación cuando hay retención, de 5 a 15 c. c. de antivirus, una o dos veces por semana. Cuando coexiste cistitis se instilará el inmunivirus en la vejiga todos los días o cada dos días.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CISTITIS.—Si la orina es muy purulenta, se hará primeramente un lavado con agua hervida o solución salina, introduciendo después de 30 a 40 c. c. de inmunivirus, que se retendrán el mayor tiempo posible.

URETRITIS CRÓNICA.—Instilación en la uretra, previo lavado, de algunos centímetros cúbicos de inmunivirus, comprimiendo después el orificio uretral durante quince minutos, para prolongar el contacto del producto con la mucosa.

METRITIS AGUDA (1).—Lavado vaginal con inmunivirus líquido. Si se acompaña de salpingitis, inyección de 2 a 3 c. c. en la cavidad uterina, previa dilatación del cuello.

METRITIS CRÓNICA.—Instilaciones en la cavidad uterina.

METRITIS CRÓNICA CON ULCERACIÓN DEL CUELLO.—Taponamiento vaginal laxo.

INFECCIONES SECUNDARIAS DEL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO. Taponamiento laxo con gasa empapada en inmunivirus.

VULVOVAGINITIS.—Previo lavado, taponamiento laxo con gasa empapada en inmunivirus, y compresas con el mismo producto en la vulva, renovadas una o dos veces al día.

INFECCIÓN PUERPERAL (VULVOVAGINITIS, ENDOMETRITIS, METRITIS, FORMAS SEPTICÉMICAS, ETC.).—Preferible al inmunivirus estreptocócico puro, por la multiplicidad de gérmenes que pueden ser agentes del proceso y para mejorar las condiciones locales de las asociaciones. Preventivamente, LEVY-SOLAL, SIMARD y RAVINA aconsejan emplear la antivirusterapia a continuación de todo parto laborioso (aplicación de fórceps, versión por maniobras internas, extracción manual de placenta, etc.). Se empleará practicando un taponamiento laxo de matriz y vagina con gasa empapada en inmunivirus. Esto exige alrededor de 200 c. c. de inmunivirus. Se renovará el taponamiento cada veinticuatro horas.

Curativamente, ANDERODIAS emplea la antivirusterapia en todas las formas de infección (vulvovaginitis endometrítica e incluso septicémica), mediante taponamientos úterovaginales, o simplemente vaginales en las formas localizadas a la región vulvovaginal.

---

(1) Para el tratamiento por los inmunivirus sobre el sistema vagino-cérvico-uterino se recomienda, primeramente, el lavado de la vagina con suero salino estéril y a continuación aplicar un taponamiento laxo de inmunivirus durante veinticuatro horas; instilando, después, como 2 c. c. en la cavidad uterina (muy lentamente) e introduciendo a continuación una mecha con dicho inmunivirus. Estas instilaciones se practicarán con preferencia, haciéndolas seguir siempre del taponamiento correspondiente de vagina con el producto vacunante en cuestión. Recomiendan algunos autores, cuando la infección afecta al parénquima del cuello o cuerpo uterinos o a los ligamentos anchos, inyectar el inmunivirus intramucosa o intramuscularmente por medio de varias picaduras.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En los procesos de carácter crónico conviene asociar la vacuna inyectable para complicaciones genitourinarias. En los de tipo agudo, la sueroterapia correspondiente.

APENDICE A LA TERAPEUTICA INMUNOLOGICA

BACTERIOTERAPIA

Se acostumbra considerar dentro de la bacterioterapia las vacunas microbianas; sin embargo, con arreglo a la nomenclatura terapéutica, la bacterioterapia sólo comprende el estudio de los remedios contra ciertos microbios, constituídos por especies microbianas antagónicas, que obran atacando directamente a los primeros.

De esta terapéutica ha quedado en la práctica el tratamiento por los gérmenes lácticos.

NEOLACTOL

(Fermentos lácticos seleccionados.)

Indicaciones.—Los gérmenes lácticos se oponen a la putrefacción de los albuminoides, siendo antagonistas del colibacilo. Así se deducía de los trabajos de BELENOWSKY y de METCHNIKOFF. Además, las experiencias de COHENDY denotaban disminución de las putrefacciones intestinales bajo la acción de estos fermentos.

Teniendo en cuenta estos datos, el *Neolactol* tendrá estas indicaciones: enteritis, gastroenteritis, insuficiencia hepática, arterioesclerosis, ciertas dermatosis, etc.

Dosis.—Tres o cuatro comprimidos media hora antes del desayuno y otra dosis igual y con el mismo intervalo en cada una de las comidas.

Tómense disueltos en una corta cantidad de agua azucarada, agitando la mezcla y procurando ingerir el sedimento, que es el que contiene la parte activa. No deben disolverse en líquido caliente, que haría ineficaz el medicamento.

Para los niños, mitad o tercera parte de la dosis, según la edad.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO XV

PROTEINOTERAPIA

PROTEINOTERAPIA.—Los remedios proteinoterápicos.—Su técnica de aplicación (proteínas microbianas; piroterapia; extractos microbianos y sus derivados; sangre y sueros; proteínas; productos del desdoblamiento de las proteínas; fermentos y extractos de tejidos; otros agentes de acción ergotrópica).—Efectos de los remedios empleados en la inmunoterapia no específica.—Teorías sobre el modo de obrar la proteinoterapia.—Indicaciones de la proteinoterapia.

La proteinoterapia es la parte de la terapéutica que trata de los remedios que obran suscitando una reacción inespecífica contra los procesos morbosos.

Como esta reacción puede provocarse por medios diversos (heterovacunas, proteínas bacterianas y sus productos de disgregación, proteínas no microbianas, metales coloidales, numerosos cuerpos químicos no proteicos e incluso factores físicos), se ha considerado impropia la denominación de *proteinoterapia*, y se han propuesto otras, como *coloidoterapia, heterovacunoterapia, terapéutica por el choque* y *ergotropia* (GÖER), denominación esta última que tiene mayores visos de justeza, porque lleva implícita la influencia sobre la vitalidad orgánica total que actúa frente al factor etiológico; sin embargo, además de tener el término, ya clásico, de *proteinoterapia* la ventaja de estar sancionado por el uso, es el que representa, en definitiva, el mecanismo íntimo de esta terapéutica, pues aun los agentes químicos o físicos no proteicos de la terapéutica inespecífica, producen absorción de proteínas del individuo tratado, que obran como heteroproteínas (LUITHLEN-ZSCHIESCHE).

En el proceso morboso se puede actuar sobre el agente etiológico (germen, toxina, etc.) o sobre el terreno que ataca. Este último mecanismo de acción sería el riguroso ideal de la proteinoterapia.

A primera vista se percibe ya lo ingente del campo de la terapéutica por el estímulo no específico y la complejidad de su estudio. No

Instituto San Isidro de Madrid 2009

solamente los medios citados bajo la denominación de *físicos* (electricidad, radiaciones, masaje, etc.) de la ciencia moderna, sino aquellos procedimientos antiquísimos, como la rubefacción, la sangría y el termocauterio, y en desuso, como el sedal, pasando por el absceso de fijación de FOCHIER y la hiperemia pasiva de BIER, entrañan una movilización proteica de abolengo ergotrópico.

Ya WRIGHT admitió la inmunización *colateral,* además de la *directa* (resistencia inespecífica determinada por la vacuna neumocócica), y en época muy anterior a la concepción moderna de la proteinoterapia se encuentran hechos de este linaje, tales como los resultados de RUMPF en la tifoidea con la vacuna piociánica; el empleo de las nucleínas en el lupus por HORBACZEWSKI; los estudios de KÜHNE sobre los productos de desintegración proteica de la tuberculina, cuyos elementos no específicos de anatomización química serían los responsables del fenómeno reaccional (HUEPPE y SCHOLL); el absceso de fijación de FOCHIER en las infecciones puerperales; la autosueroterapia de GILBERT (1894) en la pleuresía por medio de la inyección subcutánea del líquido obtenido por paracentesis; los metales coloidales preconizados por CREDÉ; el suero de DEUTSCHMANN, obtenido de caballos inyectados con levadura, para ciertos procesos oftálmicos; la sueroterapia normal como productora de reacciones orgánicas caracterizadas (PIRQUET), etc. Pero la sistematización, por así decirlo, de la proteinoterapia, parece nacer de la vacunoterapia de las infecciones tíficas, en las que los buenos efectos de las vacunas específicas se pudieron reproducir inespecíficamente con bacilos coli (KRAUSS, 1924). RENAUD (1911) había obtenido también buenos éxitos heterovacunoterápicos con vacuna tífica en infecciones localizadas diversas.

De la heterovacunoterapia se pasó a emplear productos proteicos de desintegración bacteriana, sustancias proteicas no bacterianas y, en general, sustancias y agentes capaces de originar el choque, y se ensayaron las inyecciones de leche (SCHMIDT y SAXL), de albumosas (LÜDKE), de solución salina hipertónica (MITLÄNDER), de agua destilada y de sueros heterólogos; se resucitaron los abscesos de fijación, y se dió apellido a una terapéutica empleada de antemano bajo otras concepciones científicas (ácido nucleínico y nucleinatos, fermentos, lipoides, metales coloidales, etc.), llegando a caer en ese extremo entusiástico de todas las nuevas orientaciones, y que en este caso culminó en las aportaciones de BINGEL con el suero antidiftérico.

En toda la contribución proteinoterápica dominaban dos condiciones fundamentales para el éxito: mayor eficacia de los agentes ca-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

paces de más violento choque (escalofrío, fiebre, leucocitosis) y necesidad de una actuación temprana.

Los remedios proteinoterápicos: su técnica de aplicación.— PROTEÍNAS MICROBIANAS. — Se emplearon en un principio, sobre todo en las infecciones tíficas, recurriendo a la vía venosa para reproducir inespecíficamente el choque, que se consideraba de estirpe anafiláctica en la vacunoterapia intravenosa y que esta terapéutica inespecífica desmentía. Se emplearon colibacilos, estafilococos, bacilos disentéricos, bacilos piociánicos, neumococos, PPEIFFER, vibrión colérico, meningococos, gonococos, estreptococos, etc. De las infecciones tíficas se hizo extensivo el procedimiento a otras infecciones (septicemias, erisipela, oftalmía gonocócica, infecciones puerperales, etc.).

La vía venosa es la de elección, procediendo con gran cautela.

La vacuna tífica se ha empleado a la dosis inicial de 20 millones, y cuando más, de 40 ó 50. Produce escalofrío, hipertermia y cefalalgia.

La vacuna colibacilar es de efectos reaccionales más marcados, especialmente la cefalalgia. No se empleará intravenosamente a más de 15 a 20 millones en la primera inyección.

Análogamente a la tífica y colibacilar, obra la disentérica.

Las vacunas de estreptococos, estafilococos o neumococos son menos violentas en su acción; pueden emplearse en dosis iniciales de 50 a 100 millones.

A las de meningococos y gonococos se les asigna dosificación análoga a estas últimas; producen hipertermia y escalofrío muy ostensible.

A este grupo de sustancias ergotrópicas pertenece la asociación de estafilococo y bacilo prodigioso (DÖLLKEN) que constituye la vaci-neurina.

PUOTERAPIA.—Se ha empleado con el pus de las heridas (autopuoterapia) u obtenido asépticamente (trementina), especialmente en veterinaria, con resultados muy inconstantes.

EXTRACTOS MICROBIANOS Y SUS DERIVADOS.—A este grupo pertenecen la tuberculina (una centésima de miligramo), la *tífina* de GRÖER y autolizados de distintos gérmenes.

SANGRE Y SUEROS.—La transfusión fué empleada en el sentido de provocar la reacción, que actualmente se evita buscando sólo la sustitución celular. La autohemoterapia se practica por vía muscular o subcutánea a la dosis de 10 a 15 c. c., dos veces por semana.

La autosueroterapia y heterosueroterapia con suero normal se han empleado en inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

en cantidades muy variables: 250 c. c. por vía intravenosa, en el carbunco; 0,5 a 1 c. c. periódicamente, como desensibilizante, en diversos procesos de naturaleza anafiláctica (urticaria de repetición, asma de heno, jaqueca, etc.).

Se han empleado también sueros antitóxicos y antimicrobianos (neumonía, bronconeumonía, septicemias, etc.), exudados de vejigatorio, líquido de paracentesis, suero de DEUTSCHMANN y antituberculoso, etc.

En la terapéutica por sueros es muy necesario tantear bien la sensibilidad del sujeto e indagar si ha sido inyectado el enfermo con dichos productos en época anterior, y si el paciente es un atópico, antes de decidirse a emplear la vía venosa.

PROTEÍNAS.—La más empleada ha sido la leche, por su débil toxicidad, especialmente la de vaca. Su técnica de aplicación es muy simple: inyección intramuscular de 5 a 10 c. c. de leche recientemente hervida. Produce escalofrío, hipertermia y leucocitosis. Tiene propiedades antihemorrágicas. Se ha invocado su microbismo como generador de los fenómenos reaccionales, bien en el sentido de la persistencia de vitalidad, bien por los cadáveres microbianos. Parece poco apta para sensibilizar, y ocasiona fenómenos desagradables.

La caseína se emplea a la dosis de 0,5 a 1 c. c. de una solución al 5 por 100, por vía venosa. Produce fiebre moderada, escalofrio y cefalea.

PRODUCTOS DEL DESDOBLAMIENTO DE LAS PROTEÍNAS. — Las proteosas (albumosas) se administran intravenosamente a la dosis de 0,5 a 2 c. c. de una solución al 2 por 100. Otros autores llegan a proporciones mucho mayores. Parecen más tóxicas las albumosas derivadas de la fibrina, y en orden decreciente siguen las obtenidas de la gelatina, trigo, etc., debido probablemente a la presencia de cuerpos cíclicos.

FERMENTOS Y EXTRACTOS DE TEJIDOS.—Los fermentos se han empleado en los neoplasmas (tripsina) que determinaban una reacción marcada, seguida de euforia.

También han sido objeto de utilización terapéutica los autolizados de tumores y los extractos orgánicos en general, a excepción de aquellos que tienen una acción tan singularizada como los extractos tiroideos.

A este respecto sería utilizable la mayor parte de los inyectables opoterápicos.

OTROS AGENTES DE ACCIÓN ERGOTRÓPICA.—Los metales coloidales en inyección intravenosa o intramuscular; las soluciones de clo-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ruro sódico por vía venosa, en fuertes proporciones tratándose de las soluciones isotónicas y en pequeñas en las hipo e hipertónicas, y cierto número de sustancias químicas (azufre, formol, succinatos, azúcar e incluso agua destilada), se han llevado a la clínica, correspondiendo su modo de obrar al de los agentes que anteriormente se han expuesto.

Repetimos aquí que la trementina (absceso de fijación) y los vejigatorios, termocauterio, etc., obran proteinoterápicamente por disgregación de las albúminas del paciente, y que ciertos medios físicos, como los rayos X, el radio y la luz solar, caen, por lo que afecta a ciertos aspectos terapéuticos, dentro del campo de los agentes no específicos.

Efectos de los remedios empleados en la inmunoterapia no específica.—La administración parenteral de proteína produce, muy variablemente, según las dosis empleadas, el proceso patológico sobre que se actúa, la vía de administración, la susceptibilidad individual y el producto de que se trate, una serie de fenómenos, todos ellos expresión inequívoca de la activación celular general invocada por WEICHARDT. Los efectos de mayor violencia corresponden a ciertas sustancias administradas por la vía venosa (vacunas bacterianas, productos de desintegración bacteriana, proteínas no microbianas, metales coloidales, sueros, etc.), o de ciertas otras por vía muscular (leche) e incluso por vía subcutánea (ácido nucleínico o nucleinatos).

Suele ser el primer efecto el escalofrío, que aparece más prontamente en las administraciones endovenosas (quince a treinta minutos) que en las intramusculares (dos a tres horas). Después surge la *elevación térmica,* que alcanza más pronto su máximo en las inyecciones intravenosas (tres a cuatro horas), y que depende más del proceso a tratar que de la dosis. El *pulso* se acelera en relación con la hipertermia. La *crisis de sudor* sobreviene al terminar el escalofrío, y a veces, como en los casos de artritis, es muy intensa. La *presión sanguínea* se eleva ligeramente durante el escalofrío. También pueden experimentar los enfermos *cefalalgia,* sobre todo con las vacunas; *náuseas* y *vómitos,* si las dosis son algo elevadas.

La *excitabilidad nerviosa* aumenta al principio (mayor sensibilidad para el dolor), pero más tarde disminuye, y el enfermo tiende a experimentar euforia y somnolencia. Este efecto anestésico parece ser más marcado con la proteínoterapia a base de leche.

En el organismo sometido a los agentes no específicos se observa también *aumento de la permeabilidad vascular,* que después disminuye, y que explicaría el efecto estíptico de las hemorragias por dia-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

pedesis y la disminución de la sensibilidad cutánea; *acción linfagoga*, que representa acarreo de anticuerpos a los espacios linfáticos; *leucocitosis*, base para algunos de la acción proteinoterápica; *aumento de fibrinógeno, tromboquinasa, fermentos proteolíticos y lipásico; incremento del metabolismo nitrogenado, elevación de la actividad glandular*, etc.

Los anticuerpos aumentan a impulsos de las sustancias de la inmunoterapia no específica cuando se trata de un organismo sensibilizado. De aquí la diferente eficacia de este procedimiento terapéutico, según se actúe sobre un individuo que haya experimentado cierta impregnación o sobre un sujeto indemne.

Los focos inflamatorios persistentes, del origen que sean, pueden experimentar, en virtud de los agentes proteinoterápicos, una reacción más o menos ostensible (enrojecimiento, tumefacción, dolor), que frecuentemente regresa, incluso hasta la normalidad; pero el carácter difásico de la reacción local debe pesar siempre sobre el ánimo del clínico por lo que se refiere a la fase negativa, ya que puede originarse sin especificidad alguna (cualquier proceso inflamatorio puede reaccionar ante los agentes proteinoterápicos o inespecíficos) y que precisamente las lesiones tuberculosas parecen ser las más sensibles.

Finalmente, las proteínas pueden producir fenómenos nocivos, como las *reacciones exageradamente hipertérmicas*, el *colapso vasomotor* y la *caquexia proteínica* de WEICHARDT. Al orden de los trastornos de origen proteínico corresponde, en rigor, la enfermedad del suero.

Casi todas estas manifestaciones son realmente de temer sólo cuando se actúa por vía venosa.

Teorías sobre el modo de obrar la proteinoterapia.—Según WEICHARDT, la terapéutica no específica crea un reforzamiento omnicelular fisiológico, no selectivo, sino general, si bien el elemento histológico sensibilizado reaccionará con más cumplida respuesta encimática y de anticuerpos y otros elementos no específicos. Este omniestímulo se traduce en procesos de síntesis (génesis de proteínas conjugadas a expensas de las gradaciones tóxicas), de lisis (disección química de los cuerpos tóxicos en aminoácidos) y de eliminación (1). Este modo de ver le suscriben autores como R. SCHMIDT, BESSAU,

---

(1) Las proteínas formadas por monoaminoácidos como las derivadas de la caseína, por ejemplo, no son tóxicas y, por el contrario, lo son en alto grado las constituídas por diaminoácidos (histonas, protaminas) (WEICHARDT y SCHITTENHELM); estas proteínas tóxicas son muy abundantes en la composición bacteriana (RUPPEL) y pueden tornarse en no tóxicas si por síntesis pasan a formar parte de ciertos compuestos conjugados (nucleoproteína, etc.).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cuya opinión a este respecto es superponible a la de WEICHART, y ZSCHIESCHE, quien considera la teoría de WEICHARDT como el único intento satisfactorio de explicación.

STRAKENSTEIN también invoca un efecto omnicelular. Los agentes no específicos actúan sobre la permeabilidad vascular y, por ende, sobre la inflamación y sobre la irritabilidad del sistema nervioso central y simpático en sentido deprimente, lo que aumenta la resistencia para ciertos venenos, como la estricnina y el fenol.

DÖLLKEN, por el contrario, admite que la activación plasmática es selectiva u organotrópica, ejercida por diferentes agentes sobre ciertos órganos.

Para GRÖER, el mecanismo no estriba en una acción del organismo contra los agentes morbosos, sino en una modificación del mismo organismo, que pierde sus receptores. NOLF considera los microbios como antígeno difícilmente asimilable, y la peptona, como de fácil asimilación. Esta sustancia estimularía el mecanismo de asimilación microbiana.

HOLLER, VON DEN VELDEN, SCHIMERT, LINDIG, JOBLING, PETERSEN, etc., se pronuncian por una génesis encimática, cuya base experimental fijó ABDERHALDEN y a cuyo respecto es justo mencionar al compatriota TURRÓ.

El mecanismo basado en la actuación sobre la termorregulación ha sido sustentado por PALTAUF y SAXL. Para el primero, los efectos se deben a sustancias piretógenas. El segundo considera la hipertermia como el fenómeno estimulante de la génesis de anticuerpos y de los glóbulos blancos.

LUITHLEN invoca exclusivamente un acto coloidal determinante de alteraciones metabólicas desconocidas.

Varios autores piensan en la génesis de anticuerpos (SPIETHOFF, DECASTELLO, etc.). LARSON cree que ciertos microbios producen anticuerpos sesiles, cuya movilización constituye el patrimonio de los agentes proteinoterápicos (vacunas, proteosas, etc.).

PETERSEN insiste mucho en el papel de los fermentos, y concede gran importancia a las proteínas bacterianas, sus productos de desintegración y los originados en el tejido patológico del enfermo como agentes originarios de los fenómenos patológicos, así como a los fermentos reaccionantes proteolíticos (proteasa y peptidasas) como elementos desintoxicantes; todo ello, en colaboración con el antifermento y la potencia del hidrógeno, constituyen equilibrios químicos que PETERSEN, extendiéndose en complejas consideraciones, consi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

dera parte integrante de los fenómenos inmunitarios de orden inflamatorio local (neumonía) y de orden séptico generalizado.

Las vitaminas han sido invocadas por MEYER.

Hay autores que basan toda la eficacia de la proteinoterapia en la producción de leucocitosis.

Indicaciones de la proteinoterapia.—Se han señalado como privativos de proteinoterapia innúmeros procesos de la Patología, incluso enfermedades que tenían procedimientos rigurosamente científicos y eficaces en la terapéutica específica.

En algunas enfermedades infecciosas, es innegable que la proteinoterapia da buenos resultados; pero está fuera de duda que allí donde la inmunoterapia específica cuenta con un remedio, éste no ha sido superado por ningún método inespecífico, que, en último término, supone siempre la suma de ambos procedimientos (proteínas séricas microbianas y anticuerpos o virus), y que, con arreglo a la más pura doctrina de la terapéutica inespecífica, los remedios proteinoterápicos serían siempre más eficaces por lo que respecta a los procesos infecciosos cuando existiera una sensibilización por el agente que se trata de combatir (reconocimiento del mecanismo inmunoterápico específico).

Las infecciones tíficas han sido las que han servido de punto de partida para el desarrollo de la inmunoterapia no específica. Los buenos resultados de la vacunoterapia intravenosa se reprodujeron, en manos de diversos experimentadores, con heterovacunas y productos proteicos no microbianos, como la deuteroalbumosa (KRAUSS y MAZZA, ZUPNIK, REIBMAYR, STEIM, LÜDKE, HOLLER, NOLF, DECASTELLO, etc.). También se empleó la leche desgrasada en inyección intramuscular (SCHMIDT, SAXL, BRUCK, etc.).

Se han tratado también proteinoterápicamente la disentería, el cólera, el tétanos, la viruela, la escarlatina, la encefalitis letárgica, la malaria, la erisipela, el tifus exantemático, la gripe, la pulmonía, el bubón, las complicaciones blenorrágicas, donde han sido especialmente ensayadas las inyecciones de leche, etc.

La difteria, como dijimos, se trató con suero normal a partir del trabajo de BINGEL. La falta de confirmación experimental de la acción del suero normal contra este proceso, la existencia de formas incluso espontáneamente curables, y el concepto que ha erigido ZOELLER de la reactividad adquirida, no restan interés científico al trabajo de BINGEL, pero no justificarían jamás la práctica de su procedimiento que hoy en día sería hasta punible.

En la tuberculosis pulmonar incipiente la han empleado MÜLLER, HOLLER, SCHMIDT y KRAUSS y CZERNY y ELIASBERGER en las

Instituto San Isidro de Madrid 2009

formas infantiles (suero de caballo a la dosis de 0,5 a 1 c. c., inyectado con frecuencia). Entre nosotros, el profesor SUÑER ensayó a este respecto las soluciones de seudoglobulinas. También se ha empleado la proteinoterapia en la meningitis tuberculosa. En algunas hemopatías: anemias (simple, perniciosa), hemofilia, diátesis hemorrágica, clorosis, etc., ha sido igualmente ensayada la medicación ergotrópica.

Los beneficiosos efectos que se observaban en los paralíticos generales cuando enfermaban de un proceso intercurrente piretógeno, llevó a ensayar sustancias provocadoras de esta clase de reacciones (abscesos, tuberculina, vacuna estafilocócica, ácido nucleínico, etc.), con resultados bastante satisfactorios, base del más reciente procedimiento de paludización.

En la tabes se ha empleado la proteinoterapia asociada al tratamiento específico y como mitigadora de los dolores lancinantes.

En las neuritis y las neuralgias se han empleado vacunas tíficas, y especialmente una asociación ideada por DÖLLKEN de estafilococo y bacilo prodigioso, cuya singularización en dichas manifestaciones hizo pensar al autor en cierta electividad organotrópica de los remedios no específicos. Estas preparaciones ocasionan reacción focal, a veces de gran intensidad. SCHULTZE es enemigo de ellas.

Las artropatías son de los procesos más beneficiados de la proteinoterapia, sea cual fuera su etiología (poliartritis, gota, etc.). Se han tratado con proteosas, vacuna tífica en inyección intravenosa y caseína por vía venosa o intramuscular.

En las enfermedades de los ojos se ha empleado la proteinoterapia con profusión y con resultados alentadores. Las iritis (lactoterapia), las queratitis, el tracoma, las úlceras de la córnea, las conjuntivitis blenorrágicas y de otra etiología y las afecciones emparentadas con sífilis, etc., han sido objeto de estudio, con éxitos dignos de mención, mediante varias preparaciones proteinoterápicas, especialmente la leche asociada al tratamiento específico.

Por último, las dermatosis han sido también objeto de la medicación ergotrópica (dermitis, afecciones cutáneas estafilocócicas y estreptocócicas, psoriasis, etc.).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO XVI

INMUNODIAGNOSTICO

REACCIONES DIAGNOSTICAS BASADAS EN LA PRESENCIA DE AGLUTININAS (diagnóstico de la fiebre tifoidea, fiebre de MALTA, *tifus exantemático e infecciones paratíficas).—Sueros aglutinantes para la identificación microbiana.—Inmunodiagnóstico por las intradermorreacciones.—Reacción de* SCHICK.—*Reacción de* ZOELLER.—*Reacción de* DICK.—*Reacción de* CASSONI.—*Reacción de* BURNET.—*Tuberculinorreacción.*—*Luetinorreacción.*—*Maleinorreacción.*—*Reacción de* FREI.—*Morbilirreacción.*—*Reacciones intradérmicas en los procesos tíficos y disentéricos, tricoficia, actinomicosis, esporotricosis, muguet y oxiuriosis.*—*Diagnósticos basados en la reacción de fijación del complemento.*—*Reacción de* WASSERMANN.—*Reacción de* BESREDKA. *Reacción de* WEINBERG.—*Reacciones complementarias de la de* WASSERMANN, *basadas en la floculación.*

Del estudio de la inmunidad se han derivado conocimientos aplicables al diagnóstico de las enfermedades infecciosas; y del mismo modo que a la terapéutica de estos padecimientos ha proporcionado la inmunología productos para la profilaxis y para la curación, el diagnóstico es deudor a la misma disciplina científica de elementos para establecer la existencia de la predisposición a los procesos infecciosos o a la existencia de la enfermedad constituída. Ejemplos: la determinación de la cantidad de antitoxina diftérica circulante nos da idea del grado de inmunidad de un sujeto para la difteria (diagnóstico de la predisposición); la presencia de aglutininas en cierta proporción para el micrococo melitensis, nos permite establecer el diagnóstico de fiebre de Malta, etc.

En algunos casos el laboratorio emplea técnicas cuyo mecanismo no es exactamente el que interviene en las reacciones inmunológicas propiamente dichas; pero mediante éstas se descubrieron, y de derivación en derivación se ha llegado a conseguir un cierto número de pruebas interesantísimas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

No vamos a ocuparnos en este lugar sino de aquellas reacciones inmunodiagnósticas que el práctico puede verse obligado a realizar y que no requieren especialización para ejecutarlas.

REACCIONES DIAGNOSTICAS BASADAS EN LA PRESENCIA DE AGLUTININAS

La presencia de las aglutininas específicas en la sangre de los enfermos da la clave para el diagnóstico de melitococia, las infecciones tíficas, el cólera y otras infecciones. También las aglutininas inespecíficas proporcionan a veces datos diagnósticos; así ocurre con el proteus X_{10}, que es aglutinado por el suero de los enfermos de tifus exantemático.

Diagnóstico por sueroaglutinación de las infecciones del grupo tífico y de la fiebre de Malta.—Para hacer estas pruebas, el Instituto Llorente prepara estuches con todos los elementos necesarios.

CUÁNDO SE DEBE EXTRAER LA SANGRE PARA LA SUEROAGLUTINACIÓN.—Antes del sexto u octavo día de síndrome febril no conviene proceder a la toma de sangre para esta prueba, porque hasta transcurridos estos días no suelen existir aglutininas en proporción adecuada para determinar una prueba de WIDAL concluyente.

MATERIAL PARA LA PRUEBA.—Tubos de hemolisis y pipeta dividida en décimas y medias décimas; todo esterilizado, incluso simplemente por ebullición.

OBTENCIÓN DE LA SANGRE DEL ENFERMO.—Se debe obtener por punción venosa, extrayendo de 1 a 1,5 c. c. Se deposita en un tubo, y se deja en reposo hasta que el suero aparezca.

Se ha recomendado calentar los sueros a 55° durante quince minutos para destruir las aglutininas inespecíficas, pero esto puede ir en detrimento de las aglutininas específicas.

SOLUCIÓN SALINA.—Para hacer las diluciones se empleará con preferencia la solución salina al 8,5 por 1.000, pero puede utilizarse también el agua destilada y hervida.

MODO DE HACER LA REACCIÓN.—Para cada germen se disponen dos tubos: uno para la dilución del 1 por 50 y otro para la del 1 por 100. Además, se coloca al lado de cada uno de estos grupos dos tubos, un tercero, testigo (T).

Como la sueroaglutinación se ha de investigar respecto al bacilo

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de EBERTH, a los paratíficos A y B y al melitensis, dispondremos los tubos siguientes:

Tubo I	Tubo II	Tubo III	Tubo IV
EBERTH 1,50	EBERTH 1.100	EBERTH T	Paratífico A 1,50
Tubo V	**Tubo VI**	**Tubo VII**	**Tubo VIII**
Paratífico A 1.100	Paratífico A T	Paratífico B 1,50	Paratífico B 1.100
Tubo IX	**Tubo X**	**Tubo XI**	**Tubo XII**
Paratífico B T	Melitensis 1.50	Melitensis 1.100	Melitensis T

Empezaremos por colocar *tres décimas* de solución salina en cada uno de los tubos E. 1.50, P. A. 1.50, P. B. 1.50 y M. 1.50, y *cuatro décimas* en los marcados con E. 1.100, P. A. 1.100, P. B. 1.100 y M. 1.100.

Además, depositaremos 1,8 c. c. de esta solución en un tubo A, pues en él haremos la dilución de este nombre que sirve de punto de partida para las demás.

A continuación tomaremos *dos décimas* del suero del enfermo, que depositaremos en el tubo A, y una vez bien mezclados el suero y la solución salina, pondremos de la mezcla *dos décimas* en cada uno de los tubos al 1.50 y *una décima* en cada uno de los tubos al 1.100.

Después se agitan cuidadosamente todos los tubos.

Entonces se depositan en cada uno de los tubos testigos (T) *cinco décimas* de solución salina, y a continuación se procede a agregar las emulsiones microbianas.

Para ello se colocan en los tres tubos para cada germen, *cinco décimas* de la emulsión correspondiente.

Se deben agitar bien los tubos después de hechas las mezclas de antígeno y suero, lo que evidentemente hace más rápida la reacción. Después se llevan los soportes con los tubos a una estufa a 37°, siendo preferible colocar aquéllos en una gradilla metálica o dispositivo análogo y sumergirlos en un baño a 37° o, todavía mejor, a 50-55°, de modo que el agua del baño quede por debajo del nivel de las mez-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

clas, para provocar corrientes en la masa de éstas y abreviar el proceso. También pueden dejarse los tubos a la temperatura del laboratorio.

Las lecturas se harán al cabo de un tiempo variable con el procedimiento que se siga para que se opere la reacción y según los gérmenes de que se trate.

TEMPERATURAS	Grupo tífico	Bacterias inmóviles (disentéricos melitensis)
50° - 55°	2 horas.	5 horas.
37°	8 »	24 »
Temperatura del Laboratorio.	24 »	

A veces la prueba es positiva al poco tiempo, pero en todo caso se esperará hasta que hayan transcurrido los plazos convenientes. En los casos fuertemente positivos se observa que la emulsión correspondiente ha perdido su aspecto opaco y se ha hecho transparente y que la masa microbiana está en el fondo. Si se agita con suavidad el tubo, se observa que quedan en suspenso grumos más o menos evidentes. El tubo testigo ha de permanecer opaco, y si en el fondo tiene algún sedimento, la leve agitación que aconsejamos, no será seguida de la suspensión de grumos, sino que observaremos una completa homogeneidad de la masa.

Al hacer la lectura los tubos se moverán, al principio muy suavemente, para poder apreciar la aglutinación coposa de tipo flagelar. Después pueden agitarse con energía, para investigar la de tipo somático. (Véase capítulo II.)

La lectura macroscópica debe completarse con un examen mediante una lupa de 6 aumentos.

Para las necesidades de la clínica es suficiente realizar la aglutinación a dos títulos: 1 por 50 y 1 por 100.

Sin embargo, puede ser útil llevar a cabo las aglutinaciones a mayor grado de dilución (1 por 200 y hasta 1 por 500), con fines pronósticos y en los casos de apreciarse la seroaglutinación con más de un germen (reacciones de grupo por existencia de coaglutininas).

Como es sabido, el germen productor de la infección es aglutinado a mayor grado de dilución que los otros.

Por estas razones, damos aquí la pauta para poder hacer las aglutinaciones al mayor grado de dilución acostumbrado en la clínica (1 por 500).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Es decir, que cuando dos o más gérmenes hayan aglutinado, incluso al 1 por 100, después podemos repetir la prueba con estos gérmenes y a mayor grado de dilución (1 por 200 y 1 por 500). Para ello no tenemos que disponer los tubos testigos, puesto que ya hemos comprobado el buen estado de las suspensiones microbianas horas antes. Así, pues, sólo tenemos que poner dos tubos para cada uno de los gérmenes aglutinados.

Procederemos, en este caso, del modo siguiente: Dos décimas de la dilución A (véase anteriormente cómo se prepara esta dilución) se mezclan con 1,8 c. c. de solución salina, y a esta dilución la denominaremos B. En el tubo que hayamos de hacer la aglutinación al 1 por 200 depositaremos *cinco décimas* de dilución B, y en el de la dilución al 1 por 500, *dos décimas* de la dilución B y *tres décimas* de solución *salina*. Después agregaremos a cada tubo medio centímetro cúbico de la suspensión microbiana correspondiente.

La prueba de adsorción de aglutininas debe ser objeto de los especializados en laboratorio. (Véase su fundamento en el capítulo II.)

No es infrecuente aislar de los enfermos razas inaglutinables durante los primeros pasos por los medios de cultivo (antígeno Vi).

La aglutinación de grupo se evita, en parte, por los laboratorios, que proporcionan emulsiones confeccionadas con arreglo a ciertos requisitos. Se elimina, en lo posible, haciendo aglutinaciones al límite.

En el bacilo de EBERTH, arquetipo de las salmonelas, se admiten, modernamente, tres clases de antígeno: *Somático (O)*, termoestable, que se encuentra en todas las formas lisas y es privativo de las O y OH; estas últimas impropiamente llamadas H. Se producen las formas O espontáneamente y por el cultivo en medios fenicados; *Flagelar (H)*, termolábil, privativo de las formas OH; le destruyen el calor (dos horas a 100°) y el alcohol; prospera en agar-ascitis blando (2 por 100); y *Somático Vi*, termolábil, que se desarrolla en agar-ascitis blando. Fué descubierto por FÉLIX y PITT; origina especial virulencia para el ratón blanco y hace inaglutinable a la forma O por impedir la fijación de la aglutinina. Para aglutinar el antígeno Vi se requieren bacilos vivos o formolados; jamás calentados. Estos antígenos pueden generar aglutininas específicas. Las formas H producen aglutinación en copos disgregables y las O y Vi, en gránulos difícilmente disgregables. La preparación del suero anti-Vi exige bacilos O inaglutinables, vivos o formolados, saturando los sueros obtenidos con bacilos H y O privados del antígeno Vi.

Algunas veces los bacilos tíficos recientemente aislados no se aglutinan por el suero anti-H, por falta de flagelos; otras, no se aglutinan por el anti-O (inaglutinabilidad O eliminable por el calentamiento, debida al antígeno Vi).

Las formas H (flageladas), que se provocan por el cultivo en agar-ascitis blando, pueden pasar a O, espontáneamente o cultivándolas en medios fenicados. Las formas lisas (S) pueden pasar a rugosas (R) por transformación del antígeno O; se aglutinan espontáneamente.

Además de la forma Vi (inaglutinable por el suero anti-O) y de la W (sin

Instituto San Isidro de Madrid 2009

antígeno Vi y aglutinable por el suero anti-O), hay la V-W (con antígeno Vi y aglutinable por el anti-O).

El empleo de sueros anti-H, anti-O y anti-Vi, ha resuelto el problema de la inaglutinabilidad del bacilo de EBERTH,

Para la reacción de WIDAL no son aptos los bacilos tíficos vivos de reciente aislamiento (presencia de antígeno Vi en mayor o menor proporción).

Si se quieren evidenciar separadamente las aglutininas, se operará para las de tipo H, con bacilos cultivados en caldo formolado (bacilo muerto); para las O, con emulsiones alcohólicas (bacilo muerto) y para las Vi, con bacilos vivos o formolados. Esta última aglutinina no tiene aún crédito diagnóstico.

Los trabajos de PERRY, FÉLIX y PITT, BENSTED, etc., demuestran la conveniencia del empleo de formas lisas V' (lisas O inaglutinables) para la preparación de las vacunas tíficas. Antes se exigían, simplemente, las formas lisas (ARKWRIGHT, SCHÜTZE, etc.,). Tales cepas inmunizan mejor, aun cuando se destruya en ellas el aglutinógeno Vi por calentamiento a 60°-70°.

Los bacilos Vi son diez veces más virulentos para el ratón blanco que los W; pero el bacilo tífico, en general, no es tan virulento para dicho animal como el *typhus murin*, sino que obra más bien por acción tóxica.

Diagnóstico del tifus exantemático por la aglutinación del proteus X_{19} (reacción de Weil-Félix).—La constancia con que el suero de los enfermos de tifus exantemático aglutinaba cierta raza de proteus aislada de la orina de pacientes del mismo proceso, indujo a WEIL y FÉLIX a propugnar esta prueba como medio diagnóstico.

Se han obtenido aglutinaciones a títulos elevados (1/2.000, 1/20.000); para los fines diagnósticos tiene significación al 1/100.

Es positiva, algunas veces, al tercero o cuarto día de enfermedad, y su intensidad aumenta en días sucesivos. Después de la curación persiste positiva durante algún tiempo.

Su técnica es la misma que la que hemos expuesto respecto al diagnóstico de las infecciones del grupo tífico. La emulsión de microbios muertos facilita la técnica a los prácticos.

En los últimos años se ha modificado el concepto que se tenía de esta reacción, pues parece comportarse más irregularmente.

Sueros aglutinantes.—Siendo el empleo de los sueros aglutinantes del dominio exclusivo de los bacteriólogos, sólo interesa al práctico, en realidad, consignar el título límite de aglutinación respecto al germen correspondiente.

Se tendrán en cuenta, además, las siguientes observaciones:

a) Las diluciones se harán hasta el grado del título correspondiente.

b) Con el grado de dilución límite se dispondrá un tubo testigo con el microbio específico que posea el bacteriólogo. Además, se empleará otro tubo testigo con solución salina y el microbio problema.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

c) Se emulsionará en cada tubo el contenido microbiano de un asa de cultivo sólido de veinticuatro horas.

d) La lectura se hará a las veinticuatro horas de permanencia de los tubos a la temperatura del laboratorio (16°-18°).

e) El grado de aglutinabilidad de un microbio para los restantes del grupo se hace constar en una instrucción adjunta. Sólo tendrán valor, por tanto, para un microbio determinado, las aglutinaciones positivas a un grado superior al de la aglutinación de grupo. Como regla general, tienen valor las aglutinaciones positivas a un grado de dilución superior a la mitad de la cifra límite.

INMUNODIAGNOSTICO POR LAS INTRADERMORREACCIONES

Se tienen pruebas concluyentes de la seguridad de ciertas reacciones intradérmicas, cuya ejecución ha puesto en manos de los médicos poderosos auxiliares para el diagnóstico.

El estado alérgico a la tuberculosis, la fiebre tifoidea y la equinococosis, por ejemplo, se nos revela practicando sendas inyeccio-

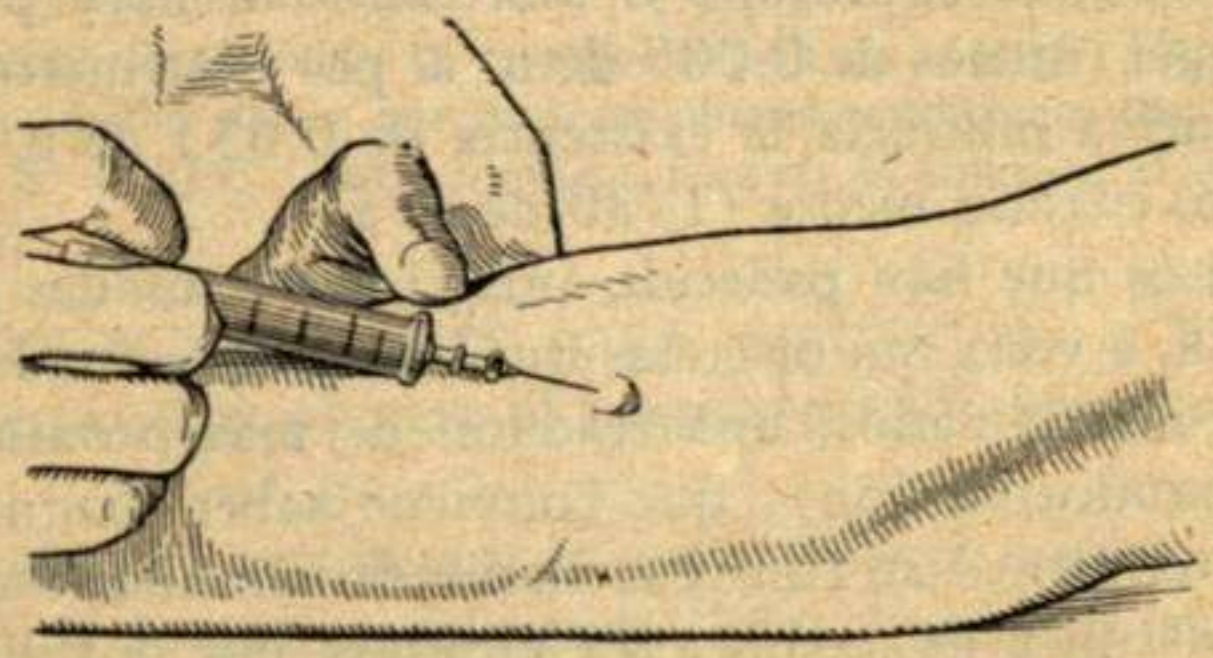


FIG. 31.

nes intradérmicas de tuberculina, filtrados de cultivos de bacilos de EBERTH y líquido hidatídico, respectivamente. Y la receptibilidad para la difteria y la escarlatina podemos hacerla patente inoculando por la misma vía las toxinas específicas. Pero éstas son reacciones de tipo tóxico; dependen de que la acción tóxica local se neutralice o no por un anticuerpo. Aquéllas, como la de ZOELLER y algunas más (FREI, BURNET, luetinreacción, etc.) son de genuina naturaleza anafiláctica.

Veamos ahora cómo se ejecutan y cómo se interpretan las más significadas pruebas cutáneas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Técnica de la inyección intracutánea.—Se han de emplear agujas finas, de bisel corto y bien afiladas y jeringas de 1 c. c. dividido en décimas, con preferencia las de sistema Record. Elegida la región, con arreglo a la prueba que vaya a ser practicada (cara anterior del antebrazo o cara externa del brazo), con la mano izquierda se abarca el brazo o el antebrazo, procurando poner la piel bien tensa. Entonces se introduce la aguja con el orificio hacia arriba, como 2 ó 3 milímetros, casi paralelamente a la piel, de modo que a través de las capas superficiales de ésta se vea dicho orificio. A continuación se inyecta la cantidad de antígeno que se indica y se percibirá una elevación blanca característica (fig. 31). De no producirse el habón, no se dará el práctico por satisfecho, y repetirá la inyección en un punto cercano.

Reacción de Schick para el diagnóstico de la receptibilidad diftérica.—En 1910, B. SCHICK (1) indicó un procedimiento de inyección intracutánea de toxina diftérica para demostrar la presencia o ausencia de protección contra la difteria, basado en el método intracutáneo de P. RÖMER para la dosificación de la antitoxina. En efecto, cuando se inyecta intradérmicamente 1/50 de mínima mortal (para el cobayo) de toxina de bacilos de LOEFFLER a un individuo no inmunizado para la difteria, se produce una lesión local, irritativa, característica, que indicaría ausencia de antitoxina diftérica en la sangre del sujeto explorado o una cantidad muy pequeña, incapaz de proteger (menos de 0,005 de u. a. por centímetro cúbico). La reacción negativa indicaría la existencia de 0,033 de u. a. por centímetro cúbico, cuando menos (1/30 de u. a.).

Los sujetos que han padecido infecciones causadas por el bacilo de LOEFFLER, a veces tan discretas que han pasado inadvertidas, dan, aun estando inmunizados, una reacción de más pronta aparición y más fugaz (seudorreacción), que conviene saber diagnosticar, cuyo exacto esclarecimiento se consigue haciendo simultáneamente con la prueba intradérmica de toxina otra picadura por la misma vía en el otro brazo, empleando idéntica cantidad de toxina calentada (75°).

La dosis para la reacción de SCHICK se definía, como es sabido, por el 1/50 de una mínima mortal de toxina diftérica para el cobayo de 250 gramos de peso. GLENNY, en 1925 indicó ya que no había que tener en cuenta sólo la toxicidad, sino el poder de combinación. Posteriormente, la Comisión de Estandardización Biológica de la Liga de las Naciones (1931), en cuyos trabajos intervino como factor preponderante el "National Institute for Medical Research", de Hampstead, después de oír opiniones tan autorizadas como las de BÄCHER, MADSEN, HARRIER, GLENNY, H. PARK, JENSEN, FRASER, HARTLEY, etc., ha definido, con arreglo al criterio que inspira las leyes británicas, la dosis para la reacción de SCHICK, del si-

---

(1) SCHICK y KARASAWA: *Jahrb. f. Kinderheilk*, vol. 72, 1910. SCHICK y MICHIELS: *Zeitschr. f. Kinderheilk*, vol. 5, 1913. SCHICK: *Handb. f. Kinderheilk. de Pfaundler y Schlossmann*, vol. 2, 1925.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

guiente modo: La toxina será una toxina madura y se aceptará como unidad 1/40 de la mínima mortal, en 0,2 c. c. de vehículo y 1/50 en 0,1 c. c. de vehículo, siempre que dichas cantidades de toxina mezcladas con 1/750 o más, de una unidad antitóxica, no produzcan, intradérmicamente, lesión local al cobayo, pero que mezcladas con 1/1.250 o menos, de unidad antitóxica, determinen lesión típica de reacción de SCHICK positiva. Aceptan también como unidad la dosis que en 0,2 de vehículo y mezclada con 1/750 o más de unidad antitóxica, no ocasione lesión al cobayo, pero que en combinación con 1/1.250 o menos de unidad, determine la lesión típica de la reacción de SCHICK, siempre que la toxina a 1/25 de la dosis para dicha prueba, sin adición de antitoxina, determine reacción de SCHICK positiva en el cobayo y que no la produzca a 1/50.

La toxina, que se deteriora en las diluciones con solución salina, se conservaría en la solución estabilizadora de T. GLENNY, que tiene un ligero poder antiséptico. Su composición es la siguiente:

Bórax ($B_4O_7Na_2 + 10H_2O$)	57 gramos.
Acido bórico (BO_3H_3)	84 »
Cloruro sódico (ClNa)	99 »

Para disolver en 16 litros de agua destilada. La solución tiene un pH. entre 8 y 8. 4.

Se esteriliza al autoclavo.

Conviene agregarla el 1 por 1.000 de peptona, que contribuye a la estabilización de la toxina, impidiendo su transformación en toxoide. Hecha la dilución de toxina con este medio parece que dura en buenas condiciones hasta seis meses, conservada entre 8° y 12°C.: pero conviene renovar la solución al cabo de dos meses como máximo.

ELEMENTOS NECESARIOS PARA PRACTICAR LA PRUEBA.—Para esta clase de pruebas prepara el Instituto Llorente unos estuches que contienen:

Un tubito con toxina *sin calentar* (franja negra).

Un tubito de toxina *calentada* (75°) (franja roja).

Un frasco con el volumen preciso de solución salina para diluir la toxina *sin calentar* (etiqueta negra).

Un frasco con el volumen preciso de solución salina para diluir la toxina *calentada* (etiqueta roja).

Una oliva de goma para hacer el vaciamiento de los tubitos.

Una serreta para rayar los tubos.

MODO DE HACER LAS DILUCIONES.—Tanto una como otra, se harán de la siguiente manera: Se destapa el frasco de solución salina. El tubito de la toxina correspondiente se lava con un algodón impregnado en alcohol y se deja secar. Estos tubitos tienen dos columnas: una de toxina (*T*) y otra de parafina (*P*), que actuará después como émbolo (fig. 32). Si la columna *T* (toxina) está fraccionada, se coge el tubo por la extremidad *B* y se sacude dos o tres veces como

Instituto San Isidro de Madrid 2009

un termómetro clínico. Entonces se mantiene el tubo entre el pulgar y el índice por el lugar de la parafina, para fundirla, durante un minuto. Con la serreta se hacen dos rayitas cuidadosamente en los puntos *A* y *B*, es decir, dejando en contacto con la toxina como un tercio de la columna de parafina. *Durante esta maniobra hay que mantener el tubo horizontalmente*. Rómpase entonces con sumo cuidado el tubo por ambos puntos rayados. Después de romper el tubo por la parte de la parafina, manténgase esta parte entre los dedos, para conservar la fusión. Aplíquese la oliva de goma a la extremidad del tubo que contiene el fragmento de parafina, enchufándole un poco con suavidad. Introdúzcase la extremidad libre del tubo en la solución salina, y hágase entonces la compresión de la oliva ocluyendo su abertura, lo que hace avanzar a la parafina y depositar la toxina en dicha solución. No importa que el fragmento de parafina quede den-

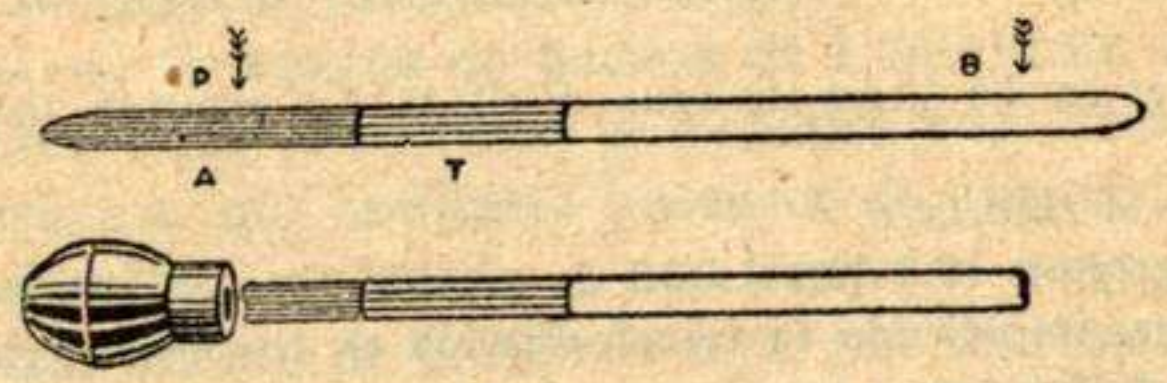


FIG. 32.

tro de la solución. Entonces se tapa el frasco y se agita sin violencia. A los cinco minutos puede usarse. Así se preparan las dos soluciones.

MODO DE PRACTICAR LA REACCIÓN.—En el brazo o antebrazo derechos se inyecta intracutáneamente y con una jeringuilla que mida bien décimas de centímetro cúbico (sistema RECORD), provista de aguja fina, *una décima de dilución de toxina sin calentar* (etiqueta negra). *Es indispensable una irreprochable técnica.* (Véase anteriormente la técnica de las inyecciones intracutáneas.)

En el brazo o antebrazo izquierdos se inyecta, con la misma técnica y empleando otra jeringa, *una décima de la dilución de toxina calentada* (etiqueta roja).

EXAMEN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.—*Reacción positiva.—En el brazo derecho*, al cabo de doce horas de la inyección, puede verse algún enrojecimiento en el lugar de la picadura, pero a las veinticuatro horas, aproximadamente, y a veces a las treinta y seis o cuarenta y ocho, es cuando se observa una zona roja, ligeramente prominente, bien limitada, de cinco milímetros a dos centímetros o más de diámetro, y que ulteriormente ostenta dos zonas:

Instituto San Isidro de Madrid 2009

una periférica, que ofrece el aspecto primitivo, y otra en el centro, que oscurece paulatinamente y que, pudiendo ocupar toda el área de la placa originada por la reacción, presenta en ocasiones una zona necrótica de extensión variable. A partir del máximo de intensidad (tercero al quinto días) surge una descamación furfurácea con pigmentación morena, que persiste de tres a seis semanas.

La reacción positiva presenta grados distintos de intensidad.

Reacción negativa.—En la picadura del brazo derecho no se produce fenómeno alguno, o se observa una plaquita rojiza como de dos milímetros, que en pocas horas deja de ser perceptible. Téngase en cuenta que la seudorreacción se presenta también en este brazo. Para su diagnóstico nos atendremos a los caracteres que describiremos ahora.

Falsa reacción.—Surge en las picaduras de ambos brazos a las seis o dieciocho horas; alcanza su máximum a las veinticuatro o treinta y seis, y desaparece a las cuarenta y ocho, rara vez al tercero o cuarto días. Es, por tanto, precoz en su aparición y en su desaparición. Presenta color menos vivo, y la zona tiene los límites menos definidos.

Reacción combinada.—Después de aparecer en ambos brazos los signos de la falsa reacción, se acentúan en el derecho con el cuadro clínico de la reacción positiva, y se atenúan en el izquierdo, donde desaparecen a las cuarenta y ocho horas, y rara vez al tercero o cuarto días. Hemos observado casos de seudorreacción prolongada hasta el quinto o sexto días.

En la mayor parte de los casos es suficiente con hacer dos exámenes: uno a las veinticuatro horas (diagnóstico de la seudorreacción), y otro a los tres días (máximo de la reacción positiva); pero conviene hacer un tercer examen al quinto o sexto días, para eliminar los casos de seudorreacción prolongada.

VALOR DE LA REACCIÓN DE SCHICK.—Después de los trabajos de SCHICK y sus colaboradores quedó arraigado el concepto de que la prueba positiva indicaba existencia de menos de 1/30 de unidad antitóxica por centímetro cúbico en el suero sanguíneo y, por tanto, receptibilidad para la difteria, indicando la reacción negativa, estado refractario y contenido antitóxico de 1/30 de unidad como mínimo. Los hechos, sin embargo, no corroboran la exactitud de estos principios.

Difteria en los SCHICK-*negativos.* — Ya SCHICK, con GROER y KASSOWITZ, había observado que los Schick-negativos podían padecer la difteria cuando fueran atacados por bacilos muy virulentos. RIEUX y ZOELLER (1920) observaron 8 casos de difteria en Schick-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

negativos, y VINCENT, PILOD y ZOELLER, 4 entre 1.472 sujetos con reacción negativa. MEERSSEMAN, FRIESS y RENARD los han observado con el 1 por 100 de frecuencia. MOZER (citado por MEERSSEMAN y RENARD), desde 1927 a 1933, observó 17 casos de difteria con reacción negativa, siendo mortal uno de ellos. O'BRIEN, OKELL y PARISH (1929), DUPLEY, MAY y O'FLYNN (1934), ROBINSON y MARSHALL (1934), PARISH y WRIGHT (1931-1934), etc., han observado casos de difteria en sujetos Schick-negativos, en su mayoría producidos por el C. *gravis*, recayentes, a veces, en vacunados. Las formas registradas fueron predominantemente de carácter benigno.

Contenido antitóxico sanguíneo y reacción de SCHICK.—Se ha hablado de la necesidad de hacer el diagnóstico diferencial entre la difteria y los casos de anginas banales en portadores. A veces se trata de esta última coincidencia, y no de difteria, pudiendo comprobarse un alto poder antitóxico en el suero de estos enfermos; pero otras veces no es válido este argumento, pues se trata de formas seudomembranosas, con reacción ganglionar y fenómenos tóxicos y un contenido antitóxico inferior a 1/30 de unidad. Hay que invocar en muchas ocasiones una falta de relación entre el contenido antitóxico y la reacción de SCHICK.

ROHMER y LÉVY observaron 8 sujetos Schick-negativos, de los que 5 no tenían en su sangre valor antitóxico apreciable y 3 tenían menos de 1/100. También observaron un caso Schick-positivo con un contenido antitóxico entre 1/10 y 1/5 de unidad.

PARISH y WRIGHT (1935) convienen en la variabilidad del nivel antitóxico coincidente con la reacción de SCHICK negativa, que puede coexistir con 1/250 a 1/500. MEERSSEMAN y RENARD (*Presse Médicale*, 1935) han estudiado 26 Schick-negativos, de los que 6 tenían menos de 1/30.

JENSEN considera improcedente la reacción de SCHICK previa para acordar la práctica de la vacunación antidiftérica, porque en los no vacunados el signo negativo no indica siempre una concentración antitóxica suficiente, como lo demuestra este cuadro:

	Unidades antitóxicas del suero sanguíneo				
Número de niños SCHICK negativos *no* vacunados....	> 0,03	< 0,03 > 0,01	< 0,01 > 0,005	< 0,005 > 0,0005	< 0,0005
29	14	7	2	2	4
%	48 %	24 %	7 %	7 %	14 %

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En cambio, en los vacunados el resultado es muy otro:

Número de SCHICK negativos *vacunados* (1)	Unidades antitóxicas de suero sanguíneo por c. c.				
	> 0,03	< 0,03 > 0,01	< 0,01 > 0,005	< 0,005 > 0,0005	< 0,0005
179	120	43	7	8	1
%	67 %	24 %	4 %	4,5 %	0,5 %

Los trabajos de JENSEN prueban, pues, que la reacción negativa en los vacunados coincide en el 91 por 100 de los casos con un contenido antitóxico superior a 0,01, y en el 67 por 100 de este 91 por 100, superior a 0,03 (1/30).

El contenido antitóxico puede oscilar por causas mal conocidas. MEERSSEMAN, FRIESS y RENARD invocan el agotamiento físico y las enfermedades intercurrentes como factores que pueden deprimir el nivel antitóxico sanguíneo. En aseveración del mecanismo primeramente indicado, pueden aducirse los trabajos de FEUILLIE, THIRY y BLANCARDI (*C. R. S. B.*, 1924). Estos autores practicaron la reacción de SCHICK en reclutas recientemente incorporados. Doscientos cincuenta y seis resultaron SCHICK-negativos al octavo día (lectura irreprochable, dando como positivos los casos dudosos y no practicándoles la inyección reglamentaria de anatoxina). Una vez en el cuartel, entregados a una vida fatigosa, por falta de entrenamiento, constituían objeto de una experiencia interesante. Se les volvió a practicar la reacción de SCHICK a los dos meses. En efecto, en 17 (6,91 por 100) la reacción de SCHICK fué positiva.

No es admisible en este caso la reacción alérgica cutánea, pues rara vez pasa del tercero o quinto días, y no ocasiona nunca descamación e hipercromía secundarias.

Los autores citados deducen que una reacción de SCHICK negativa, de valor indiscutible en el momento de la lectura, no permite responder del porvenir.

También se observan descensos de la cifra de antitoxina sanguínea pasados quince días de la vacunación, sin causa aparente que lo justifique. Así lo prueba el cuadro de JENSEN que reproducimos:

(1) Que antes de la vacunación eran SCHICK positivos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Edad de los vacunados	U. A. POR C. C. DE SUERO		
	Antes de le vacunación	15 días después de la vacunación	12 meses después de la vacunación
6 años	0,02	100	»
7 »	0,022	75	2,5
8 »	0,024	34	0,45
6 »	0,00035 alrededor.	20	1,9
7 »	0,45	9	0,13
6 »	0,118	5,3	0,2
4 »	< 0,00005	4	0,12
6 »	0,00007 alrededor.	3,2	0,082
8 »	0,085	1,45	0,45
5 »	< 0,00005	0,91	0,04
6 »	< 0,00005	0,80	0,032
7 »	0,0013	0,60	0,039
5 »	< 0,00005	0,46	0,096
7 »	0,002	0,25	0,11
3 »	< 0,00005	0,16	0,886
7 »	< 0,00005	0,014	»
6 »	< 0,00005	0,003	0,12
3 »	< 0,00005	0,008	0,011
6 »	< 0,00005	0,0063	0,0025
8 »	< 0,00005	0,0063	0,0008
5 »	< 0,00005	0,004	0,0016
5 »	< 0,00005	0,0007	0,0013

Al cabo de un mes, 20 de estos niños eran SCHICK *negativos.*

La reacción de SCHICK *tiene, sin embargo, un valor biológico indudable. Su signo positivo indica, de un modo firme, que el contenido antitóxico es bajo. Su signo negativo no siempre coincide con 1/30 de unidad o más* (JENSEN, MEERSSEMAN *y* RENARD, *etc.*), *como se admitía antes de los trabajos de estos últimos años.* Por esto, MEERSSEMAN y RENARD (loc. cit.) abogan por que se modifique el concepto acerca del nivel antitóxico límite de la reacción de SCHICK y se aumente la dosis de toxina, de modo que una reacción negativa no corresponda a una mínima de 1/30, sino a un nivel superior (1/20, por ejemplo).

Bien es verdad que la experiencia acredita que las formas de difteria en los Schick-negativos son benignas, y que un contenido antitóxico por encima de 1/50, ya obedezca a la inmunización activa o ya se opere de un modo espontáneo, representaría un factor primordial para que la difteria que pueda padecerse carezca de importancia (PARISH y WRIGHT, 1935).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

También son necesarios estudios más detenidos para inquirir si la discordancia entre el signo negativo y el contenido inferior a 0,01 es testimonio de un estado potencial de capacidad formativa que despierta con la mínima porción de toxina que se inyecta al practicar la reacción de SCHICK (recuérdese el estado de *euergía* de HAMBURGER y la reactividad adquirida de ZOELLER).

Por todos estos motivos, aconsejamos que se prescinda de la reacción de SCHICK *para separar los receptibles de los no receptibles, vacunando sistemáticamente a todos los niños. Es conveniente practicar la reacción de* SCHICK *pasados dos o tres meses de la vacunación. Si entonces es positiva, se insistirá con la anatoxina, y si es negativa; se puede considerar como vacunado al niño. De todos modos, es de recomendar la revacunación anual (1 a 1,5 c. c. de anatoxina) durante los años de mayor receptibilidad (dos a seis años).*

Reacción de Zoeller.—Se lleva a cabo inoculando intradérmicamente 0,2 de una dilución de anatoxina al centésimo. Al siguiente día o a las cuarenta y ocho horas se produce en el lugar de la picadura una zona roja. Significa, como reacción alérgica que es, impregnación por el bacilo de LOEFFLER. Su génesis es la misma que la de la reacción que se produce con la toxina diftérica calentada a 65 ó 75° (seudorreacción de SCHICK). Su aplicación es de interés para en los casos positivos proceder con mucha cautela en la vacunación antidiftérica, puesto que pueden presentarse entonces fenómenos reaccionales anormalmente intensos, siendo conveniente en dichos casos abstenerse de vacunar por vía parenteral y recurrir a la rinovacunación.

Prueba de Dick para el diagnóstico de la receptibilidad escarlatinosa.—FUNDAMENTO Y TÉCNICA DE LA REACCIÓN DE DICK. La inyección intradérmica de una determinada cantidad de toxina procedente de cultivos de estreptococos aislados de la escarlatina, produce, en ciertos individuos, una placa rojiza en el lugar de la puntura. Dicha manifestación surge más prontamente que la difterinoreacción, y desaparece también con mayor rapidez. El fenómeno, al igual que en la reacción de SCHICK, depende de la ausencia o escasez de antitoxina escarlatinosa circulante, y revela, por tanto, *receptibilidad*. Para la práctica de esta prueba biológica, se proporciona la toxina convenientemente diluída para inyectar *una décima* de centímetro cúbico. La inyección se debe hacer *rigurosamente intradérmica*, en la parte superior de la cara anterior del antebrazo. Si no se consigue la elevación pálida característica de una buena ejecución, la prueba no tiene valor, caso de ser negativa.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La contraprueba con toxina calentada en el otro antebrazo es, sobre todo, recomendable cuando se trata de investigar la reacción de DICK después de practicar las inyecciones vacunantes de toxina escarlatinosa.

La lectura de los resultados se hace a las veinticuatro horas, y se considera como positiva la prueba cuando en el lugar de la inyección aparece una placa rojiza de uno a tres centímetros, aun cuando el color sea de poca intensidad. De modo que tiene más valor la extensión de la placa que la intensidad del color.

Es, pues, imprescindible que el clínico habituado a la práctica de la reacción de SCHICK se familiarice con las particularidades de la prueba de DICK, que, no obstante tener génesis semejante y análogas manifestaciones que aquélla, se distingue por su mayor delicadeza objetiva y por su fugacidad.

Como guía para la anotación de los resultados, puede seguirse la de ZIKOWSKY:

\+ débilmente positiva (10 mm. de diámetro).
\+ + positiva (10-30 mm. y ligera infiltración).
\+ + + fuertemente positiva (30-50 mm. y acentuada infiltración).
\+ + + + muy fuertemente positiva (50-70 mm. con infiltración).

Es una reacción que presenta grandes oscilaciones de un modo espontáneo. No faltan autores que aceptan que su resultado negativo indica inmunidad y el positivo carencia de antitoxina, pero no sensibilidad para la escarlatina. Su especificidad no es unánimemente proclamada. Continúa siendo positiva en enfermos que han padecido la escarlatina (ISABOLINSKY y LIPKIN). No falta quienes le atribuyen la categoría de índice de reacción orgánica frente a los procesos estreptocócicos en general (STOLTENBERG). Por todas estas causas, la reacción de DICK no puede gozar del crédito de la reacción de SCHICK.

En 1928 puso de manifiesto COOCKE que la negatividad de la reacción de DICK, en los recién nacidos, no se solía acompañar de presencia de antitoxina, estableciendo que en los niños de dos años en adelante la presencia de antitoxina era, por lo común, un hecho positivo. La insensibilidad de la piel de estos niños sería debida a la hipertonía del vago, que de un modo fisiológico presentan los lactantes, hecho verosímil si se tiene en cuenta que se ha demostrado la existencia de DICK positivos *latentes*, que se comportan como DICK negativos mientras no se aumenta el tono del simpático con efetonina, por ejemplo (JASO).

La reacción de DICK, en Madrid, presenta oscilaciones respecto a su signo con relación a las estaciones del año, tendiendo a ser positiva en verano y negativa en invierno (JASO).

El tanto por ciento de receptibilidad varía con las edades. Puede servir de orientación la estadística de BRANCH, EDWARD y ZINGHER, confeccionada con 5.000 observaciones:

Instituto San Isidro de Madrid 2009

EDADES	Reaciones positivas
Hasta los seis meses	44,00 por 100.
De seis a doce meses	64,20 »
De uno a dos años	70,70 »
De dos a tres años	67,80 »
De tres a cuatro años	59,40 »
De cuatro a cinco años	46,40 »
De cinco a diez años	35,40 »

En Madrid, JASO ha obtenido los siguientes valores:

EDADES	N.º de observaciones	% de r. positivas
0-6 meses	91	1,1
6-12 »	17	23,5
1-2 años	29	65,5
2-3 »	31	48,3
3-4 »	29	24,1
4-5 »	56	17,8
5-10 »	354	35,5
10-15 »	467	36,11

Reacción de Cassoni para el diagnóstico del quiste hidatídico.—El diagnóstico biológico del quiste hidatídico cuenta modernamente entre sus mejores elementos con la prueba intradérmica ideada por TROISIER, BOIDIN y LAROCHE (1910), y sistematizada por CASSONI (1912). Su técnica se reduce a practicar una inyección intradérmica de 0,5 de líquido hidatídico aséptico, inyección que se practica en la cara externa del brazo y que conviene simultanear con otra inyección intradérmica de 0,5 de solución salina, como testigo, en el brazo del lado opuesto.

En los casos positivos se produce en el lugar de la picadura, inmediatamente, una zona de enrojecimiento, y a los diez o quince minutos, placa de urticaria, a veces hasta de cuatro centímetros o más de diámetro, que alcanza su máximo a los treinta minutos. En las reacciones intensas aparece después infiltración, con calor y sensación de tirantez, que llega a su plenitud a las seis o doce horas y que puede persistir hasta el segundo o tercer día.

La picadura testigo no ha de presentar fenómeno alguno. Cuando

Instituto San Isidro de Madrid 2009

existe dermografismo, este control es indispensable para juzgar, sobre todo, los casos positivos de poca intensidad.

La prueba de CASSONI es positiva en el 87 a 90 por 100 de los casos de quiste, y persiste mucho tiempo después de la extirpación: hasta más de veinte años, según BOTTERI y DEVE. Puede ser negativa en los estados caquécticos (BOTTERI).

Es la prueba que hasta la fecha presenta más especificidad para el diagnóstico del quiste hidatídico.

Intradermorreacción de Burnet para el diagnóstico de la fiebre de Malta.—La prueba de la melitina se basa en las observaciones de BANG, quien había observado que los animales inoculados con el *bacillus abortus* presentaban reacción local cuando eran inyectados con cultivos esterilizados del mismo germen. Otros hechos probatorios fueron las experiencias verificadas con extractos glicéricos de micrococos melitenses, verificadas por la Comisión inglesa con propósito diagnóstico.

Se han empleado también pruebas con extracto y con filtrados de cultivos líquidos de *b. melitensis* y *b. abortus*. Los resultados son idénticos con ambos (melitina y abortina).

BURNET en 1922 hizo públicas sus observaciones acerca del diagnóstico biológico de la fiebre de Malta por una reacción cutánea análoga a las de la tuberculina, CASSONI, etc.

Se trata de una prueba que indica si el sujeto en estudio está sensibilizado por las proteínas del micrococo melitense. De modo que la reacción de BURNET se dará en los enfermos de fiebre de Malta y en los individuos que padecieron el proceso (al cabo de dos años, según TORONTI).

El producto para practicar la prueba, llamado *melitina*, está constituído por un filtrado de cultivo en caldo de micrococos melitenses.

El *modus operandi* es muy sencillo. Consiste en inyectar intradérmicamente *una décima de melitina* en la cara anterior del antebrazo.

La reacción positiva se manifiesta por una zona de enrojecimiento y edema (de 1 a 5 ó 6 centímetros de diámetro), que comienza a hacerse patente al cabo de siete a ocho horas. A las veinticuatro horas alcanza su máximo, y persiste durante varios días.

Es precoz en su aparición. Puede recurrirse a ella desde el final de la primera semana de las manifestaciones clínicas.

Según su autor, da resultados positivos en el 100 por 100 de los casos. Esto no se ha confirmado en trabajos posteriores.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Es una prueba de bastante constancia. Su valor es más considerable en las reacciones fuertes. Una reacción fugaz y poco intensa tiene muy poco valor. Tampoco es absolutamente específica, sino un signo más para ser sumado al cuadro clínico. Incluso a veces se observan reacciones producidas por el caldo de cultivo que sirve para la confección de la melitina.

Esta prueba tiene un precedente experimental en la reacción de DURÁN DE COTTES, que consiste en la inyección subcutánea superficial de una emulsión de micrococo melitense muerto. Esta reacción, practicada con una o dos décimas de vacuna melitocócica, da una reacción análoga a la de BURNET, menos extensa y más circunscrita y, al parecer, de mayor especificidad.

Hay que eliminar la existencia de la fiebre ondulante de BANG.

Tuberculinorreacción por vía intradérmica (Mantoux) y por escarificación (Pirquet).—La tuberculina inyectada al sujeto sensibilizado puede determinar lesiones locales (rubefacción de mayor o menor intensidad, adenitis regional, etc.), signos generales (fiebre, taquicardia, etc.) y signos focales (reactivación de las lesiones tuberculosas). Por esto, precisa una exacta dosificación de la tuberculina para las pruebas diagnósticas.

La reacción tuberculínica es de tipo anafiláctico, indicando sensibilización para el bacilo de KOCH. Es específica, y con los progresos de la vida aumenta el número de tuberculinorreaccionantes. Se pueden hacer las pruebas por la vía cutánea (cutirreacción de PIRQUET), percutánea (método de frotación de MORO), conjuntival (oftalmoreacción de WOLF-EISNER, CALMETTE) e intradérmica (intradermoreacción de MENDEL y MANTOUX). Han prevalecido la cutirreacción y la intradermorreacción. Esta última es de más sensibilidad que las otras reacciones cutáneas que se practican para el diagnóstico del estado alérgico en la infección fímica.

Inyéctese *una décima* de la tuberculina para intradermorreacción (solución al 2 por 5.000).

En los casos positivos se produce, al cabo de pocas horas, en el lugar de la inyección, una zona de infiltración rojiza, que perdura algunos días. Cuando la reacción es débil no es fácil formar un juicio exacto.

Su significación es la de existencia de impregnación tuberculosa, actual o remota. Puede ser positiva en un sujeto con lesiones activas o con lesiones cicatrizadas. En el adulto, sólo cuando varias pruebas cutáneas e intradérmicas, e incluso a mayores concentraciones (1 por 100 y 1 por 10), hayan sido negativas, puede excluirse la impreg-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nación. Este extremo tiene extraordinario interés en la vacunación por la B. C. G. inyectable.

Puede ser negativa en el curso de algunas enfermedades anergizantes (sarampión, gripe, tifoidea, coqueluche).

En el niño, hasta los dos años, una prueba positiva tiene gran valor para diagnosticar una lesión activa. Es difícil que el foco infeccioso haya evolucionado hasta llegar a cicatrizarse en un período tan corto. Por la misma razón, la tuberculinorreacción positiva es dato de sospecha de lesiones activas, aun en niños de más de dos años (hasta los cuatro o cinco años).

Puede coexistir la reacción negativa con la infección bacilar en los caquécticos, en las formas miliares y en las localizaciones meníngeas.

Tiene importancia la intensidad de la reacción, así como el tiempo que tarde en aparecer. Una reacción tardía es raro que coincida con una tuberculosis en actividad.

En resumen: la tuberculinorreacción tiene valor en patología infantil, sobre todo hasta los dos años; pero en patología de adultos sólo tiene cierta significación cuando es negativa. *En ningún caso, sin embargo, tiene un valor absoluto.* Cuando interesa mucho investigar el estado alérgico, como, por ejemplo, en la vacunación por la B. C. G. por vía subcutánea, es bueno en los casos negativos, como hemos dicho, repetir la intradermoreacción con diluciones al 1 por 100 y 1 por 10.

Insistimos en la necesidad de hacer más de una prueba en los casos negativos.

Es buena práctica simultanear la prueba intradérmica con una cutirreacción (prueba de PIRQUET). Desde luego, puede empezarse practicando solamente ésta, cuyo resultado positivo evita toda otra vía de ensayo.

La cutirreacción se lleva a cabo haciendo dos escarificaciones superficiales de centímetro y medio, separadas por algunos centímetros. En una de ellas se deposita una gota de tuberculina bruta o al décimo (tuberculina para cutirreacción), impregnando bien la línea de erosión. La otra escarificación servirá de testigo. A los cinco o diez minutos se enjuga con un algodón el exceso de tuberculina. Al siguiente día se hace una lectura, y otra a las cuarenta y ocho horas. La reacción positiva se caracteriza por una pápula roja, indurada. Se inicia, a veces, a las doce horas. El apogeo de la lesión se aprecia de las treinta y seis a las cuarenta y ocho horas. Más tarde se atenúa, y a las dos semanas no se aprecia ya nada en el lugar de la prueba.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Reacción de la luetina.—Animados por los resultados que se venían obteniendo con las tuberculinas desde el punto de vista diagnóstico, muchos autores ensayaron la aplicación de extractos de órganos sifilíticos con el mismo objeto, y desde el año 1908 hasta el 1910 se publicaron trabajos con esta orientación por MEIROWSKY, que empleó extracto hepático de heredosífilis; NICOLÁS FAVRE, GAUTIER y CHARLET, que trabajaron con extractos de hígado sifilítico esterilizado a 115° y que denominaron *sifilina,* etc. También se propusieron ciertas sustancias químicas (taurocolato sódico, glicocolato sódico, lecitina, etc.) con el mismo objeto, e incluso, fundándose en ciertas similitudes existentes entre la sífilis y la tuberculosis, se ensayó la tuberculina en aquella enfermedad, buscando un elemento de diagnóstico. Cuando NOGUCHI cultivó el espiroqueta, fué posible la obtención de extractos microbianos puros o *luetina* (1914). De la preparación, obtenida según la técnica de este autor, y que ha prevalecido en el Instituto Rockefeller, se inyectaba 0,035, con un volumen igual de solución salina, en inyección intracutánea, en el brazo.

El ilustre técnico japonés, tristemente desaparecido, distinguió tres tipos de reacción: 1.° *Forma papulosa;* caracterizada por una pápula de 5-10 milímetros de diámetro, aparecida a las veinticuatro o cuarenta y ocho horas, rodeada de un halo rojizo, que va en aumento hasta el tercero o cuarto día, y que desaparece lentamente dentro de los siete días después de la inyección. 2.° *Forma pustulosa.* En un principio tiene el aspecto de la forma anterior y, a partir del cuarto o quinto día, presenta vesiculitas miliares, pudiendo, veinticuatro horas después, convertirse la papula en pústula, que se abre y forma costra. 3.° *Forma tórpida.* Se presenta raras veces y se caracteriza porque desaparece hasta el tercero o cuarto día y hacia el décimo se produce pústula.

Estas lesiones se observan en los sujetos sifilíticos. En los indemnes, se presenta una pequeña placa de enrojecimiento, que desaparece a las cuarenta y ocho horas, sin originar induración, y, a veces, entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas después de la inyección, una induración papulosa que empieza a desaparecer veinticuatro horas más tarde, quedando después solamente una pigmentación amarillenta.

Las seudorreacciones aparecen dentro de los tres o cuatro primeros días. Hay reacciones tórpidas que exigen la observación hasta el décimocuarto día.

NOGUCHI señaló la constancia de la luetin-reacción en la sífilis terciaria. También tendría valor para el diagnóstico de la sífilis congénita. De este criterio participaron DITLEVSEN y otros autores. En los estados primarios y secundarios, sería de menos valor. En la tabes y la parálisis habría un tanto por ciento de casos positivos de consideración. Se haría negativa, mucho más tarde que las reacciones serológicas de hemolisis y se acreditó mucho en el diagnóstico de la queratitis parenquimatosa.

Reacciones con extractos de órganos sifilíticos.—Ensayaron el extracto de pulmón de feto luético FISCHER y KLANSNER (1913), y extracto de este órgano y de hígado y suprarrenales, MÜLLER y STEIN (1913), empleando técnicas de preparación adecuadas. Más tarde recurrieron a extractos de ganglios linfáticos de esta-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

dos primarios y secundarios y, como contraprueba, emplearon extractos de órganos normales. Las inyecciones intracutáneas producían desde las veinticuatro horas, y en mayor grado al tercero y cuarto días, una zona roja de diversa intensidad y con frecuencia infiltración. También se han ensayado los extractos por inyección subcutánea, habiéndose trabajado extensamente con resultados variables.

Reacción de la maleína.—La maleinización es una prueba alérgica muy empleada en veterinaria, y también aplicable al diagnóstica del muermo humano.

La maleína está constituída por un extracto glicérico de cultivos de bacilos del muermo.

En veterinaria se emplea por medio de la oftalmorreacción, instilando en la conjuntiva ocular algunas gotas de la dilución adecuada de maleína, lo que determina, en los casos positivos, congestión y secreción características. También se emplea por inyección subcutánea, que origina en los animales sensibilizados reacción local, fiebre, etc.

Intradermorreacción en el chancro blando.—Fué ideada por ITO (1913) y estudiada con detenimiento por REENSTIERNA. Se practica con emulsiones de bacilos muertos, y se caracteriza por la aparición, en el lugar de la picadura, de una zona papulosa, rodeada de un halo eritematoso, con edema de la región. A veces surge una pústula. Su resultado positivo tiene gran valor, por su especificidad y constancia. Muchas veces es positiva desde el octavo día. También aparece en los antiguos chancrosos.

Reacción de Frei.—FREI comprobó en 1925 que el pus de los bubones de los enfermos afectos de linfogranulomatosis subaguda benigna, o enfermedad de NICOLAS y FAVRE, que reconoce como agente etiológico un virus filtrable, convenientemente incorporado a una cierta proporción de solución fisiológica y después de haber sido sometido a la acción del calor, era susceptible de producir, por inyección intradérmica, en los enfermos del proceso citado, una lesión caracterizada por una pápula. En el extranjero fué comprobado el fenómeno por numerosos experimentadores, y en España fueron de los primeros en estudiarlo GAY PRIETO (1) y DE GREGORIO.

Técnica de preparación del antígeno.—Se obtiene del pus, puncionando un absceso ganglionar que se incorpora a cinco o seis veces su volumen de suero salino. La suspensión se calienta a 60° en baño de agua (una hora diaria tres días seguidos). GAY prefiere prepararle partiendo de ganglios que tritura, incorporándolos de un modo adecuado al suero salino y en la proporción de 1:5. Los antígenos más concentrados producen lesiones demasiado intensas. Cuando la concen-

---

(1) Véase GAY PRIETO: *La linfogranulomatosis subaguda benigna*, 1933.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tración se hace a partes iguales, se pueden producir lesiones necróticas (GAY). La filtración recomienda hacerla dicho autor por muselina, pues cuando se realiza por papel se debilita la acción antigénica. El calentamiento le practica a 60° durante una hora, distribuyendo el antígeno en ampollas de medio c. c., que, una vez cerradas, somete al calentamiento durante dos horas más. Es contrario a la adición de ácido fénico por ser causa de reacciones inespecíficas, y aconseja vivamente que no se pase de 65° en el calentamiento, porque los antígenos son susceptibles de debilitarse por más altas temperaturas.

La duración de los antígenos es de pocos meses. Al cabo de un año son inutilizables. Se deben conservar en la refrigeradora.

En el campo de la experimentación se han utilizado, como antígenos, otros productos, a saber: cerebro de conejos afectos de linfogranulomatosis experimental; líquido cefalorraquídeo de monos enfermos de meningoencefalitis linfogranulomatosa; líquido de vejigatorios provocados sobre los elementos de eritema nudoso linfogranulomatoso, etc.

TÉCNICA DE LA PRUEBA.—SU LECTURA.—El antígeno se inocula, mediante inyección intradérmica, en la cara anterior del brazo o antebrazo, siendo indiferente, en rigor, hacerlo en cualquier lugar de la piel, a la dosis de 1 a 2 décimas de c. c.

En las primeras veinticuatro horas puede aparecer una reacción papulosa, rodeada de un halo rojizo, aun cuando se trate de casos negativos. A las cuarenta y ocho horas, en los casos positivos, se aprecia una pápula dura, de color rojo, vivo o violáceo, del tamaño de una moneda de 0,05 a una peseta, con una zona circundante rojiza. A veces se producen vesículas.

El máximo de la reacción puede lograrse hacia el cuarto día, persistiendo seis o siete días. Cuando son menos intensas las reacciones involucionan antes. No se dará como positiva evidente esta reacción si evoluciona en cuarenta y ocho horas (GAY).

VALOR DE LA REACCIÓN.—Es una reacción de gran constancia. Puede ser negativa cuando la periadenitis no ha afectado a la piel. También lo es cuando coexiste la enfermedad de NICOLÁS y FAVRE con la sífilis florida. Después de curada la linfogranulomatosis continúa siendo positiva la reacción durante muchos años.

La reacción de FREI es de abolengo alérgico y permite ayudar al diagnóstico diferencial entre el proceso linfogranulomatoso y otros procesos como la linfogranulomatosis maligna, etc., permitiendo también diagnosticar la etiología de los síndromes génitorrectales linfogranulomatosos.

Intradermorreacción en el sarampión.—Los estudios de CARONIA (1) atestiguaron el aislamiento de las secreciones nasofaríngeas, sangre, medula ósea y líquido cefalorraquídeo de los sarampionosos, de un diplococo anaerobio.

---

(1) *Dtsch. med. Wochenschr.*, 1924.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

DE VILLA (1924) empleó filtrados de cultivos de gérmenes sarampionosos para practicar una inyección intradérmica, que era positiva en cuatro quintas partes de los sujetos que no habían padecido el sarampión y en una quinta parte de los enfermos. En un todo análogos fueron los resultados de FERRY y FISCHER (1), obtenidos con los filtrados de cultivos de un estreptococo que se pretendía que fuera el agente causal del sarampión, fundándose en la formación de toxina, su neutralización por el suero de convaleciente y la aglutinación producida por éste sobre el estreptococo de referencia. Ninguno de estos trabajos ha tenido la confirmación debida.

Reacciones intradérmicas en la tifoidea y la disentería.—Para estas dos enfermedades se han obtenido pruebas cutáneas desprovistas de valor práctico.

COSTA, DOYER y GIRAUD (*C. R. S. B.*, 1926) ensayaron filtrados de cultivos de bacilos de EBERTH, obteniendo reacción positiva en los individuos normales y negativa en los tíficos.

En 1927, J. HABABOU-SALA (*C. R. S. B.*) dió cuenta de haber empleado con muy buenos resultados la intradermorreacción tifoídica-paratífica, utilizando suspensiones de microbios (EBERTH, paratíficos A y B) provenientes de cultivos en gelós, lavados y muertos por el formol y en proporción de 10 millones por cada décima de centímetro cúbico. Inyectaba en el dermis alrededor de una décima. La reacción positiva se acusaba, a las doce horas, por una zona eritematosa, ligeramente edematosa, de un tamaño variable entre una moneda de 5 francos y la palma de la mano; eritema que duraba más de veinticuatro horas.

El signo positivo de la reacción le observó en los tíficos y sujetos que habían padecido enfermedades tíficas, aun cuando hubiera sido varios años antes. Era negativa en los vacunados. En los sujetos refractarios se observaba una reacción muy ligera.

ARLOING, DUFOURT y PUJOS (2) aceptaron cierta importancia para la reacción intradérmica mediante la toxina tífica. Utilizaron toxina obtenida de cultivos en caldo filtrados por bujía L_3, calentados a 58° durante sesenta minutos. Sería positiva: 1.° En los sujetos indemnes de fiebre tifoidea. 2.° En plena enfermedad y en el período de la convalecencia. 3.° En los sujetos insuficientemente vacunados o que han sido vacunados mucho tiempo antes. Sería negativa. 1.° Pasados quince a veinte días de la convalecencia. 2.° En los vacunados correctamente. 3.° En los que padecieron la tifoidea en época remota.

BROKMANN (*C. R. S. B.*, t. LXXXIX y t. XCII) estudió la cuestión de la intradermorreacción con la toxina disentérica. ZOELLER y LESBRÉ (*C. R. S. B.*, 1926) ensayaron los filtrados de cultivos de veinte días de bacilos SHIGA, a la dosis de 0,2 de una dilución desde el 1/100 al 1/500 en suero salino. Esta inyección producía una reacción que hacia el quinto día se hacía equimótica y a los quince días producía una zona de necrosis, dejando una cicatriz grisácea. La reacción no tenía lugar con toxina calentada a 100° durante media hora y quedaba neutralizada por la incorporación del suero antidisentérico. Se aminoraba o desaparecía en los individuos tratados con anatoxina disentérica. En el conejo, el estudio llevado a cabo no dió resultados paralelos con el proceso de la inmunización.

Reacción intradérmica en la tricoficia.—Se ha demostrado la hipersensibilidad de los tricofíticos, tanto desde el punto de vista dérmico como general, para

---

(1) *Jour. of the Americ. medical Assoc.*, 1926.
(2) Academia de Medicina de París, 1929.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

el antígeno específico. Existen varios preparados en el comercio: *Trichon,* de SCHERING; *Trichophytin,* de HOECHST; etc. Se emplean estos productos por una de las cuatro vías, que son también utilizadas para la reacción tuberculínica: 1.° *Prueba subcutánea.* A las veinticuatro horas de inyectar un c. c. de dilución al 1 por 10.000 de Trichopytin se aprecia enrojecimiento y tumefacción en el lugar de la puntura, movimiento febril e incluso reacción focal.—2.° *Prueba cutánea.* Se emplea el Trichophytin concentrado.—3.° *Prueba percutánea.* Se lleva a cabo con Trichophytin con el 50 por 100 de lanolina, para friccionar la piel.—4.° *Prueba intracutánea.* Se inyecta 0,1 a 0,2 de Trichon al 1/10 ó de Trichophytin al 1/50 ó 1/1.000. La elección de las dosis hay que precisarla bien, porque con fuertes concentraciones pueden reaccionar también los sujetos sanos. A las doce o veinticuatro horas se produce una pápula rodeada de halo eritematoso y en las reacciones muy intensas se originan flictemas o pústulas.

Ciertas enfermedades dérmicas pueden dar reacciones inespecíficas (lupus vulgaris, impétigo contagioso, etc.).

Reacciones intradérmicas en la actinomicosis.—Han comprobado la sensibilización GOUGEROT, HÜBSCHMANN, CLAIRMONT y otros. CLAIRMONT (1922) recomendó el empleo de un autolizado, de una raza patógena diluído del 1: 2.000 al 1: 20.000, cuya inyección adecuada produce infiltración roja con manifestaciones generales y fiebre. Parece ser que los tuberculosos reaccionan positivamente con estos antígenos.

GOUGEROT y HÜBSCHMANN emplearon filtrados de cultivos en caldo.

Reacciones intradérmicas en la esporotricosis. — La sensibilización que la esporotricosis determina se puede apreciar por administración del antígeno por vía per, sub e intracutánea. PLAUT sería partidario de la prueba subcutánea.

El organismo sensibilizado para la esporotricosis lo estaría para otras micosis; por esto el valor de las reacciones alérgicas estribaría en los casos negativos, que permitirían excluir la esporotricosis (GOUGEROT).

El antígeno (*esporotriquina*) se prepara triturando un asa de cultivo joven que, incorporada a 10 c. c. de solución salina, se calienta a 120°. Hay que comprobar bien la esterilidad.

Para la prueba subcutánea se inyecta medio c. c. Produce manifestaciones locales y fiebre.

Para practicar la prueba intracutánea se sigue la técnica de GOUGEROT, que consiste en inyectar I-III gotas de una dilución de cultivo de esporotrico BEURMANNI, que produce un nódulo rojo rodeado de una aureola rosada que alcanza el máximo a las cuarenta y ocho horas, retrocede del tercero al octavo día y desaparece entre ocho y treinta días después.

Reacción intradérmica en el Muget.—El extracto y la toxina han proporcionado a THOMAS reacciones positivas con mayor frecuencia en los niños enfermos que en los sanos, sin que exista una relación clara entre la reacción y el estado de inmunidad.

Reacción intradérmica en la oxiuriosis.—SCHRÖPL (1926) sospechó la sensibilización en los portadores de estos parásitos. Empleó extractos de oxiuros frescos, preparados en extracto alcohólico, y una vez filtrados los empleaba en diluciones que representaban de 1/1.000 a 1/10.000 de sustancia. Este extracto se inyecta a la dosis de 0,1 intracutáneamente con simultánea prueba testigo de solución alcohólica y solución fisiológica. Dentro del primer día se puede producir reacción en la prueba genuina y en las pruebas testigos, sobre todo en los sujetos con dermo-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

grafismo. Por esto hasta el segundo día no tienen valor las lecturas. Una reacción se considerará como positiva cuando se haga patente una pápula de las dimensiones de una lenteja, como mínimo.

DIAGNOSTICOS BASADOS EN LA REACCION DE FIJACION DEL COMPLEMENTO

Reacción de Bordet-Gengou.—Los conceptos de amboceptor, complemento y antígeno, y el fenómeno de la hemolisis, nos son familiares por cuanto se expuso en el capítulo de la inmunidad. En virtud de aquella exposición, sabemos que un amboceptor en presencia del antígeno específico, forma un todo dotado de gran apetencia para el complemento. Por esta causa, el complemento queda unido, *fijado,* al complejo antígeno-amboceptor.

Este fenómeno se logra también *in vitro*. De modo que si en un tubo de ensayo mezclamos, por ejemplo, una suspensión microbiana con suero de un animal inmunizado para dicho microbio y agregamos un suero fresco que posea complemento (suero fresco de cobayo), quedará fijada al complejo microbio-suero específico, una cierta proporción de complemento.

Por consiguiente, es posible investigar determinados anticuerpos empleando los antígenos específicos, y al contrario.

Pero para apreciar si el complemento ha sido fijado, es preciso un reactivo y esto se consigue agregando a la mezcla suero específico —antígeno—complemento, una vez que ha transcurrido el tiempo necesario para que la fijación complementaria tenga lugar, un segundo sistema que haga patente la presencia o ausencia del complemento. Este sistema es una mezcla de glóbulos rojos y su anticuerpo específico (amboceptor hemolítico), con el cual si la hemolisis se verifica, entenderemos que el primer sistema no fijó el complemento.

De esto se deduce que en las reacciones positivas no habrá hemolisis.

La hemolisis total se traduce en transparencia absoluta de la suspensión eritrocítica (reacción negativa).

La falta de hemolisis (reacción positiva), se aprecia por la turbidez al principio y después por la sedimentación de los glóbulos rojos intactos que dejan la masa líquida sobrenadante incolora. Los grados de hemolisis parcial (reacciones débilmente positivas) determinan, cuando se sedimentan los hematíes, cierto grado de enrojecimiento del líquido sobrenadante.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En los laboratorios de bacteriología se emplean a diario las pruebas de fijación de complemento. En clínica se utilizan también a cada paso, principalmente para cuatro diagnósticos: sífilis, quiste hidatídico, tuberculosis y gonococia.

En la sífilis, la reacción de fijación no se practica con arreglo al criterio de especificidad que caracteriza el fundamento de la prueba de BORDET-GENGOU. Como es sabido, no es preciso un antígeno específico, y en la moderna serología el luodiagnóstico se consigue con el mismo resultado utilizando los extractos de órgano normal que empleando los extractos de órganos sifilíticos, y a veces con ventaja sobre éstos.

En este lugar, donde venimos tratando lo más esencial del diagnóstico relacionado íntimamente con el mecanismo inmunológico, sólo deberíamos exponer aquellas pruebas en las que se reconoce como fundamental la especificidad. De modo que habríamos de incluir aquí, además de las pruebas de aglutinación, intradermoreacción ya expuestas, etc., las de fijación del complemento, basadas en el genuino mecanismo de la reacción de BORDET-GENGOU (reacción de WASSERMANN con antígeno específico de órgano sifilítico; reacción de WEINBERG; reacción de fijación con antígeno gonocócico; reacción de fijación con antígeno tuberculoso, etc.). La prueba de WASSERMANN, como se practica actualmente (antígeno de órgano normal), y las pruebas floculantes, en las que intervienen, del mismo modo, antígenos inespecíficos, no tienen, en rigor, cabida en este capítulo; corresponden a las pruebas biológicas en general.

No obstante, unas y otras serán tratadas en el presente capítulo para la mayor claridad expositiva.

Reacción de Wassermann.—MATERIAL.—Pipetas y tubos deben esterilizarse de preferencia mediante el calor seco.

SOLUCIÓN SALINA.—Se prepara con cloruro de sodio purísimo, disuelto en agua destilada, en proporción de 8,5 gramos por litro. Se esteriliza ulteriormente al autoclave.

SUERO DEL ENFERMO.—Se obtendrá por punción venosa (de 5 a 6 c. c. de sangre). Cuando el coágulo se ha retraído (conviene separarle de las paredes a los pocos minutos de operarse la coagulación) se retira el suero y se inactiva a 55° durante media hora, en baño de agua. Para utilizarle en la reacción se incorporan 2 c. c. a 3 c. c. de solución salina.

COMPLEMENTO.—Se punciona el corazón de un conejo de Indias, extrayendo de 4 a 5 c. c. de sangre, y retirando el suero del mismo modo que se hizo con el del enfermo. Puede obtenerse también haciendo una incisión en el cuello del animal sobre el borde anterior del esternocleidomastoideo y buscando una vena de buen calibre, que se secciona. Conviene emplear, mezclados, los sueros de varios cobayos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los animales sangrados se dejarán sin sangrar durante algunas semanas para que se regenere el complemento.

Se utiliza incorporando 1 c. c. a 9 c. c. de solución salina, procediendo a su titulación del siguiente modo:

	NÚMERO DE LOS TUBOS					
	I	II	III	IV	V	VI
Solución de complemento al décimo.	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0.3
Solución salina.	1,45	1,4	1,35	1,3	1,25	1.2
De la mezcla a partes iguales de amboceptor hemolítico (con arreglo al título) y de la suspensión de glóbulos rojos al 5 por 100.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.

A la hora de permanencia en la estufa a 37° o a la media hora si se coloca en el baño a igual temperatura, se leen los resultados, eligiendo como dosis complementaria el duplo de la menor cantidad de solución de complemento que haya producido hemolisis total. Después de calculada dicha cantidad, se hace la dilución para que ésta lleve la dosis complementaria en medio c. c.

El complemento se conserva activo durante quince a veinte días como mínimo a la temperatura del laboratorio y más aún en la refrigeradora, incorporándole cloruro sódico en cantidad que dé lugar a una solución hipertónica y agregándole un antiséptico adecuado, pues el fracaso de los procedimientos de AUSTIN, iniciador de estas técnicas (1914), THOMPSON y RHAMY, radicaban exclusivamente en la contaminación de las soluciones.

Nosotros empleamos el procedimiento de RONCHÉSE, que consiste en mezclar una parte de suero fresco de cobayo con parte y media de la solución propuesta por dicho autor (1). En el momento de necesitar la alexina, se diluye la solución concentrada en tres veces su volumen de *agua destilada*, con lo cual cada centímetro cúbico de esta dilución contiene 0,1 de complemento en solución isotónica (8,1 por 1.000). Después se verifica la titulación del mismo modo que antes hemos dicho.

El Instituto Llorente pone a disposición de sus colegas el complemento en solución hipertónica.

ANTÍGENO.—El práctico sólo tiene que hacer la dilución con arreglo a la titulación que se anota en la etiqueta de la ampolla.

(1) Cloruro sódico, 54 gramos; quinoxol o sunoxol, 0,25; agua destilada, cantidad suficiente para 1.000 c. c.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Supongamos que el título es 0,05. Esto quiere decir que la dosis que hay que poner en los tubos correspondientes es de 0,05 c. c. pero como todos los elementos van en vehículo de solución salina, haciendo un volumen de 0,50 c. c., en el presente caso tendremos que agregar por cada 0,05 de antígeno 0,45 de la mencionada solución salina. Claro es que previamente calcularemos la cantidad de antígeno que necesitamos para todos los tubos de la reacción o reacciones que hayamos de practicar, y de una vez haremos la disolución. Así, por ejemplo, si necesitamos para cinco tubos, emplearemos 0,25 de antígeno y 2,25 de solución salina. Para diluir el antígeno, se mezcla rápidamente con un volumen igual de solución salina (arrojando la solución sobre el antígeno), y al cabo de unos segundos se añade el resto de dicha solución. Algunos autores prefieren hacer la incorporación agregando gota a gota, despacio, la solución al antígeno.

SUERO HEMOLÍTICO ARTICARNERO.—Las diluciones se practicarán con arreglo al mismo criterio. Si el título es de 0,002, quiere decirse que esta es la cantidad que debe llevar cada tubo, en el medio centímetro cúbico que suman el suero y la solución fisiológica. Así, por ejemplo, si necesitamos veinte dosis, es decir, para veinte tubos, disolveremos 0,04 c. c. de suero hemolítico en 9,96 de solución salina, empleando en cada tubo 0,5 c. c. de esta dilución.

GLÓBULOS ROJOS DE CARNERO.—De no tener un animal destinado al efecto, se puede disponer de la sangre del matadero. Recientemente extraída, se desfibrina y se agita en un frasco con bolas de vidrio o con una varilla de la misma materia. Todo este material ha de ser previamente esterilizado.

Después de desfibrinada se mezcla con dos volúmenes de solución salina y se centrifuga. Una vez sedimentados los glóbulos rojos, se decanta cuidadosamente el líquido sobrenadante, que se sustituye por otro volumen igual de solución salina, agitando nuevamente esta mezcla y sometiéndola después a la centrifugación. Se vuelve a decantar el líquido sobrenadante, y se repiten todas las operaciones expuestas hasta seis veces, con objeto de obtener un lavado perfecto de los glóbulos. Del sedimento del último lavado se recoge 1 c. c., que se mezcla con 20 de solución salina. De este modo tenemos la suspensión de glóbulos al 5 por 100.

Los glóbulos así preparados se conservan bien durante algunos días, sobre todo guardándolos en refrigeradora. Nosotros preferimos obtenerlos en el día que se practica la reacción.

Cerciorados de la bondad de todos los elementos que integran la reacción, procedemos a practicarla con arreglo al esquema siguiente:

Instituto San Isidro de Madrid 2009

PAUTA PARA PRACTICAR LA REACCION DE WASSERMANN

	NÚMERO DE LOS TUBOS								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Solución salina al 8,5 por 1.000				1 c.c.	0,5 c. c.				
Antígeno (diluído según la titulación) . .	0,5 c. c.	1 c.c.				0,5 c. c.		0,5 c. c.	
Complemento (1)	0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.		0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.
Suero a investigar (2 en 3)	0,5 c. c.		1 c.c.		1 c.c.				
Suero positivo (2 en 3)						0,5 c. c.	1 c.c.		
Suero negativo (2 en 3)								0,5 c. c.	1 c.c.

Colóquense los tubos en la estufa a 37° durante una hora o media, si se dispone de baño, y entonces agréguese a cada tubo:

	NÚMERO DE LOS TUBOS								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
De la mezcla a partes iguales de solución de amboceptor hemolítico (con arreglo al título) y de la suspensión de glóbulos rojos	1 c.c.	1 c.c.	1 c.c.	1 c.c.	1 c.c.	1 c.c.	1 c.c.	1 c.c.	1 c.c.

A la hora de permanencia en la estufa o a la media hora, si se utiliza el baño, se hace la lectura.

(1) Diluído con arreglo al título que nos haya dado.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

	NÚMERO DE LOS TUBOS								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Resultado en reacciones positivas.	+	—	—	—	+	+	—	—	—
Resultado en reacciones negativas	—	—	—	—	+	+	—	—	—

Esta técnica puede perfeccionarse empleando más de un antígeno. Esta es la tendencia de los serólogos.

Con ventaja, desde el punto de vista de la sensibilidad, es recomendable emplear la dosificación del complemento por el procedimiento de KAPSENBERG. Para esto se disponen, simultáneamente, dos series de tubos en la siguiente forma:

SERIE A

	TUBOS				
	1	2	3	4	5
Complemento al 1/10	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25
Solución salina.	1,45	1,40	1,35	1,30	1,25
Mezcla a partes iguales de solución de amboceptor hemolítico y de suspensión de glóbulos al 5 por 100 (sistema hemolítico)	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.

SERIE B

	TUBOS				
	1	2	3	4	5
Complemento al 1/10	0,1	0,15	0,20	0,25	0,30
Antígeno diluído con arreglo al título.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Suero salino.	0,9	0,85	0,80	0,75	0,70
Sistema hemolítico.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.

Ambas series se colocan en la estufa a 37° durante una hora o durante treinta minutos, si se dispone de baño, y entonces se hace la lectura, eligiendo como dosis complementaria *la suma de la cantidad*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mínima que hemolisa totalmente en la serie B, y de la mitad de la cantidad que se comporta del mismo modo en la serie A. Ejemplo: si se verifica la hemolisis total en los tubos 4 y 5 de la serie A y 4 y 5 de la Serie B, la dosis complementaria será 0,25 + 1/2 0,20 = = 0,35; entonces se incorporan a cada 0,35 de solución de complemento 0,15 de solución salina, para emplear 0,50 como dosis complementaria. Con este modo de calcular las dosis de complemento se puede usar también la pauta final anteriormente indicada, pero es usado también este otro esquema:

	TUBOS						
	1	2	3	4	5	6	7
Antígeno.	la dosis	la dosis	la dosis	0	0	0	0
Suero inactivado del enfermo.	0,1	0,1	0	0,2	0,2	0	0
Complemento (Título KAPSENBERG B + + 1/2 A.)	B+½A	B	B	B	A	A	0
Sistema hemolítico.	la dosis	la dosis	la dosis	la dosis	la dosis	la dosis	la dosis

RESULTADOS

REACCIONES NEGATIVAS		REACCIONES POSITIVAS
1	—	+
2	—	+ (para que tenga valor ha de hemolizar el tubo 4).
3	—	—
4	—	Si hemoliza tiene valor el número 2.
5	—	—
6	—	—
7	+	+

Está también extraordinariamente acreditada la técnica de CALMETTE y MASSOL, en la que se emplean grandes cantidades de suero. Este requisito constituye un gran inconveniente, lo que, unido al

Instituto San Isidro de Madrid 2009

concepto, cada vez más sólidamente fundado, de la preferencia que hay que dar a los métodos de suero activo en colaboración con las demás técnicas de floculación, hace que se vaya relegando a segundo lugar el método citado e incluso los que hemos expuesto.

Serodiagnóstico de la sífilis por los métodos de hemolisis con suero activo.—La inactivación de los sueros merma sensibilidad a la prueba de desviación del complemento en el diagnóstico de la sífilis. Por esto ha tenido y tiene tantos partidarios la reacción de HECHT. Pero a esta reacción se le ha objetado, con razón, el arrojar buen número de resultados inespecíficos, explicándose este error por la prolongada acción del calor en el período incubatorio. En esto ha estribado la modificación más importante de las técnicas con suero frío: *supresión del período incubatorio* (BERNARD y JOLTRAIN, TSIEN-YUNG, TSÜ, NAVARRO MARTÍN y HOMBRÍA, FUENTE HITA, etc.).

La modificación, por fortuna, ha sido seguida de un éxito rotundo, que además facilita la prueba con un ahorro de tiempo considerable.

He aquí dos modificaciones recomendables:

TÉCNICA DE NAVARRO HOMBRÍA.—Se opera con suero fresco del enfermo, antígeno de BORDET-RUELENS (preferible por su nulo poder anticomplementario) y suspensión de glóbulos rojos de carnero al 5 por 100.

TITULACIÓN DEL PODER HEMOLÍTICO

	TUBOS		
	1	2	3
Suero problema activo	0,1	0,1	0,1
Suspensión al 5 por 100 de hematíes de carnero	0,2	0,4	0,6
Solución fisiológica (8,5 por 100)	0,2	0,2	0,2

Permanencia de los tubos durante diez minutos al baño de agua de 37° y lectura de los resultados. Se elige como dosis de glóbulos la mayor que ha sido objeto de hemolisis total. Inmediatamente se procede a practicar la reacción propiamente dicha (1).

(1) Si el suero no hemolisa la dosis 0,2 de glóbulos, repítase la prueba con 0,1, o en todo caso hágase la reacción añadiendo al suero problema 0,1 de suero activo negativo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

REACCIÓN PROPIAMENTE DICHA

	TUBOS		
	1	2	3
Suero problema activo	0,1	0,1	0,1
Dilución de antígeno (1)	0,1	0,2	0
Suspensión 5 por 100 hematíes de carnero	En los tres tubos, la cantidad elegida en la prueba anterior.		

Permanencia de los tubos diez minutos al baño de agua, y si el tubo 3 ostenta hemolisis, lectura de los resultados.

TÉCNICA DE FUENTE HITA.—Difiere de la anterior en que emplea glóbulos humanos y hemolisina antihumana y en el tiempo de permanencia de los tubos en el baño, tanto en la primera como en la segunda parte de la reacción.

TITULACIÓN DEL PODER HEMOLÍTICO

	TUBOS		
	1	2	3
Suero problema activo	0,1	0,1	0,1
Dilución de hemolisina antihumana con arreglo al título	0,1	0,1	0,1
Hematíes humanos 5 por 100	0,2	0,4	0,6

Treinta minutos al baño de 37°. La mitad de la dosis máxima de suspensión de hematíes hemolisada se elige para la parte fundamental de la reacción, que se dispone así:

REACCIÓN PROPIAMENTE DICHA

	TUBOS		
	1	2	3
Suero problema activo	0,1	0,1	0,1
Dilución de hemolisina antihumana	0,1	0,1	0,1
Antígeno diluído	0,1	0,2	0
Hematíes humanos al 5 por 100	En los tres tubos, la mitad de la dosis hemolisada en la titulación del poder hemolítico.		

(1) Diluído con arreglo al título (antígeno de BORDET-RUELENS). El antígeno de BORDET-RUELENS es el más apto para la prueba de HECHT, y en general para todas las reacciones con suero activo, por su exiguo poder anticomplementario. Se emplea en estos casos diluído al décimo, a las dosis de 0,1 y 0,2 c. c.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

A los quince minutos de permanecer los tubos al baño de 37° se comprueba si el tubo 3 está hemolisado, y en caso afirmativo se leen los resultados de los tubos 1 y 2.

* * *

Estos procedimientos, unidos a las pruebas floculantes, permiten, ciertamente, prescindir en muchos casos de los procedimientos hemolíticos al suero inactivo, extraordinariamente más complicados.

OTRAS APLICACIONES DE LA REACCION DE FIJACION DEL COMPLEMENTO

Aparte el diagnóstico de la sífilis, se emplea la reacción de fijación del complemento en la práctica clínica para tres diagnósticos principalmente: gonococia, tuberculosis y quiste hidatídico.

Para la gonococia se emplea como antígeno una suspensión de gonococos (1) muertos por el calor, eligiendo como dosis la mitad de la cantidad máxima que consienta la hemolisis en presencia de la dosis completamente elegida, según el esquema aconsejado para la reacción de WASSERMANN.

Para la tuberculosis recurrimos al antígeno de BESREDKA, y procedemos con suero inactivado y con suero activo, conforme a estos esquemas:

TECNICA CON SUERO INACTIVADO

Titulación del complemento.

SERIE A.	TUBOS 1	2	3	4	5
Complemento 1/10	0,05	0,1	0,15	0,20	0,25
Suero salino.	1,45	1,40	1,35	1,30	1,25
Sistema hemolítico.	1	1	1	1	1

Baño de agua a 37° 20 minutos.

(1) Recientemente cultivados en medio sólido, recogidos en solución salina y muertos por el calor (55°-56°). Para el cultivo de un tubo de gelos-ascitis se emplean 10 c. c. de solución salina, siendo preciso hacer una cuidadosa titulación del antígeno así preparado, que hay que probar a esta concentración a 0,1, 0,15, etc., y al décimo, mediante otra escala progresiva (0,1, 0,15, 0,20, etc.).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SERIE B.	TUBOS 1	2	3	4	5
Complemento 1/10	0,1	0,15	0,2	0,25	0,30
Antígeno BESREDKA.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Suero salino.	1,0	1,05	1,0	0,95	0,9
Veinte minutos al baño.					
Sistema hemolítico.	1	1	1	1	1

Veinte minutos al baño.

Se toma como dosis complementaria la dosis mínima que hemolisa totalmente en la serie B, más la mitad correspondiente a la serie A, o sea el cálculo de KAPSENBERG.

Después para la reacción se dispone así la prueba:

	TUBOS 1	2	3
Antígeno BESREDKA.	0,3	0,3	0
Suero inactivado.	0,1	0,3	0,5
Complemento	En todos la dosis resultante de la titulación.		
Solución salina	En todos cantidad para completar 1,5 c. c.		
Veinte minutos al baño 37°.			
Sistema hemolítico	En todos la dosis correspondiente.		
Veinte minutos al baño y lectura.			

Para que tenga valor la lectura de los tubos 1 y 2 ha de haber hemolisis en el tubo 3.

TECNICA CON SUERO ACTIVO

Titulación del poder hemolítico.

	TUBOS 1	2	3	4	5
Suero activo.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Glóbulos de carnero al 5 por 100. .	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Suero salino.	0,4	0,3	0,2	0,1	0,0

Diez minutos al baño de agua a 37°.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La mayor dosis de glóbulos hemolisados se acepta para la reacción propiamente dicha.

	TUBOS		
	1	2	3
Suero activo.	0,1	0,1	0,1
Antígeno BESREDKA.	0,1	0,2	0,0
Suero salino.	0,2	0,1	0,3

Quince minutos al baño.

Glóbulos. . . . . La cantidad establecida por la titulación.

Diez minutos al baño y lectura.

Reacción de Weinberg.—Para hacer esta reacción recomendamos una pauta análoga a la empleada en la de WASSERMANN.

Todos los elementos que intervienen en la prueba se preparan igual que para dicha reacción. Solamente varía el antígeno, que está constituído por líquido hidatídico y se emplea puro.

	NÚMERO DE LOS TUBOS			
	1	2	3	4
Solución salina.	0,2	0,4	0,4	0,00
Antígeno (líquido hidatídico).	0,3	0,1	0,6	0,0
Complemento (1)	0,5	0,5	0,5	0,5
Suero a investigar (3 en 2)	0,5	0,5		1,0

Colóquense los tubos durante una hora a 37° (estufa), o durante media hora si se dispone de baño, y al cabo del tiempo indicado, agréguese a cada tubo:

	NÚMERO DE LOS TUBOS			
	1	2	3	4
De la mezcla a partes iguales de solución de amboceptor hemolítico (con arreglo al título) y de la suspensión de glóbulos rojos al 5 por 100.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	1 c. c.

(1) Titulado y diluído de modo que en 0,5 vaya el duplo de la dosis mínima complementaria.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Para dar valor a la prueba ha de haber hemolisis total en los tubos 3 y 4, testigos del antígeno y del suero problema, a doble dosis. La hemolisis total en ambos tubos excluye toda duda acerca del poder anticomplementario de los dos elementos.

El tubo 2 tiene por objeto formar juicio del grado de positividad del suero, puesto que contiene la tercera parte que el tubo 1.

REACCIONES COMPLEMENTARIAS DE LA DE WASSERMANN BASADAS EN LA FLOCULACION

Se trata de soluciones de lipoides y colesterina que producen una floculación en presencia de las sustancias reactivas de los sueros sifilíticos.

Estas pruebas floculantes son ajenas al concepto clásico de las inmunorreacciones, como verdaderamente lo son también las pruebas de WASSERMANN y sus modificaciones, ya que se practican con suspensiones lipoideas inespecíficas. La teoría de su funcionamiento, algo compleja, la encontrará el lector en los trabajos monográficos; por ejemplo, el folleto de KISS (1).

En este capítulo expondremos, como complemento de las pruebas de hemolisis, las de floculación, aun cuando el mecanismo no sea pertinente al inmunodiagnóstico. No estimamos superfluo advertir que tanto por lo que respecta a estas reacciones como a todas las reacciones y métodos con aplicación a la clínica, que describimos en este libro, solamente se exponen los de uso más frecuente, omitiendo los que sólo tienen interés histórico, los novísimos aún no incorporados al acervo de lo sancionado en la clínica diaria, así como aquellos de gran delicadeza privativos de los especializados en materias de laboratorio.

Expuesto elementalmente, el mecanismo de las reacciones serológicas de tipo floculante (PORGES, MEYER, HERMANN, PERUTZ, MEINICKE, etc.) se explica por fenómenos coloides; se produciría una precipitación de globulinas y actuarían como cuerpos precipitantes las sustancias reactivas de los sueros sifilíticos, que neutralizarían la acción del protector, poniendo en juego mecanismos físicoquímicos (carga eléctrica, tensión superficial, etc.). La misma reacción de fijación de complemento tendría este mecanismo. Los lipoides del extracto, en presencia del suero específico, ocasionarían una modificación por defecto en el grado de dispersión de las globulinas, las que, modificadas, obrarían sobre el complemento, modificándole

(1) KISS: *Technik und theorie der Serumuntersuchung auf syphilis*, 1930.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

a su vez. En las reacciones floculantes, la colesterina, el tolú, etc., exaltan la disminución del poder de dispersión, hasta ocasionar la floculación, cuyas partículas podrían ser globulinas descompuestas o combinación de lipoides y globulinas.

REACCIONES FLOCULANTES CON ANTIGENOS QUE CONTIENEN TOLÚ

Reacción de enturbiamiento de Meinicke (M. T. R.).—Su técnica es muy sencilla. Se opera con suero fresco, sin activar. La dilución del antígeno se hace del modo siguiente: En un tubo de ensayo se deposita 1 c. c. de antígeno, y en otro, 10 c. c. de solución salina carbonatada (1). Ambos tubos se sumergen durante cinco minutos en un baño de agua de 40-45°. Al cabo de este tiempo se sacan del baño los tubos, se secan rápidamente con un paño, se vierte rápidamente la solución salina sobre el antígeno, y, para mezclar bien la solución, se pasa ésta de un tubo a otro varias veces.

Antes de diluir el antígeno, se disponen los tubos de la prueba: uno, en el que se depositan 0,2 c. c. de suero fresco del enfermo, y otro, que contendrá 0,2 c. c. del mismo suero y una gota de formol puro.

Se agrega a cada tubo 1 c. c. de la dilución del antígeno, y se agitan suavemente.

Conviene emplear dos antígenos de diferente sensibilidad, mezclados a partes iguales, o también separados para hacer dos pruebas.

En las reacciones fuertemente positivas, al poco tiempo se aprecia la opacificación del tubo 1 y ulteriormente una marcada precipitación. En las reacciones menos intensas tarda más tiempo en aparecer la opacificación. Debe hacerse una lectura inmediatamente después de hacer la reacción, otra a la hora, otra a las dos horas y, finalmente, otra a las dieciocho o veinticuatro horas. En todas las lecturas se hará la observación comparando el tubo 1 con el tubo que contiene formol (testigo), cuya transparencia permanece invariable.

La nueva reacción de aclaramiento de Meinicke (M. K. R. II).—MEINICKE, el infatigable serólogo, ha propuesto una nueva reacción sobre la base de la prueba de aclaramiento según la orien-

---

(1) Se prepara diluyendo en 99 c. c. de solución de ClNa al 3 por 100, un centímetro cúbico de una solución que contenga en 100 c. c. de agua destilada un gramo de carbonato sódico y tres de ClNa.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tación de la M. K. R., que en el Congreso Internacional de Laboratorio celebrado en Montevideo (1930) se mostró asemejable a las reacciones de KAHN y MÜLLER, diputadas como las mejores en la Conferencia de Copenhague (1928) (1).

La nueva reacción de MEINICKE, en cuanto a la técnica, tiene positivas ventajas. Necesita una sola dilución de solución salina para incorporar el extracto; permite apreciar grados de intensidad de reacción con muy poco esfuerzo técnico; se adapta al examen microscópico, que se verifica de un modo bastante rápido y con resultados de gran finura; es de una gran sencillez, y, sobre todo, parece muy sensible y específica.

El antígeno es un extracto de corazón bóvido, con tolú y azul Victoria.

La técnica de la reacción es de ejecución muy sencilla.

ANTÍGENO.—Se conservará, como otros tantos extractos, al abrigo de la luz y a la temperatura del laboratorio, tapado con un tapón de corcho cubierto por papel de estaño.

Se toma una parte del antígeno y se deposita en tubo de ensayo de buen tamaño. En otro tubo igual se vierte la solución salina (3,5 por 100), de irreprochable preparación y en un volumen diez veces mayor que el extracto. Ambos tubos se llevan a un baño de agua a 57-58° hasta que alcancen la temperatura de 55-56°. El agua debe rebasar uno a dos centímetros del límite superior del líquido de los tubos, y es buena práctica sumergir simultáneamente un tubo con la misma cantidad de solución salina, provisto de termómetro para saber el momento en que se obtiene la temperatura deseada. Llegado este instante, se sacan del baño los tubos, se secan rápidamente por fuera y se vierte la solución salina sobre el antígeno; después se pasa la mezcla al tubo que contenía la solución, y a continuación se vierte de nuevo la mezcla de este tubo sobre el otro. Inmediatamente, para completar la madurez, se deja la suspensión en el baño durante dos minutos, y en seguida se distribuye en los tubos de reacción.

SUERO.—Se emplea, activo y limpio de hematíes, a una sola dosis (0,2), que se deposita en un tubo de 8 centímetros de altura por un centímetro de diámetro.

INCORPORACIÓN DEL ANTÍGENO AL SUERO.—La suspensión turbia y azul se incorpora a razón de 0,5 por tubo. Después se agitan suavemente los tubos, cuya mezcla presenta aspecto turbio lechoso y coloración azulosa o azul amarillenta.

---

(1) *Münch. Med. Wochen.*, 1932, núm. 10; *Zentralblatt für Bakteriologie*, etc., 27 de agosto de 1932; *Beitrage zur Arztlichen Fortbildung*, año I, núm. 15.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

* * *

La positividad de la reacción se puede apreciar:

a) Por lectura a simple vista, o con lupa de cuatro aumentos, a la hora y media.

b) Por lectura a simple vista al siguiente día (modalidad de aclaramiento).

c) Por examen microscópico (60 aumentos) de una gota de la mezcla antígeno-suero, a la hora y a las dos horas.

d) Por inspección del grado de cohesión del sedimento producto de la centrifugación de la mezcla de referencia.

Las modalidades que permiten mayor finura de apreciación, es decir, más sensibilidad, son la microscópica y la de centrifugación. Por esto, practicando las cuatro modalidades se pueden obtener datos cuantitativos.

Para lograr este objeto, se procederá así: Se dispondrán dos tubos para cada suero, con idénticas cantidades de antígeno y suero (0,2 de suero y 0,5 de suspensión antigénica, mezclados como se ha dicho). Uno de ellos (tubo 1) se deja para la lectura con lupa a la hora y media y para la lectura como reacción de aclaramiento. Del otro tubo (tubo 2), inmediatamente después de incorporar el antígeno, se toma, con una pipeta de ancha extremidad, una pequeña porción, y sobre un portaobjetos bien desengrasado se hace un trazo como de dos centímetros, que deja una gota extendida en forma de bastón. En un portaobjetos se pueden depositar cómodamente VII o IX gotas. Después se coloca el portaobjetos en una placa de PETRI al lado de un trozo de algodón hidrófilo humedecido, y una vez cerrada la placa, se deja a la temperatura del laboratorio hasta el momento de la lectura.

El tubo 2, después de haber tomado la gota para la prueba microscópica, se somete a la centrifugación (diez minutos a 2.000 revoluciones por minuto), y a continuación, con sumo cuidado, se vierte el líquido sobrenadante y se coloca el tubo *invertido* en el soporte.

LECTURA E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.—*Tubo 1.* (Modalidades de floculación y aclaramiento.)—Se dejan los tubos de reacción a la temperatura del laboratorio. *A la hora y media* se inspeccionan a simple vista o con lupa de cuatro aumentos, como si se tratara de una reacción de aglutinación o de las floculantes conocidas. En las pruebas negativas no se observa floculación, y el líquido aparece amarillo azuloso. En las fuertemente positivas se ven los flóculos muy típicos, y en parte sedimentados, y el líquido desprovisto

Instituto San Isidro de Madrid 2009

del color azul. Las positivas débiles se caracterizan por falta de empalidecimiento del líquido y presencia de flóculos finos.

Para una apreciación cuantitativa macroscópica, se hace una segunda lectura *al día siguiente,* habiendo dejado los tubos a la temperatura del laboratorio (modalidad de aclaramiento). Entonces se observa que los tubos de los sueros negativos están opacos, blanco-lechosos, como inmediatamente después de hacer la incorporación, y aun cuando se aprecia una pequeña capa sedimentada, esto no tiene significación, siempre que el líquido no se aclare, aunque sólo sea de un modo parcial. En las reacciones fuertemente positivas el líquido se presenta claro, y a su través se distinguen muy bien los detalles de la ventana. En los casos débiles se aprecian éstos con dificultad.

Tubo 2. (Modalidades de centrifugación y microscópica.)—En un 1 por 100 de casos de sífilis puede ocurrir que sean negativas las pruebas de floculación, por existencia de sustancias inhibidoras aparecidas en los sueros fuertemente positivos que sobrepasan el límite de la reacción. Son sueros que dan WASSERMANN positiva y con los que fallan todas las pruebas floculantes. Para conseguir en ellos resultados positivos con esta reacción, se recurre al artificio de la prueba de centrifugación, que nosotros aconsejamos hacer sistemáticamente. *A la media hora,* si la reacción es positiva, se observa que el depósito no ha variado de aspecto. Si es negativa, el sedimento se ha deslizado en formas de pequeñas bandas blanco-azuladas, y si es débilmente positiva, el sedimento se ha ensanchado, sin descender francamente en bandas hacia el borde del tubo. Si cuando se quiere recurrir a este método no se dispone de suero activo, se emplea 0,1 de suero inactivado y 0,6 de dilución de antígeno, procediendo con arreglo a la técnica indicada.

Para apreciar el resultado de la modalidad microscópica, *se hace una lectura a la hora y otra a las dos horas, en los casos que la primera lectura resulte negativa o dudosa.* Se emplea una combinación óptica de 60 aumentos. Las pruebas negativas dan una imagen de corpusculitos finísimos, uniformes, con alguno que otro de mayor tamaño. Los casos fuertemente positivos presentan acúmulos de partículas, y los espacios intermedios, libres de toda partícula. Los casos de menor intensidad dan acúmulos más pequeños, y en los espacios intermedios se ven corpusculitos libres. Los casos dudosos ostentan marcada irregularidad de corpúsculos, pero no acúmulos evidentes. Al hacer este primer examen se imprime necesariamente al portaobjetos un cierto movimiento que refuerza la reacción. Después de transcurrida otra hora es posible ver acentuado el fenómeno óptico

Instituto San Isidro de Madrid 2009

o aparecer claramente en gotas, que inducían a dar un resultado negativo juzgando por el primer examen.

La M. K. R. II como reacción única.—Aconseja MEINICKE, para emplear únicamente su reacción, en clínicas desprovistas de grandes recursos de laboratorio y, al mismo tiempo, obtener datos cuantitativos, utilizar una serie para observaciones macroscópicas de floculación y de aclaramiento y además una serie igual, debilitando las condiciones de la experiencia, para lo cual emplea 0,1 de suero y la solución salina para la incorporación del antígeno con el 0,01 por 100 de carbonato sódico purísimo, considerando como positivos los sueros que dan reacción con la última prueba y la de centrifugación o los que solamente dan reacción con la de floculación macroscópica y el método de centrifugación.

* * *

MEINICKE considera como las más finas modalidades de su reacción la microscópica y la de centrifugación, y considera la M. K. R. II como asemejable a las de MÜLLER y KAHN en cuanto a la forma de aclaramiento, con la variante de debilitación, y superior a ellas por lo que afecta a las pruebas microscópica y de centrifugación.

LA M. K. R. II CON LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.—El antígeno se prepara del mismo modo que para la prueba con el suero. El líquido ha de ser activo (no calentado), y se centrifugará para purgarle de elementos celulares y partículas en suspensión. Los tubos donde se recoja no se taparán con tapones de *corcho* ni caucho, a no ser que se revistan de papel de estaño.

Hay que operar con cantidades relativamente elevadas de líquido y pequeñas de extracto, con relación a la prueba con el suero; de lo contrario, el resultado es de positividad débil, aun cuando se trate de líquidos negativos. Consecuencia de esto es que no sean aplicables las modalidades de aclaramiento, floculación ni centrifugación, sino una modalidad *sui géneris:* la de sedimentación, que se lee al siguiente día. Cuando el resultado es negativo, a las veinticuatro horas se aprecia en el fondo del tubo un sedimento azul en forma de botón; cuando es positivo, en el fondo del tubo se observa un sedimento blancuzco, muy fino.

Técnica.—Se hace la reacción en tubos de un centímetro de diámetro por ocho de largo, de fondo uniformemente abovedado.

	TUBOS		
	1	2	3
Líquido	0,5	0,2	0,1
Antígeno	0,1	0,1	0,2

Instituto San Isidro de Madrid 2009.

Si se quiere afinar cuantitativamente, se añaden dos tubos más: uno con 0,4 de líquido y 0,1 de antígeno, y otro con 0,2 de líquido y 0,2 de extracto.

Los tubos se mantienen a la temperatura del laboratorio durante veinticuatro horas, cuidando de que estén al abrigo de corrientes de aire. Se hace la lectura frente a la luz, elevando la gradilla portadora de los tubos a la altura de la cabeza del observador, inclinando aquélla ligeramente hacia adelante. Las gradillas han de tener los fondos perforados, pues la observación se hace de abajo arriba, de modo que los fondos miren al observador y la abertura de los tubos a la luz.

Casos que pueden presentarse y su interpretación y notación.—1.° En todos los tubos hay un sedimento azul en forma de botón, frágil, desmenuzable, que se desliza manteniendo la inclinación con alguna insistencia: *reacción negativa* (—).

2.° En el primer tubo se observa en el fondo un sedimento finísimo uniformemente extendido, de aspecto lactescente que por inclinación se desliza en masa. En los tubos 2 y 3 aparece el botón azul: *reacción débilmente positiva* (+). Se considerará como dudosa (±) cuando el tubo primero no dé una reacción definida; es decir, cuando se aprecie en él un remedo de botón rodeado de sedimento.

3.° En los tubos 1 y 2 se observa sedimento blancuzco y en el núm. 3 botón azul: *reacción positiva* (++).

4.° En los tres tubos se observa sedimento blancuzco y a veces en el último el sedimento se presenta más espeso y débilmente teñido en azul por la mayor cantidad de extracto que contiene: *reacción fuertemente positiva* (+++).

5.° En los dos primeros tubos la reacción es negativa y en el tercero positiva: *reacción muy fuertemente positiva* (++++). Estos casos corresponden a líquidos de paralíticos o tabéticos en los que la intensidad de la reacción inhibe el fenómeno en los primeros tubos. Lo mismo puede acontecer cuando se trate de líquidos impurificados o de meningíticos. Para hacer el diagnóstico diferencial entre las reacciones genuinamente positivas de fuerte intensidad y los líquidos de meningitis o impurificados, se mezcla, en un tubo, una décima de líquido con una mezcla de una décima de suero negativo y cinco décimas de suspensión antigénica; se agita y se hace la lectura del mismo modo que se practica con los sueros en las modalidades de aclaramiento, floculación o microscópica. Si la prueba resulta positiva, el líquido se considerará como de reacción fuertemente positiva. Los líquidos de meningitis e impurificados, dan en este caso reacción negativa.

CUALIDADES DE LA M. K. R. II APLICADA AL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.—Parece muy específica y más sensible que la de WASSERMANN, no desmereciendo, en cuanto a esta última cualidad, con relación a las pruebas de MÜLLER y KAHN.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

REACCIONES FLOCULANTES CON ANTIGENOS COLESTERINADOS

En 1922, BRÜCK *(Deutschen Medizinische Wochenschrift,* número 25) apuntó que el empleo de extractos colesterinados concentrados para las reacciones de floculación directa daba resultados de mayor rapidez y más fácil apreciación que el de los menos concentrados.

Tales extractos, convenientemente incorporados a la solución salina, producen emulsiones de lipoides, que hacen flocular los sueros sifilíticos.

Sobre estos hechos se fundaron ciertas pruebas floculantes tan acreditadas como las de MÜLLER (1928), KAHN (1922-1928), SACHS y WITEBSKY (1928-1931), etc.

Advertimos que todos los antígenos colesterinados (M. B. R. II, KAHN, etc.) pueden presentar precipitaciones de colesterina cuando se mantienen en lugares con temperaturas inferiores a 15°. La redisolución se consigue colocando el envase en una cámara a 20-25° durante varios días, agitándole de vez en cuando o a 37° durante algunas horas.

Reacción de Kahn.—Es una de las mejores reacciones de floculación. La propuso en 1922 el norteamericano KAHN, del Instituto de Higiene de Lansing. Su resultado positivo se acusa menos frecuentemente que el de la M. K. R. II, y en la sífilis primaria no es reacción muy prematura en su positividad. Del mismo modo, se deja influir por el tratamiento más que otras reacciones, y por esto puede ser negativa cuando otras pruebas persisten aún positivas. No es un hecho raro que acuse resultados inespecíficos (en la tuberculosis, por ejemplo).

TÉCNICA.—Para los fines diagnósticos corrientes se practicará, desde el punto de vista cualitativo, disponiendo tres tubos para cada suero problema, en los que se mezclan cantidades iguales de éste y variables de dilución antigénica.

El antígeno se diluye con arreglo al título que se hace constar en la instrucción. Ejemplo: si ésta indica que la dilución se ha de hacer en la proporción de 1 c. c. A.:1,1 c. c. S. salina, se depositará 1 c. c. de antígeno en un tubito, y en otro tubo similar 1,1 c. c. de solución salina (8,5 por 1.000); después se vierte rápidamente el

Instituto San Isidro de Madrid 2009

contenido del segundo tubo sobre el del primero, es decir, la solución sobre antígeno, y a continuación, y siempre con prontitud y durante ocho a diez veces, se repite la extravasación de uno a otro tubo. Al cabo de diez a quince minutos (1) se distribuye el antígeno, operando con una pipeta que mida bien milésimas de centímetro cúbico; añadiendo inmediatamente el suero problema inactivado a 56° y perfectamente transparente.

	TUBOS		
	I	II	III
Solución antigénica	0,05 c. c.	0,025 c. c.	0,0125 c. c.
Suero problema	0,15 c. c.	0,15 c. c.	0,15 c. c.

Una vez agregado el suero, se agitan enérgicamente los tubos durante tres minutos, y después se agrega al primero de éstos 1 c. c. de solución fisiológica y a los demás 0,5 c. c., agitándolos suavemente

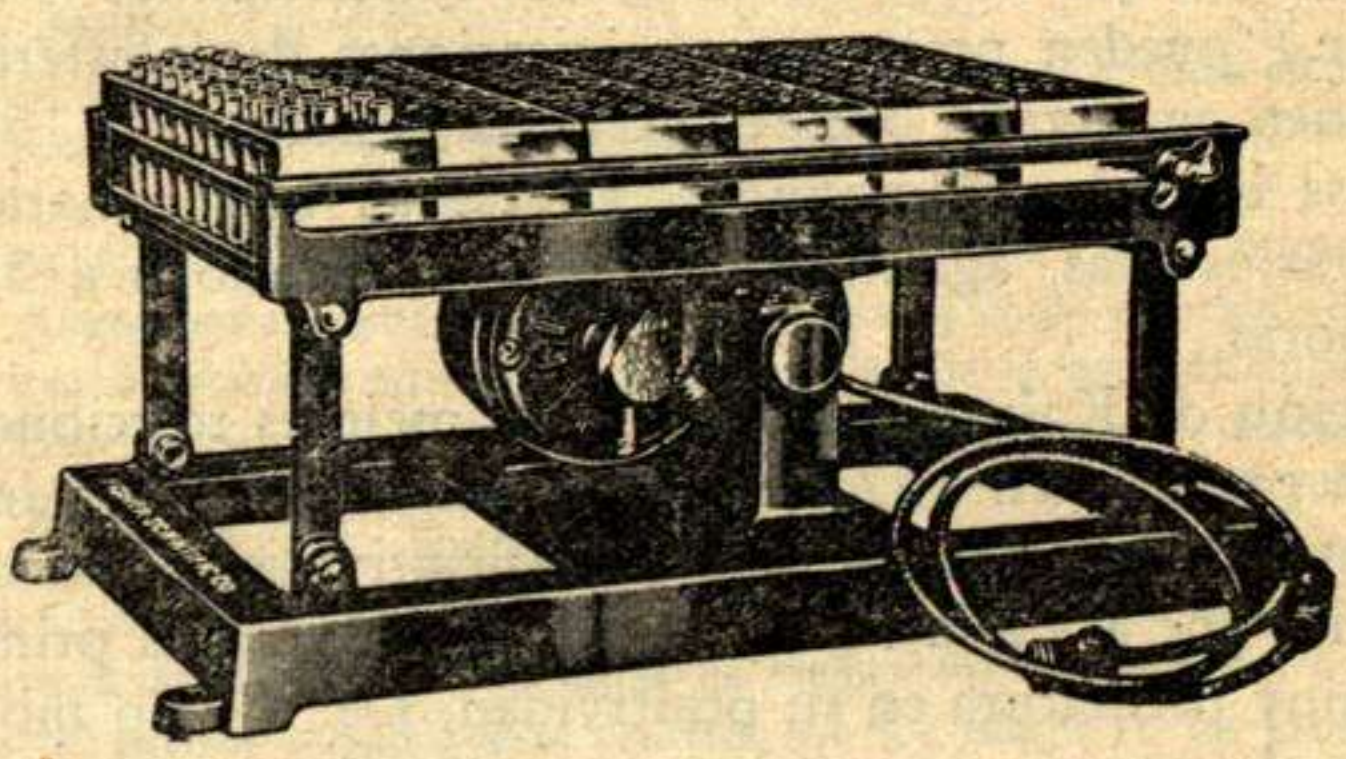


FIG. 33.

Dispositivo para la agitación de los tubos en la práctica de la reacción de KAHN.

a continuación. Inmediatamente después se hace la lectura, cuyo resultado positivo se traduce en floculación más o menos evidente según el grado de la reacción. El examen a simple vista es suficiente para interpretar los casos de cierta intensidad. Las reacciones débiles, por el contrario, exigen la inspección mediante la lupa de poco aumento.

La lectura de los resultados han propuesto hacerla CALVÍN y

(1) No más de treinta minutos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SÁINZ DE AJA como si fuera una reacción de enturbiamiento, y el segundo de estos autores es, además, partidario del procedimiento de centrifugación, convirtiéndola así, respecto a la lectura, en reacción de aclaramiento. Finalmente, SÁINZ DE AJA aconseja, una vez hecha la centrifugación, sustituir el líquido sobrenadante por solución fisiológica, en la que se aprecian con gran precisión los precipitados.

Se dictaminará teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los tres tubos. En caso de disponer de poco suero, se prescindirá del tubo 1 ó del 1 y del 2.

Los sueros muy positivos floculan con intensidad en los tres tubos; los menos positivos lo hacen con menor intensidad en el primero y segundo. Cuando sólo el tercero tiene una floculación apenas perceptible, no se debe considerar la reacción como positiva sin tener en cuenta otros argumentos.

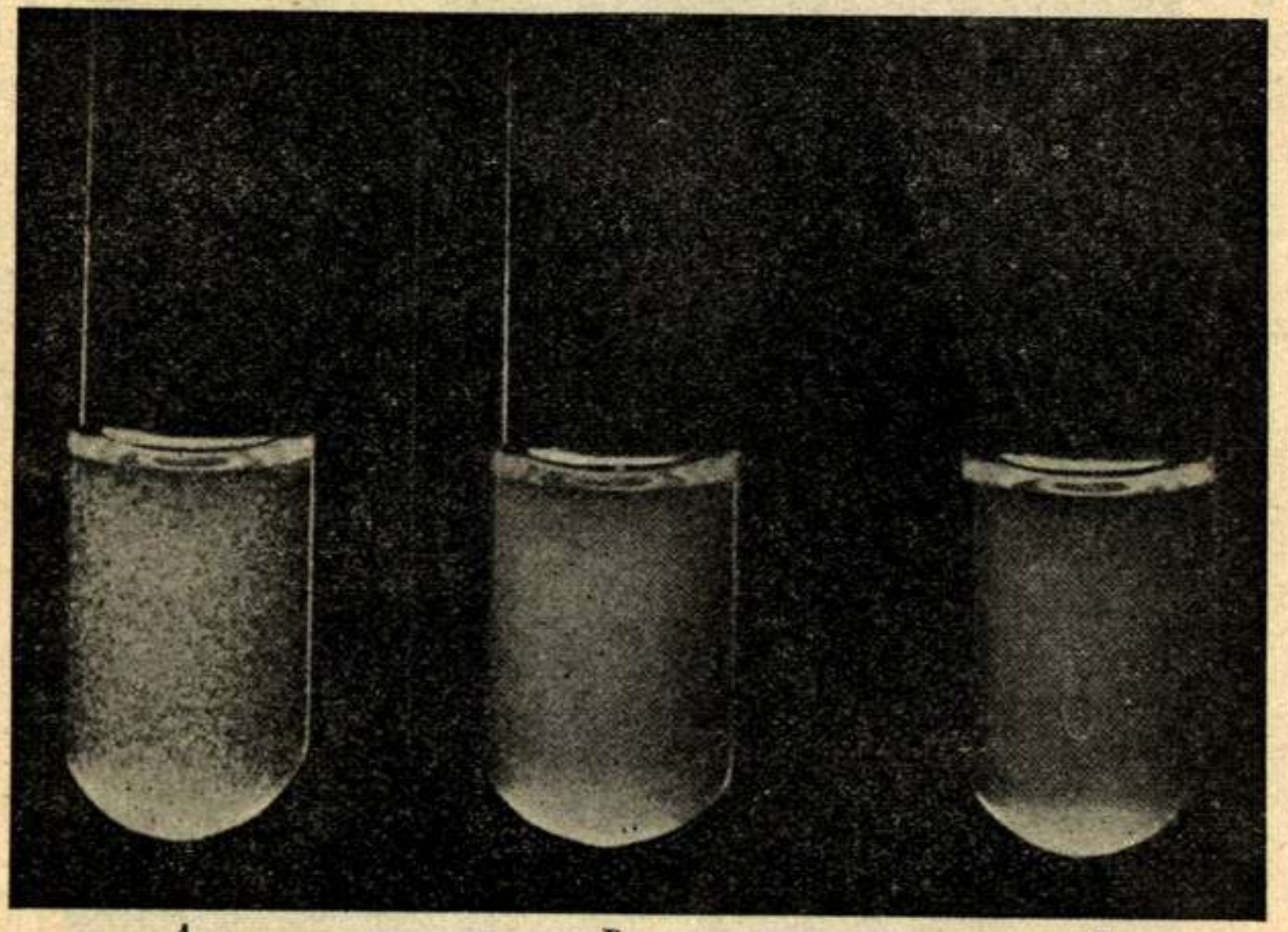


FIG. 34.

Reacción de KAHN. Lectura a simple vista, sin sacar los tubos de la gradilla: *A*, reacción fuerte; *B*, reacción débil; *C*, reacción negativa (KAHN).

En los sueros positivos de gran intensidad se puede hacer un cálculo cuantitativo, practicando la reacción con 0,15 de suero puro y 0,15 de las diluciones al 1:5, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50 y 1:60. El antígeno se emplea a la dosis de 0,01 (nos referimos a la suspensión madura), y se agrega al final 0,5 de solución salina a

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cada tubo. El tubo de suero puro representa 4 unidades KAHN, y la potencia del suero es igual al producto de 4 por el grado de dilución máxima a que flocule. Si flocula a 1:60, la potencia será igual a 4 por 60 igual a 240 unidades KAHN.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.—Se dictaminará obteniendo la media de los resultados de los tres tubos. Cuando los sueros son fuertemente positivos, floculan los tres tubos intensamente, siendo más abundante el precipitado en el primero, por contener mayor cantidad de antígeno. Cuando los sueros son débilmente positivos, el primer tubo no flocula, porque lo impide el exceso de antígeno. En el siguiente cuadro ha expuesto KAHN los resultados de la reacción, en armonía con la notación adoptada en la Conferencia Serológica de la Sociedad de las Naciones, celebrada en Copenhague en el año 1928:

RESULTADOS INDIVIDUALES			Resultado final	Nomenclatura del Comité de Higiene de la Sociedad de las Naciones
Tubo 1	Tubo 2	Tubo 3		
++++	++++	++++	++++	
+++	++++	++++		
++	++++	++++	+++	+
+	++++	++++		
—	++++	++++		
+	+++	++++		
—	+++	++++	++	
—	+++	+++		
+	++	+++		
—	++	++++		
—	+	++++		
—	±	++++	+	±
—	—	++++		
—	+	+++		
—	—	+++		
—	+	++		
—	±	++	±	
—	—	++		
—	±	+	—	—
—	—	+		
—	—	—		

Instituto San Isidro de Madrid 2009

TIPOS DE REACCIÓN.

++++ precipitado de granulaciones visibles directamente, flotantes en líquido claro o ligeramente opalino.

+++ precipitado de granulaciones visibles también sin sacar el tubo del soporte, pero de más finura que las del caso anterior.

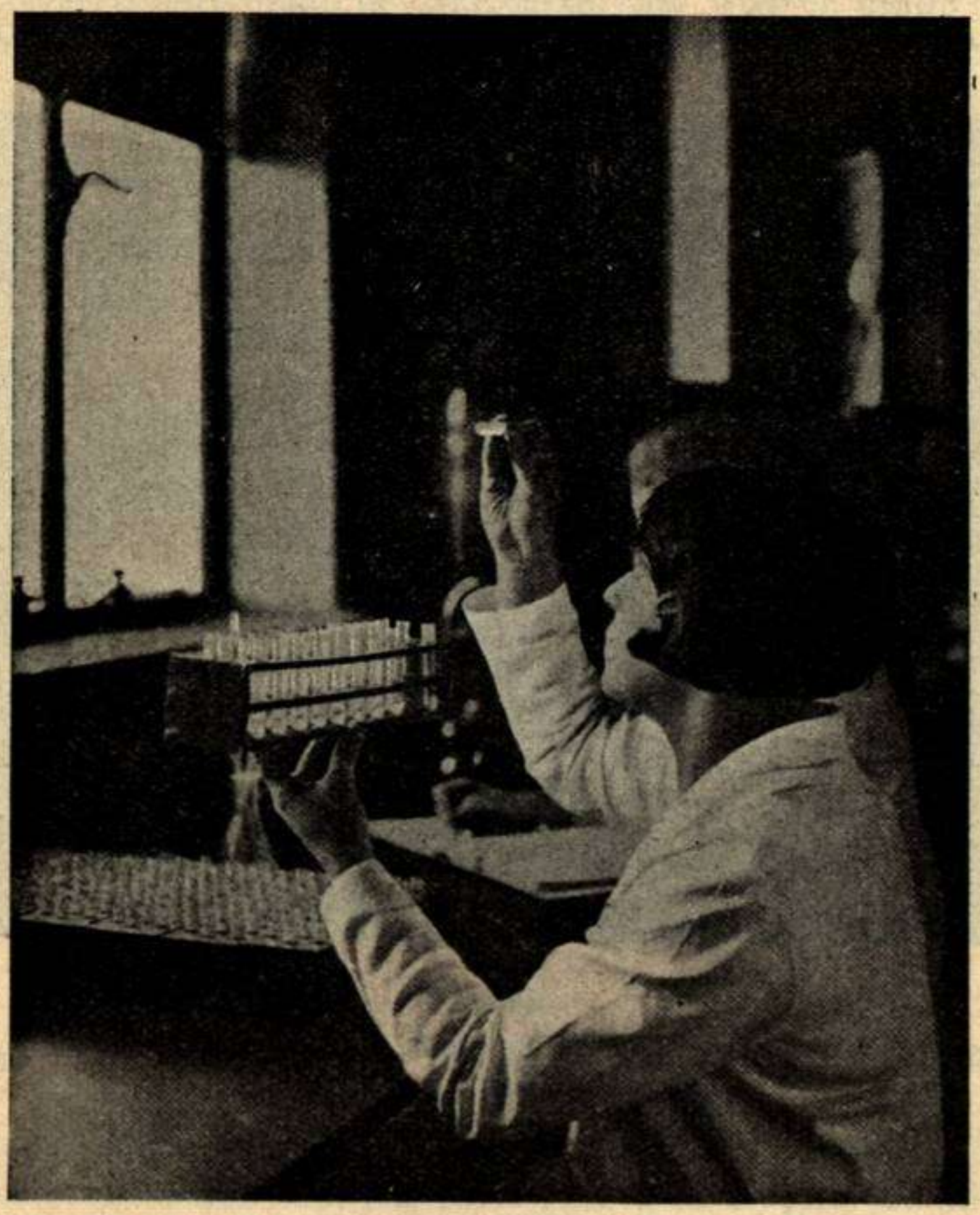


FIG. 35.
Reacción de KAHN. Lectura a simple vista (KAHN).

++ granulaciones finas, visibles examinando el tubo oblicuamente (como se observan los tubos de las reacciones de aglutinación), y con líquido ligeramente turbio.

+ granulaciones numerosas y finas, en líquido turbio.

± granulaciones difícilmente visibles, en líquido turbio.

— líquido turbio, sin granulaciones.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

TÉCNICA DE LA REACCIÓN CON EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.—Se opera con las globulinas del líquido, que se separan así: se mezclan 3 c. c. de líquido cefalorraquídeo, previamente centrifugado, con 2 c. c. de una solución saturada de sulfato amónico, y la mezcla se pone en baño de agua a 56° durante un cuarto de hora. Después se centrifuga y se separa el líquido sobrenadante sobre el precipitado de globulinas (hágase esta operación con escrúpulo, sirviéndose de pipeta capilar). Después se vierte en el fondo del tubo (sin tocar con

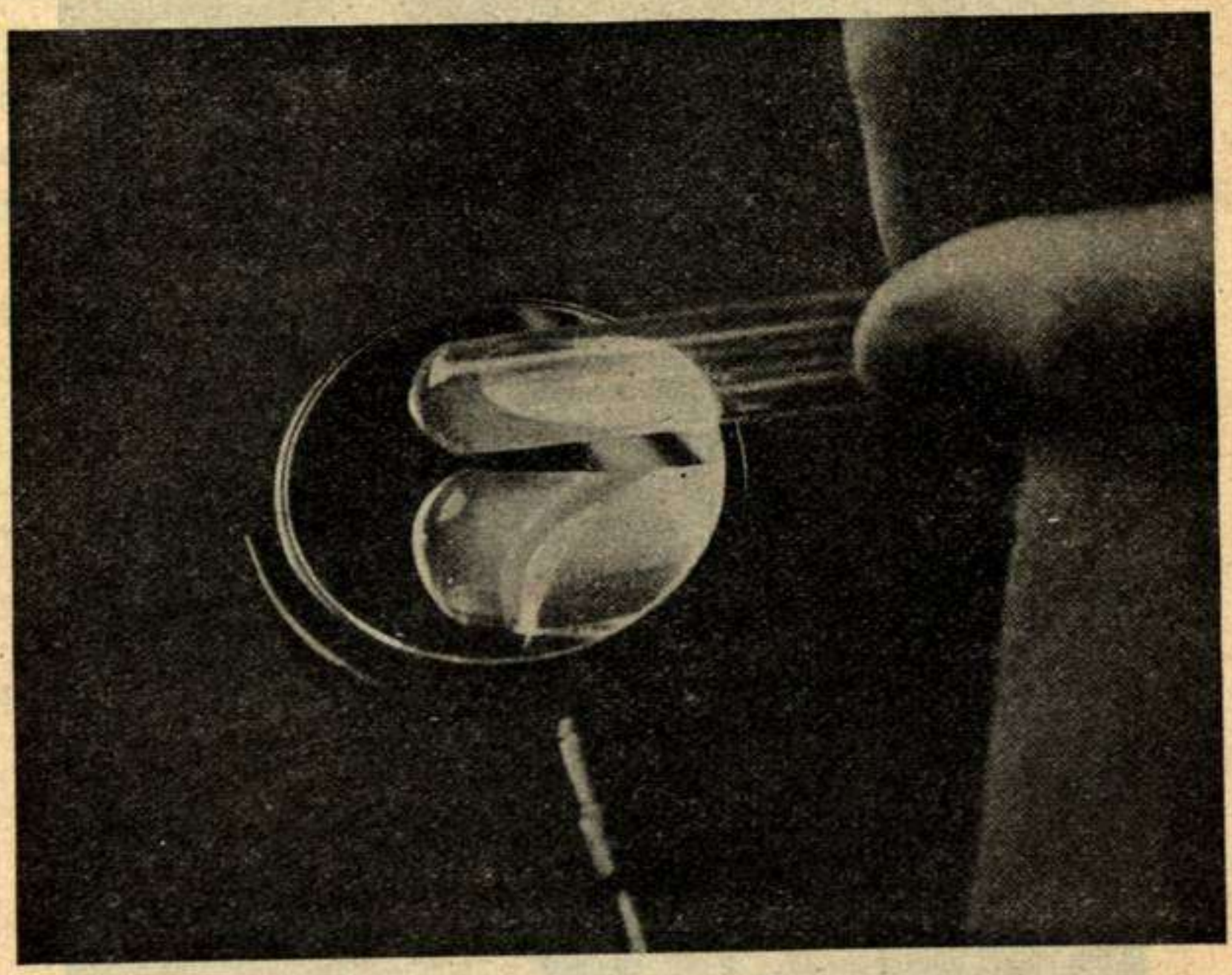


FIG. 36.

Reacción de KAHN. Lectura colocando el tubo de reacción sobre el espejo cóncavo del microscopio (KAHN).

la pipeta a las paredes) 0,3 c. c. de solución salina, que se mezclan cuidadosamente con las globulinas precipitadas para redisolverlas. De estos 0,3 c. c. se toman 0,15 para la reacción, que se lleva a cabo con 0,01 del antígeno maduro. Después de agitar el tubo de reacción, se agrega 0,5 c. c. de solución salina. También se puede operar con 1,5 de líquido y 1 c. c. de solución de sulfato amónico, agregando 0,15 de solución salina para redisolver las globulinas. Todos los demás tiempos de la reacción son iguales que con el suero.

La prueba cualitativa se efectúa con 0,01 de antígeno y cuatro diluciones (1:5, 1:10, 1:15, 1:20), partiendo de la solución de glo-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

bulina. Después se procede como con la reacción con el suero sanguíneo. La anotación se hará con arreglo a la intensidad de la reacción. Si es apenas perceptible, microscópicamente, el resultado no se dará como concluyente.

Reacción de Müller (M. B. R. II).—En el año 1925 MÜLLER dió a conocer una prueba de floculación para la que empleaba un antígeno colesterinado de corazón bovino, que, en unión del suero problema inactivado, producía, en los casos positivos, un conglomerado esferoide, más o menos regular, cuyo aspecto justificaba la denominación con que su autor bautizó a la prueba *(Ballungreaktion)*.

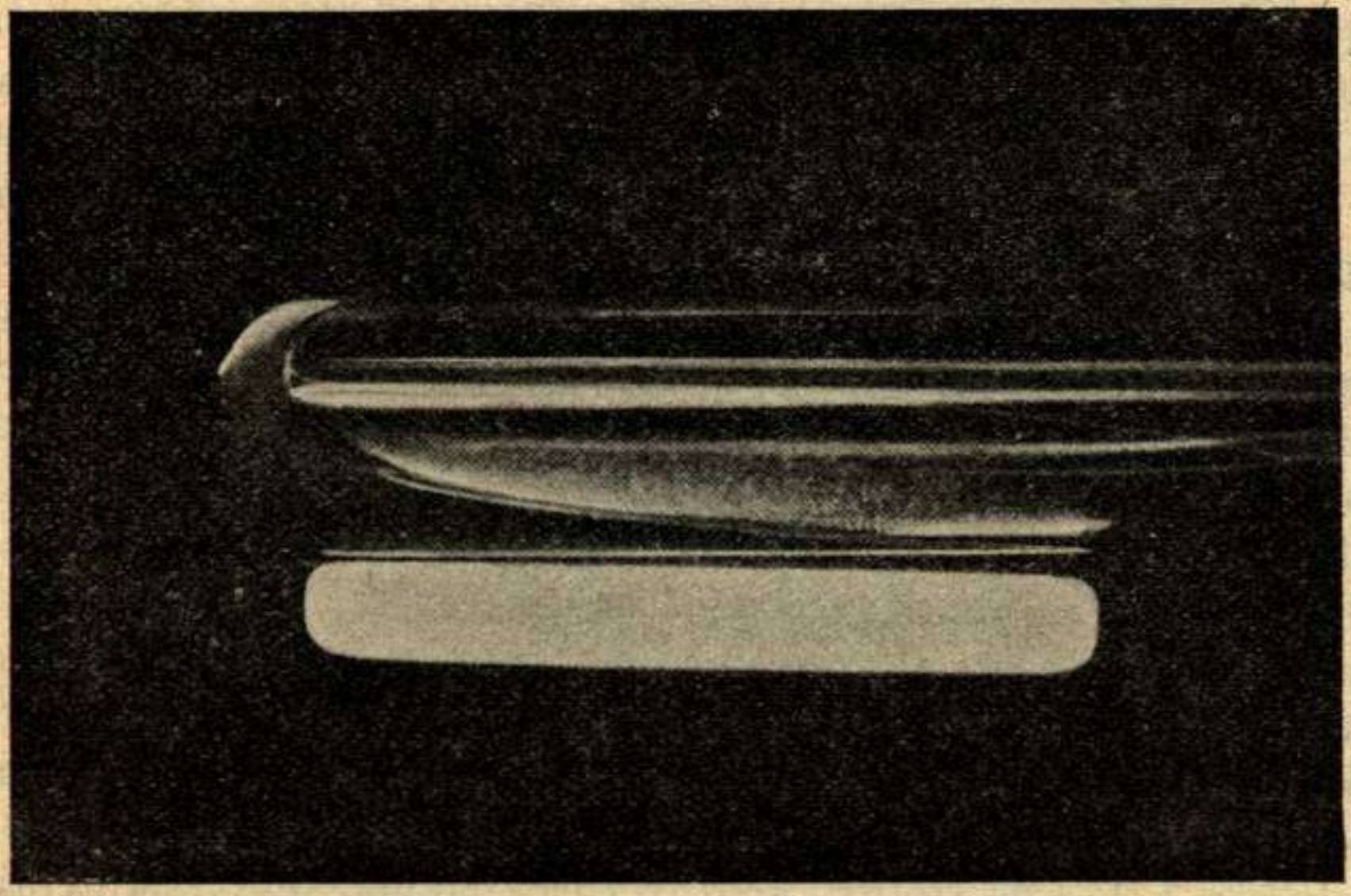


FIG. 37.

Reacción de KAHN. Lectura por el aglutinoscopio (KAHN).

De esta reacción publicamos la primera aportación española en 1930, considerándola como una excelente prueba serológica, de las mejores entre las del tipo floculante, confirmando con esto los trabajos de MÜLLER, FUNK, PÖHLMANN, HALLMAN, BARUCH, FREUND, TREUTER, ENGERTS, REICHEL y KRUSPE, etc. Sin embargo, la prueba primitiva (M. B. R. I) tenía el inconveniente de exigir una estufa a 56° y requerir un plazo de veinticuatro horas para la maduración de la suspensión del antígeno. Además, requería una lectura al cabo de siete o nueve horas y otra al término de veinticuatro horas (1).

(1) Véase la Conglomerorreacción de MÜLLER. *Revista del Instituto Llorente*, número 30, 1930.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En el año 1929 MÜLLER simplificó extraordinariamente el *modus faciendi* de su reacción. En efecto, empleando la M. B. R. II no hay que recurrir a la maduración del antígeno durante tan largo plazo, ni la lectura hay que demorarla tanto como en la prueba primitiva. La nueva prueba, por otra parte, ganó en sensibilidad y especificidad (1).

Según nuestra experiencia, la M. B. R. II es una prueba más fina, desde luego, que la originaria, superior a la M. T. R. y muy superior a la de WASSERMANN. También parece ser de mayor sensibilidad que la de KAHN, pero la consideramos menos sensible que la M. K. R. II.

PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN COLOIDAL DEL ANTÍGENO (2). Antes de destapar el frasco del antígeno se debe agitar enérgicamente (3). Después se toman 2 c. c., que se depositan en un tubo o probeta de unos 16 milímetros de diámetro y 90 milímetros de altura. Se agregan a estos 2 c. c. de antígeno 3 c. c. de una solución de cloruro sódico carbonatada (4), a 17°, para lo cual se coloca la extremidad de la pipeta que contiene dicha solución a la mitad del tubo, y entonces se dejan deslizar los 3 c. c. (tres a cinco segundos), imprimiendo después al tubo, dos veces, un movimiento de oscilación. A continuación, y después de obturar el tubo mediante un tapón de corcho cubierto de papel de estaño, se deja en reposo la suspensión durante diez minutos; al cabo de este tiempo se invierte el tubo dos veces y se deja nuevamente en reposo durante dos minutos. Entonces los 5 c. c. de suspensión se llevan a un vaso de precipitados (de 50 milímetros de diámetro), y se vierten sobre ellos, rápidamente, 25 c. c. de solución a 17° de cloruro sódico, carbonatada, que de antemano se tienen dispuestos en otro vaso igual al primero. De este modo queda la suspensión coloidal apta para el uso y utilizable durante varias horas.

PRÁCTICA DE LA REACCIÓN CON EL SUERO.—Se opera con suero inactivado a 55° durante media hora, que se dispone en dos tubitos (de un diámetro de 7,5 a 9 milímetros). En uno se deposita 0,25

---

(1) Véase la conglomerorreacción de MÜLLER M. B. R. II. *Revista del Instituto Llorente*, núm. 32, 1930.

(2) Extracto de corazón bovino concentrado en el baño de agua y con una fuerte proporción de colesterina.

(3) Si contiene partículas de colesterina (esto acontece a temperaturas inferiores a 15°) se mantendrá en la estufa a 37° hasta que se redisuelvan.

(4) 97 c. c. de cloruro sódico al 0,9 por 100, más 3 c. c. de una solución que contenga el 0,9 por 100 de cloruro sódico y el 1 por 100 de carbonato sódico anhidro (ambos productos, KALBAUM). Estas soluciones se deben renovar con frecuencia (diez a quince días) y su mezcla hacerla en el momento de usarla.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

centímetros cúbicos (V gotas) y en otro 0,35 (VII gotas), y a ambos se agregan 0,5 c. c. de la suspensión de antígeno. Después de agitar los tubos (los muy pequeños hay que invertirlos, después de tapados incluso con el pulgar, según rezan las instrucciones del autor, técnica que no nos parece recomendable), se llevan al baño de agua a 56° durante quince minutos, y a continuación se sacan del baño y se dejan en reposo a la temperatura del laboratorio, para hacer las lecturas. Cuando se dispone de poco suero se hace sólo la reacción con 0,35 c. c.

PRÁCTICA DE LA REACCIÓN CON EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.—Se inactiva igualmente el líquido y se practica la reacción con un solo tubo que contenga 0,6 c. c. del líquido y 0,3 de suspensión de antígeno. La estancia en el baño se reduce en este caso a diez minutos.

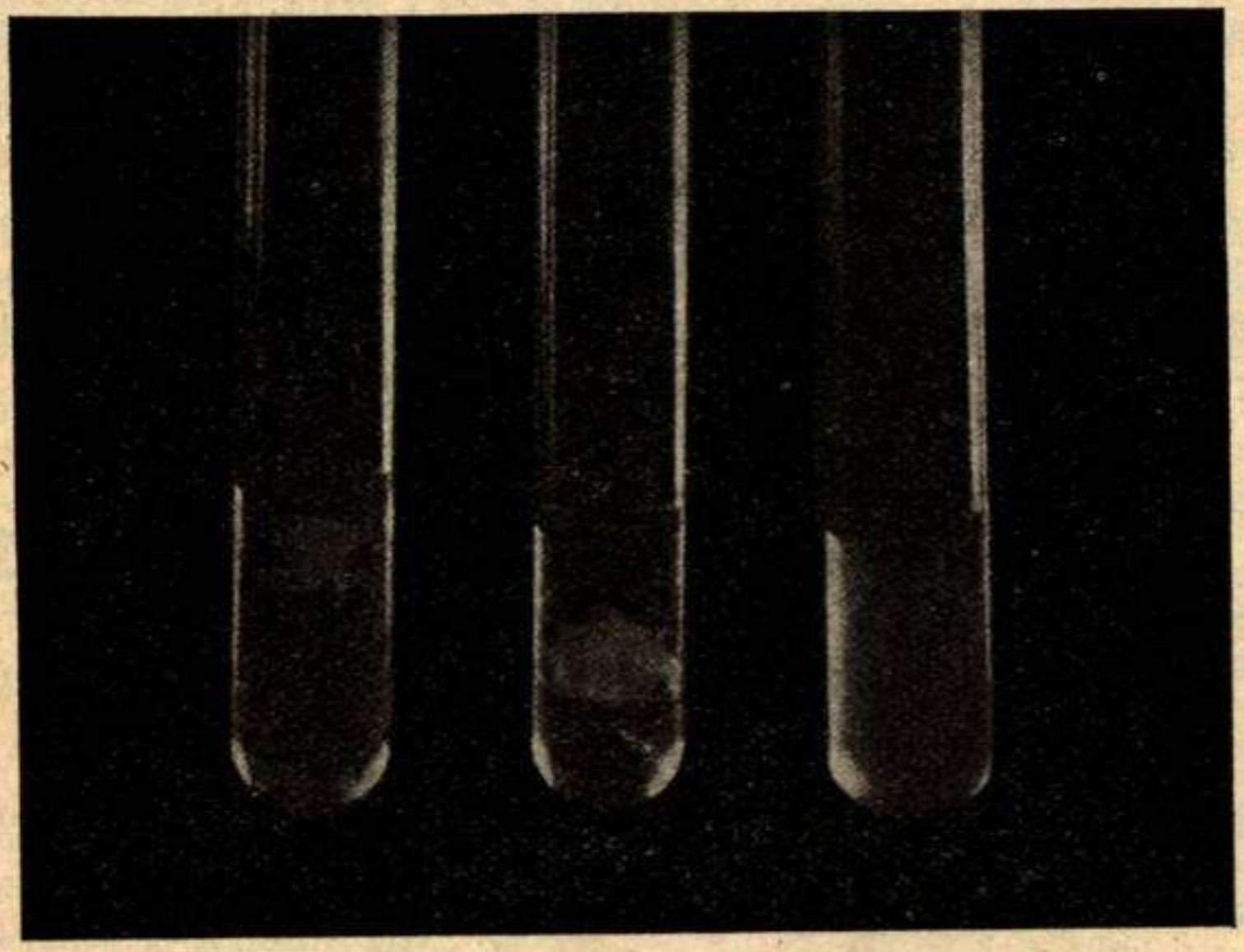


FIG. 38.

Reacción de MÜLLER. *A* y *B*, reacciones positivas. *C*, reacción negativa (VIGANÓ).

MODIFICACIONES INTRODUCIDAS EN ESTA TÉCNICA.—Esta primera técnica de la M. B. R. II se ha modificado, pudiendo emplearse 0,1 y 0,15 de suero con lecturas a las dieciséis o veinticuatro horas. Además, se puede recurrir a la centrifugación después de sacar del baño la mezcla de suero y antígeno, reduciéndose la observación a media hora o una hora, si bien en las horas subsiguientes se acentúa

Instituto San Isidro de Madrid 2009

más el conglomerado. Para esta última técnica se emplea sólo la dosis de 0,35, y al sacar los tubos con el antígeno del baño, se centrifugan durante cinco a diez minutos (2.000 a 2.500 vueltas por minuto).

Procediendo del mismo modo (por centrifugación) con el líquido cefalorraquídeo se puede obtener un resultado inmediato.

LECTURA E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.—SUERO.—Las reacciones positivas se caracterizan por la formación de un conglomerado gelatinoso, único, flotante, de color blanco o blanco amarillento, dotado de un núcleo más compacto y oscuro y una envoltura fina como un velo tenue. Si el antígeno no está perfectamente preparado, el aspecto es fragmentario, no de conglomerado único.

Al retirar los tubos del baño, sólo se observa la formación del conglomerado típico en los sueros muy fuertemente positivos. Los sueros que no poseen esta propiedad en tan alto grado, sólo ostentan, en este momento de la observación, una floculación más o menos ostensible o aspecto homogéneo. Se hacen lecturas cada hora, hasta cuatro veces.

MÉTODO ORIGINAL. LECTURA A LAS 3-4 HORAS. Resultado de la lectura	INTERPRETACIÓN Y NOTACIÓN
Conglomerado a las 3-4 horas con las dosis 0,25 y 0,35	R. positiva completa (++) ó (+++) según el grado de apelotonamiento.
Conglomerado a las 3-4 horas con 0,35 y nubéculas o copos con 0,25	R. positiva (+).
Nubéculas o precipitados esponjosos a las 3-4 horas con la dosis mayor (1)	R. positiva débil o dudosa (+—).
MÉTODO DE CENTRIFUGACIÓN.	
A la media o una hora, resultados análogos a los anteriores. Se puede repetir la lectura a las 3-4 horas para afianzar el diagnóstico.	
MÉTODO DE LAS PEQUEÑAS DOSIS.	
A las 16 ó 24 horas nos atendremos para la lectura a las mismas reglas que en el método original. En caso de duda, se hará éste o el de centrifugación.	

(1) Lo pueden dar sueros débiles y sueros de no sifilíticos (inestabilidad coloidal). Con la M. B. R. II. los precipitados inespecíficos no pasan de esto. En cambio, con otras reacciones de floculación son más evidentes. Siempre, en estos casos, se repetirá la prueba con el método original o el de centrifugación con lectura a las tres-cuatro horas y nos atendremos al resultado comparativo con otras pruebas y a la historia clínica.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Después de la cuarta hora no tienen valor los resultados que se observen.

Los precipitados inespecíficos son puntiformes, semejantes a los observados en las reacciones de precipitación; por el contrario que los específicos, que presentan aspecto esponjoso. Dichos precipitados inespecíficos obedecerían a cierta labilidad coincidente con reacciones inespecíficas de hemolisis. Estas precipitaciones sólo hay que tomarlas en consideración cuando persisten o se intensifican durante las tres horas de observación, pues en la inmensa mayoría de los casos desaparecen en seguida de sacar los tubos del baño.

Las reacciones débiles y dudosas (+) o (+—) con la dosis de 0,25, rara vez ocurren sin existencia de lúes. Las positivas evidentes con las dosis pequeñas, no se observan jamás sin impregnación. Si el conglomerado aparece en los tubos de 0,35 y en los de 0,25 precipitaciones esponjosas, el suero será luético con mucha probabilidad. Estos casos, no obstante, deben ser privativos de repetición de prueba si no hay antecedentes sifilíticos, y, sobre todo, si coinciden con otras pruebas serológicas negativas.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Resultado de la lectura	INTERPRETACIÓN Y NOTACIÓN CONVENIDA POR MÜLLER
MÉTODO ORIGINAL.	
Conglomerado al cabo de cuatro horas.	R. positiva completa (++).
Copos esponjosos y gruesos a las tres horas, y conglomerados al siguiente día.	R. positiva (+).
Ausencia de floculaciones a las 3-4 horas, y conglomerado al siguiente día.	Idem.
Copos gruesos esponjosos al siguiente día.	R. débil o dudosa (+—).

MÉTODO DE CENTRIFUGACIÓN.—Inmediatamente se pueden apreciar precipitados evidentes, pero en horas sucesivas se acentúan. Se hará una lectura al siguiente día. Si inmediatamente después de la reacción el resultado es negativo y al siguiente día aparece conglomerado, la reacción se considerará como débil o dudosa.

En resumen: es una reacción muy específica y muy sensible.

Los casos débiles o dudosos se armonizarán con la clínica para valorarlos. Con el líquido cefalorraquídeo también es excelente, y es negativa en casos que, aun sin impregnación sifilítica, otras pruebas coloidales se muestran positivas (tumores, esclerosis múltiple).

La reacción de conglomeración de MÜLLER (M. B. R. II) debe

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ser practicada de un modo sistemático en unión de otras pruebas floculantes.

Reacción II del Citocol de Sachs y Witebsky. — El antígeno se prepara utilizando corazón bovino (una parte de corazón fresco por cinco de alcohol). El extracto se evapora y al residuo se le agrega alcohol en proporción de 1/3 del volumen primitivo, adicionándole colesterina en cantidades variables, pero oscilantes alrededor de 0,45 por 100. Es, pues, un extracto concentrado y colesterinado.

En la técnica primitiva de los autores (reacción I), propuesta en la Conferencia de Copenhague en 1928, se utilizaba el suero salino al 9 por 1.000. En la nueva técnica (reacción II; *Klinische Wochenschrift*, núm. 43) se emplea el suero salino al 30 por 1.000, amén de otras modificaciones. Esta reacción del citocol II se practica así:

Preparación del antígeno.—A una parte de extracto se agregan, de golpe, dos de solución salina al 30 por 1.000; se agita levemente la mezcla y se deja en reposo durante cinco minutos (maduración). Pasados los cinco minutos, se agregan nueve partes de solución salina al 30 por 1.000. Se mezcla y se utiliza, colocando en el tubo de reacción (se emplean tubos de un centímetro de diámetro) *dos décimas*. Se agregan, a dicho tubo, *dos décimas* de suero, calentado durante treinta minutos a 55°. Se agita el tubo durante tres minutos en el dispositivo agitador que se emplea para la reacción de KAHN; se agrega 1 c. c. de solución salina al 9 por 1.000 y se hace la lectura en el aglutinoscopio, cuando a ojo desnudo no se aprecia bien la floculación. También puede prescindirse de la agitación manteniendo el tubo en reposo a la temperatura del laboratorio durante cinco o seis horas, al término de cuyo plazo se agrega 1 c. c. de solución salina al 9 por 1.000 y se hace la lectura.

Reacciones de floculación con antígenos coloreados.—BOROWSKAJA, en 1928, dió a conocer una modificación de la M. T. R. con antígeno coloreado por medio del azul Victoria. En España, CALVÍN y SÁINZ DE AJA se han ocupado de este asunto y han modificado la técnica. Emplean antígeno coloreado por el azul Victoria. Los tiempos de incorporación de la solución salina al antígeno, cantidad de suero, etc., son idénticos a los de la M. T. R. clásica. La lectura se hace después de centrifugar los tubos luego de haberlos mantenido en reposo durante diez minutos al terminar la distribución del antígeno. En los sueros negativos, el líquido sobrenadante tiene el color azul primitivo; en los positivos se muestra incoloro, porque el colorante ha sido arrastrado al fondo con los precipitados. Hay, naturalmente, grados intermedios. La segunda lectura se hace agitando los tubos; de este modo en los negativos se ve la masa líquida opaca y de color azul intenso, y en los positivos, transparente con más o menos decoloración y con partículas azul oscuro. Depositando en cada tubo 0,5 c. c. de cloroformo, a las veinticuatro horas la capa de cloroformo está incolora en los negativos y coloreada en los positivos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La reacción de KAHN también ha sido objeto de modificación con antígeno coloreado. Los autores antes indicados han empleado con buen éxito el amidozotolueno naftol Beta, de color rojo, cuya adición al antígeno de KAHN hace la reacción sumamente objetiva, sobre todo centrifugando y sustituyendo el líquido sobrenadante por suero salino.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

OPOTERAPIA

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO PRIMERO

GENERALIDADES DE ENDOCRINOLOGIA

CONCEPTO DE LA OPOTERAPIA.—Glándulas de secreción interna.—Hormonas.—Propiedades de las hormonas.—Correlación química y nerviosa.—Alteraciones funcionales de las glándulas endocrinas.—Antihormonas.—Hormonas de las plantas.—Vitaminas y hormonas.

La opoterapia constituye una parte de la terapéutica que estudia los remedios de origen animal (1)

El empleo de los productos de origen animal con fines curativos data de mucho tiempo, practicándose en un principio bajo los auspicios del más puro empirismo. Es necesario partir de la idea fundamental de CLAUDIO BERNARD (1855), cuna del concepto de la correlación humoral, y de las experiencias de BROWN-SEQUARD con los extractos de glándulas testis, para entrar en el período científico de esta rama de la terapéutica.

Refiriéndonos a la opoterapia endocrina, parte principal de la opoterapia, la clínica y la experimentación de laboratorio, en íntimo consorcio, y en gran número de ocasiones con evidente ventaja de la primera, han puesto de relieve que algunas glándulas, como el tiroides, las paratiroides, las suprarrenales, la hipófisis, el ovario, etc., intervienen en el organismo con los más nobles fines fisiológicos y actúan sobre el crecimiento y la morfología del individuo, regulan su nutrición, definen las características del sexo, influyen en su psiquismo y, en una palabra, desempeñan las más complicadas funciones inherentes al organismo animal. El estudio, por consiguiente, de estos órganos, llamados endocrinos, trajo aparejado el observar la relación de las alteraciones de todas estas funciones con el estado de las glándulas correspondientes, y este estudio tuvo como resultado la noción de hipofunción, hiperfunción y disfunción, y de esta ob-

(1) De la opoterapia, tal como la hemos definido, hay que excluir, naturalmente, los sueros específicos. De todos modos, el término opoterapia ha sido desnaturalizado, puesto que LANDOUZY le creó para designar solamente la terapéutica por los jugos o extractos de tejidos orgánicos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

servación nació toda esa fecunda rama de la patología que nos revela las relaciones de las secreciones internas con el Basedow, el mixedema, el cretinismo, la tetania, la enfermedad de ADDISON, la acromegalia, la diabetes insípida, la diabetes pancreática, etc., entre los grandes síndromes; más una prolija relación de síndromes y síntomas relacionados también en cierto modo con dichas secreciones.

Conocida ya la glándula que intervenía en el trastorno del organismo enfermo y probado por las investigaciones clínicas que funcionaba deficientemente, sólo restaba administrarla para ejercer una acción de suplencia o una acción estimulante.

Después se planteó el problema terapéutico de las hiperfunciones y se trató ya de resolver mediante sueros de animales desprovistos de aquella glándula, ya mediante sueros antiglandulares, o bien intentando anular la función glandular por exéresis o terapéutica física. Y con análogos mecanismos combinados se trataron las disfunciones. Y esto que es el esquema de la terapéutica endocrina y que ha sido exagerado por la fantasía de los investigadores, tiene una firme base científica y una confirmación clínica y terapéutica evidente en un cierto número de procesos; es decir, que la endocrinología puede beneficiarse de la opoterapia grandemente, de conformidad con las más rigurosas exigencias especulativas y experimentales.

Mas es necesario hacer hincapié en un concepto. Demostrado que el deficiente funcionamiento de una glándula acarrea un proceso, no querrá decir nada en contra de esta relación de causa a efecto, el fracaso de la opoterapia apropiada. Pensar de otro modo ha originado graves errores, que esgrimen los adversarios de estas doctrinas. Por consiguiente, precisa fijar bien estos conceptos y saber por qué han de fijarse; lo que nos lleva a tratar de lo que debe estar consagrado verdaderamente en opoterapia.

La opoterapia no puede proporcionar siempre lo que racionalmente se le puede exigir, y existen cuadros clínicos que no se modifican por la administración de la glándula correspondiente, siendo así que se corrigen totalmente por el injerto. Porque no es lo mismo la sustitución auténtica del elemento vivo que la parte modificada que el laboratorio proporciona en la preparación opoterápica. Por otra parte, no puede aspirarse a ejercer la misma acción con un órgano de especie animal distinta. Además, si bien es cierto que en gran número de casos las glándulas actúan en la economía vertiendo sustancias que podemos procurarlas haciendo opoterapia sustitutiva y que otras veces podemos aspirar al incremento de la función menguada por mecanismo estimulante, no es menos cierto que, en oca-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

siones, la glándula hipofuncional ejerce una acción antitóxica que no podemos suplir con la medicación opoterápica. Esto, en unión de otras razones, como el concepto de la dishipofunción y el de la escasa frecuencia de los síndromes monoglandulares puros, limita poderosamente los éxitos de la opoterapia en los síndromes hipofuncionales.

Hay, por el contrario, un buen número de procesos en los que no solamente está demostrada la patogenia, sino que son seguidos de modificaciones manifiestas por el empleo de la opoterapia. Nadie duda de la eficacia de la tiroidina en el mixedema y en otros procesos relacionados con la hipofunción del tiroides, ni de los beneficiosos efectos de la foliculina, ni del papel que desempeñan la insulina y la pituitrina.

Este es el criterio que hay que procurar sentar para llevar a cabo la preparación de esta clase de productos, huyendo de tratar de hacer extensiva la medicación sustitutiva o estimulante en opoterapia a todo cuanto la fantasía, cuando no la ignorancia, sean capaces (1). Más aún: es necesario, una vez dispuestos a preparar únicamente lo consagrado y lo que puede rendir alguna utilidad, tener en cuenta todos los detalles de la técnica.

Muchas veces las medicaciones opoterápicas no rinden los frutos apetecidos por los límites estrechos de los conocimientos actuales para su preparación; pero en ocasiones son imputables los fracasos a deficiencias subsanables. La elección de glándulas y su clasificación han de ser hechas con un gran escrúpulo; la conservación y la desecación realizadas con todos los requisitos y medios apropiados, evitando la acción de sustancias y temperaturas que desvirtúen las propiedades hormónicas; la valoración, finalmente, llevada a cabo con el mayor rigor científico.

Glándulas de secreción interna (2) **y hormonas.** — El sistema endocrino está integrado por la suma de las glándulas vasculares sanguíneas o glándulas de secreción interna, cuya característica es la de verter en el torrente circulatorio ciertos productos ("mensajeros químicos", según STARLING) que se denominan *hormonas*, mediante los que se ejercen múltiples acciones fisiológicas.

Todas las células del organismo segregan sustancias asemejables a las hormonas; sin embargo, se distinguen con este nombre las sustancias producidas en los órganos en que se ha destacado esta función, hasta el punto de poder relacionar ciertos hechos fisiológicos

---

(1) Pero no es menos cierto que ciertas medicaciones opoterápicas ejercen una acción sugestiva y representan elementos terapéuticos de los que el clínico obtiene resultados interesantes.

(2) Se denominan, también, glándulas endocrinas y órganos incretores.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

y morbosos con su hiperactividad o su claudicación, corroborados en el terreno clínico y experimental.

A esta categoría corresponden el tiroides, los paratiroides, el ovario, la glándula intersticial del testículo, las suprarrenales y el sistema cromáfino, el páncreas (sistema insular), la hipófisis, la epífisis y el timo. Las secreciones internas de otros órganos no pasan todavía de ser una hipótesis.

La palabra *hormona,* que significa "yo excito", pareció inadecuada a todas las sustancias de origen endocrino, puesto que no todas excitan. SCHAFFER, en 1916, propuso distinguir dentro de las hormonas, que él denomina *autocoides,* las *hormonas* o *autocoides excitantes* y las *calonas* (de chalone, "yo atraso") o *autocoides* inhibidores. GLEY distingue las *hormonas propiamente dichas* y las *harmozonas* u hormonas que presiden la morfogénesis.

Las glándulas endocrinas se relacionan unas con otras mediante sus secreciones, constituyendo un sistema en íntimo consorcio con el sistema nervioso de la vida animal y de la vida vegetativa; de modo que existe una correlación funcional endocrina, o sea una correlación química, del mismo modo que existe una correlación nerviosa y a su vez ambos grupos de fenómenos se enlazan y constituyen un todo funcional armónico.

Así se observa cómo las alteraciones del tiroides, por ejemplo, repercuten en otras glándulas como las genitales, modifican el carácter y determinan manifestaciones de índole nerviosa.

Las glándulas endocrinas presiden el desarrollo, el crecimiento y la morfología, el metabolismo, la sexualidad, los procesos psíquicos, la función antitóxica, etc., y en todas sus acciones laborando íntimamente con el sistema nervioso animal y de la vida vegetativa.

Respecto del papel metabólico, las glándulas endocrinas se han clasificado en dos grupos (BIELD): *aceleradoras* del metabolismo, como el tiroides, las glándulas genitales, la hipófisis (lóbulo posterior) y el tejido cromáfino, y *retardadoras,* como la hipófisis (lóbulo anterior), el paratiroides, la corteza suprarrenal y la glándula intersticial.

No todas las glándulas de secreción interna poseen esta función de un modo exclusivo; el páncreas constituye el ejemplo más fehaciente de glándula mixta, puesto que al mismo tiempo que produce un producto hormónico tan caracterizado fisiológicamente como la insulina, vierte productos de secreción externa en el tubo digestivo.

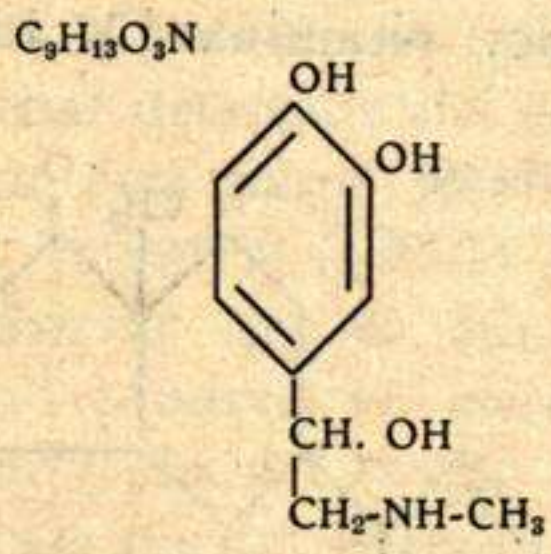
Las glándulas de secreción interna se alteran funcionalmente, unas veces por exceso *(hiperfunción),* segregando con mayor acti-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

vidad las hormonas correspondientes; otras por defecto *(hipofunción)*, y otras por una modificación especial *(disfunción)*, atribuído a diferencia cuantitativa en las hormonas de una misma glándula (MARAÑÓN) o a diferencias cualitativas (hormonas anormales) e incluso a reacciones de otras glándulas que modifican los signos patológicos de la primeramente afectada (FALTA, entre otros). Este concepto supone el hecho de la pluralidad hormónica de las glándulas endocrinas, como acontece con los fermentos de las glándulas de secreción externa; sirva de ejemplo el páncreas en su pluralidad de fermentos digestivos.

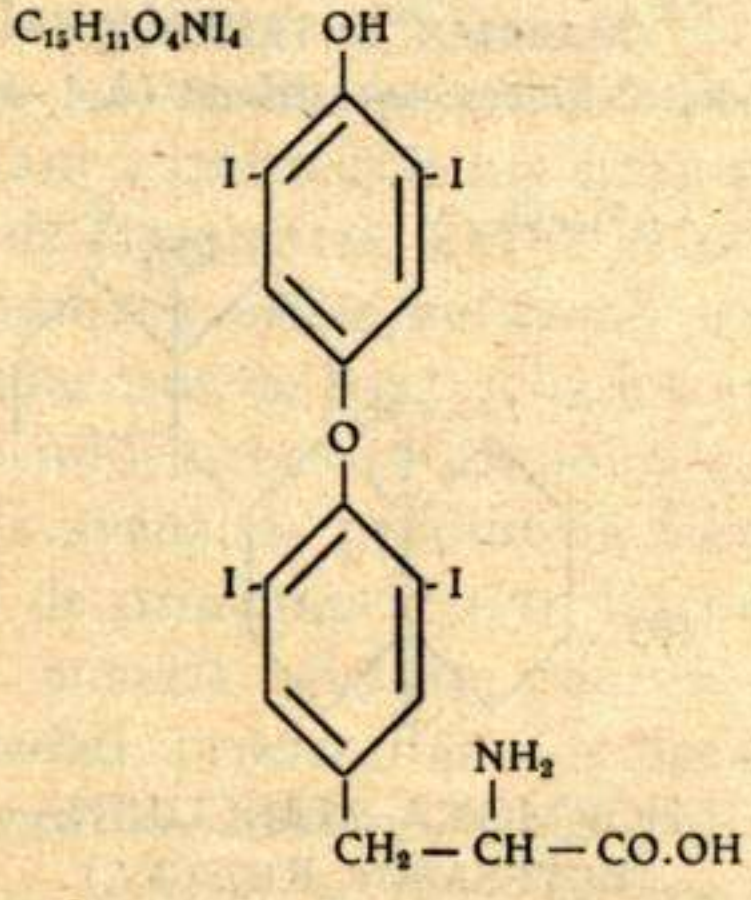
A estas tres clases de alteraciones endocrinas hay que sumar los *síndromes pluriglandulares*—infinitamente más frecuentes que los síndromes *monoglandulares puros*—, hijos de la correlación funcional endocrina, y que motivan una extensa gama de modalidades clínicas.

Constitución química de las hormonas.—Se conoce con exactitud la fórmula de la adrenalina (ALDRICH, FRIEDMAN y otros):



orto-dioxifenil-etanol-metilamina.

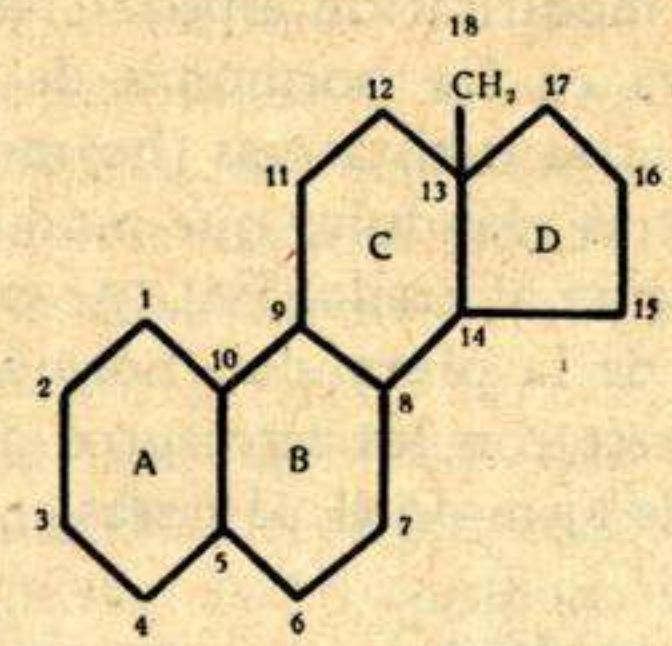
y HARRINGTON y BARGER han fijado la fórmula de la tiroxina:



ácido [3'5'diyodo-4'-(3.5 divodo-4-hidroxifenoxi) fenil] aminoacético.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

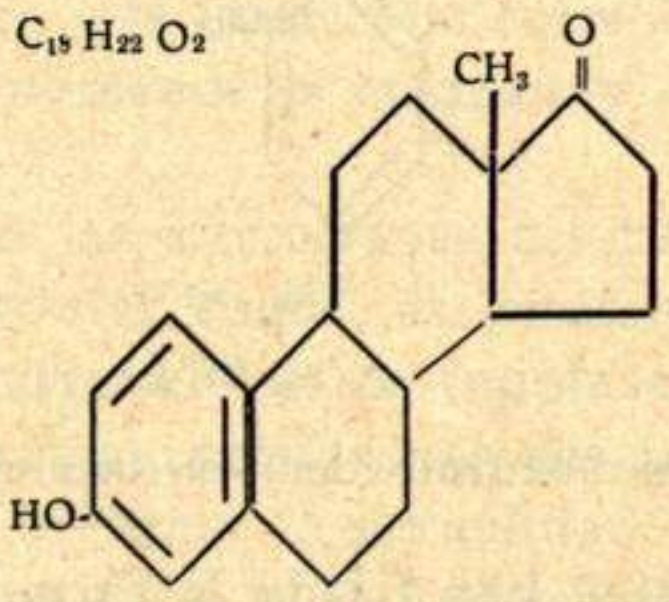
Las hormonas sexuales se derivan del estrano:



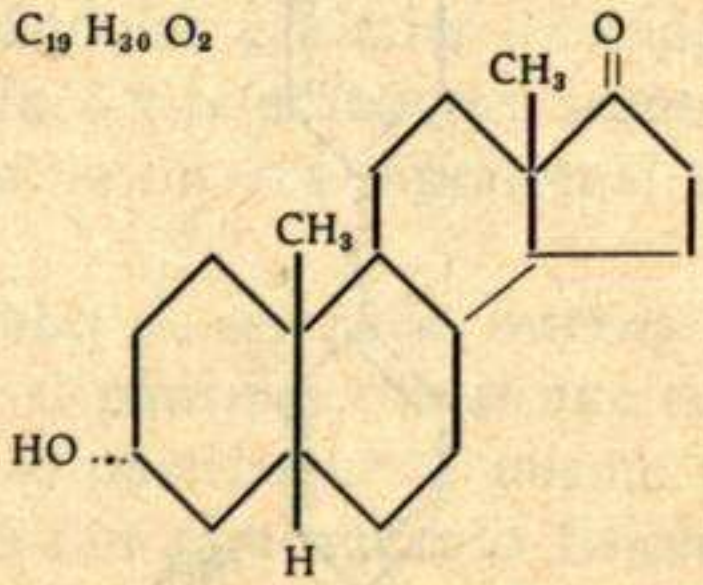
ESTRANO

[metil, ciclopentano perhidrofenantreno].

siendo de advertir que el núcleo fenantrénico es común, no sólo a las hormonas sexuales, sino a otros cuerpos, como el colesterol, ergosterol, ciertos ácidos biliares (el cólico, entre otros), determinados alcaloides del opio, vitamina D, hidrocarburos carcinógenos, etcétera.

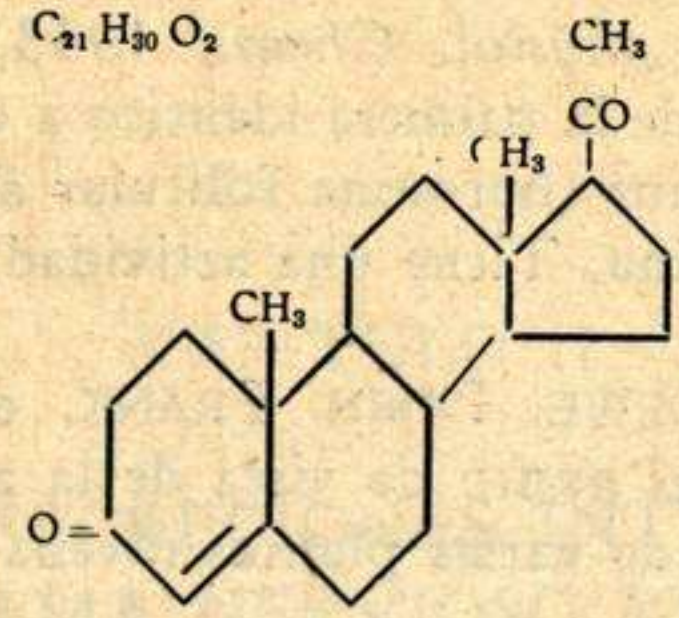


FOLICULINA = HORMONA FEMENINA
(MARRIAN, BUTENANDT).
17-keto^{3}-hidroxi-estratrieno (Δ 1-3, 5).



HORMONA MASCULINA
(BUTENANDT, RUZICKA).
10-metil^{17}-keto^{3}-hidroxi-estrano.

Instituto San Isidro de Madrid 2009



LUTEINA = HORMONA DEL CUERO AMARILLO
(BUTENANDT, FENHOLZ).
10-metil^{3}-oxo-estrenil^{17}-metil-ketona (Δ 4).

Antihormonas.—COLLIP (1934) ha erigido una teoría sugestiva respecto a este extremo. Observó que los animales que eran tratados continuadamente con extractos pituitarios, dejaban de responder de un modo adecuado al estímulo hormonal específico. Administrando a las ratas hipofisectomizadas, hormona del crecimiento, COLLIP pudo apreciar detención del desarrollo y pérdida de peso a los treinta días. Por otra parte, hay otras observaciones en este sentido. Así SIEBERT y SMITH (1930) y FRIEDGOOD (1934) han tenido ocasión de observar que la administración continuada de hormona tireotropa no produce un estímulo continuado. Estos y otros trabajos han inducido a COLLIP a suponer la existencia de antihormonas producidas por la reiterada administración de las hormonas, y que serían la causa de ciertos estados hipoglandulares. Sin embargo, no hay trabajos que sean suficientemente probatorios de esta teoría.

Hormonas de las plantas.—KÖGL (1931-1933) ha publicado trabajos curiosísimos acerca de este punto. Este insigne químico ha encontrado una sustancia químicamente pura que obra sobre la curvatura de los tallos de las plantas. Dicha sustancia, que se encuentra en la avena, orina humana, heces humanas, bacilos coli, etc., puesta en contacto con fragmentos de agar tallados en cubo, se difunde en esta materia, y poniendo dichos cubos sobre una incisión practicada en el coleoptilo de la avena, se produce la incurvación en razón directa de la cantidad de principio activo. La unidad está constituída por la cantidad de materia eficiente, que a 22° ó 23° y con el 97 por 100 de humedad, produce, en dos horas, una incurvación de 10° del coleoptilo hendido, sirviéndose del cubo de agar. A esta hormona la llama KÖGL *auxina*, y tiene las propiedades de un ácido.

Los cristales de auxina tienen esta fórmula: $C_{18}H_{32}O_5$.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

BUTENANDT *(Zt. physiol. Chem.,* 1933) aisló un producto cristalino de las hojas de la palmera idéntico a un isomero de la hormona folicular o theelina (hormona folicular alfa), a la que BUTENANDT llamó tokokinina. Tiene una actividad de cinco millones de unidades por gramo.

Otros autores (LOEWE, DORN, FRANK, etc.) han encontrado material activo desde el punto de vista de la acción de la hormona folicular, en extractos de varias plantas (avena germinada, hojas de ruibarbo, etc.).

Vitaminas y hormonas.—Ambas obran mediante cantidades muy pequeñas y sobre procesos de la nutrición y de las funciones de la reproducción, procediendo unas y otras, seguramente, del ingesta, ya al estado de constitución definitiva o bien con una estructura diferente, susceptible de síntesis u otros procesos que den lugar a los cuerpos genuinos. Veremos que hay sustancias vegetales con propiedades análogas a la insulina, por ejemplo; sabemos también que ciertas vitaminas se ingieren al estado de provitaminas. Esta similitud justifica el apelativo de *ex-hormonas* que se asignó a las vitaminas cuando se estableció que éstas procedían exclusivamente del ingesta y las hormonas se generaban en el organismo. Hay, finalmente, relaciones de composición (núcleo fenantrénico común a la vitamina D y a las hormonas sexuales, por ejemplo).

Se conocen otros hechos demostrativos de las relaciones entre vitaminas y hormonas, a saber: acción gonadotropa de la vitamina E; antagonismo de la tiroxina y de la vitamina A; acciones homólogas de la vitamina C (antiescorbútica) y de la paratirina, desde el punto de vista de la regulación del metabolismo del calcio; papel hormonal en los animales de la vitamina C, que como tal actúa sobre el hombre; efectos beneficiosos del ácido ascórbico sobre la insuficiencia suprarrenal y de la *cortina* en la avitaminosis C; acciones superponibles de la vitamina B_1 y de los extractos insulares; relaciones entre la vitamina B_2 y la hormona gástrica antianémica, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO II

LAS SECRECIONES INTERNAS Y EL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

LAS HORMONAS Y EL SISTEMA NERVIOSO DE LA VIDA VEGETATIVA.—Descripción del sistema nervioso vegetativo.—Sistema simpático.—Sistema parasimpático o autónomo. — Funciones del sistema nervioso de la vida vegetativa. — Simpaticotonía y parasimpaticotonía. — Exploración del sistema nervioso vegetativo.—Pruebas de la adrenalina, pilocarpina, atropina y del reflejo oculocardíaco de ASHNER.

El sistema nervioso de la vida vegetativa funciona a estímulo de tres clases de agentes: las hormonas, los cuerpos resultantes de la disección química de las albúminas (compuestos amínicos, como la tiramina y la histamina) y las modificaciones originadas por determinados grados de concentración de ciertos electrolitos.

La íntima relación funcional existente entre el sistema incretor o endocrino y el sistema simpático (simpático propiamente dicho y parasimpático o autónomo), ha llevado a considerar ambos como un sistema funcionalmente unitario (aparato endocrino-simpático de PENDE).

Para comprender la sintomatología endocrina y para conducir el diagnóstico y el tratamiento de las endocrinopatías sobre una base sólida, es obvio el interés que ofrece tener un claro concepto de la anatomía y fisiología del sistema nervioso de la vida vegetativa, cuyas distintas porciones se dejan impresionar electivamente por los productos de secreción interna, unas veces en sentido de excitación y otras de un modo deprimente.

El sistema vegetativo se compone de dos partes: *sistema autónomo* o *parasimpático* (LANGLEY) y sistema *simpático* propiamente dicho.

Ambos inervan las glándulas, los músculos lisos y algunos músculos estriados (corazón, porción inicial y porción terminal del tubo digestivo).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Así como en el sistema nervioso de la vida de relación, o sea, el inervador de los músculos de contracción voluntaria y de los órganos de los sentidos, la conducción nerviosa se realiza desde los centros a los órganos de un modo directo por los nervios correspondientes, en el sistema de la vida vegetativa la corriente nerviosa hace escala en una célula ganglionar (neurona de los ganglios celíaco y ciliar, por ejemplo).

La simple inspección del esquema de MEYER-GOTTLIEB nos da un claro concepto gráfico del asunto.

Sistema simpático. — El ganglio cervical superior suministra fibras para la dilatación pupilar, para inervar las glándulas salivares (fibras secretoras) y para los vasomotores de la piel y las mucosas de la cabeza.

El ganglio estrellado proporciona fibras que aceleran las contracciones cardíacas y fibras inervadoras de los bronquios. Del ganglio celíaco parte la inervación vasomotora del estómago, intestino, hígado y páncreas y la que preside la secreción de la glándula pancreática y de las pequeñas glándulas del estómago e intestino. Proceden del mismo ganglio las fibras que actúan inhibiendo los movimientos del segmento intestinal superior y las fibras simpáticas que inervan el riñón.

Proceden del ganglio mesentérico superior las fibras que inhiben el movimiento del tramo intestinal inferior (colon-recto) y del ganglio mesentérico inferior, finalmente, fibras para el mismo colon-recto y para los genitales y la vejiga de la orina.

Sistema parasimpático o autónomo.—En su parte mesocefálica comprende fibras de acción miótica (esfínter del iris) y contractural del ciliar. Dichas fibras proceden del ganglio ciliar, quien recibe a su vez el suministro aferente por medio del motor ocular común.

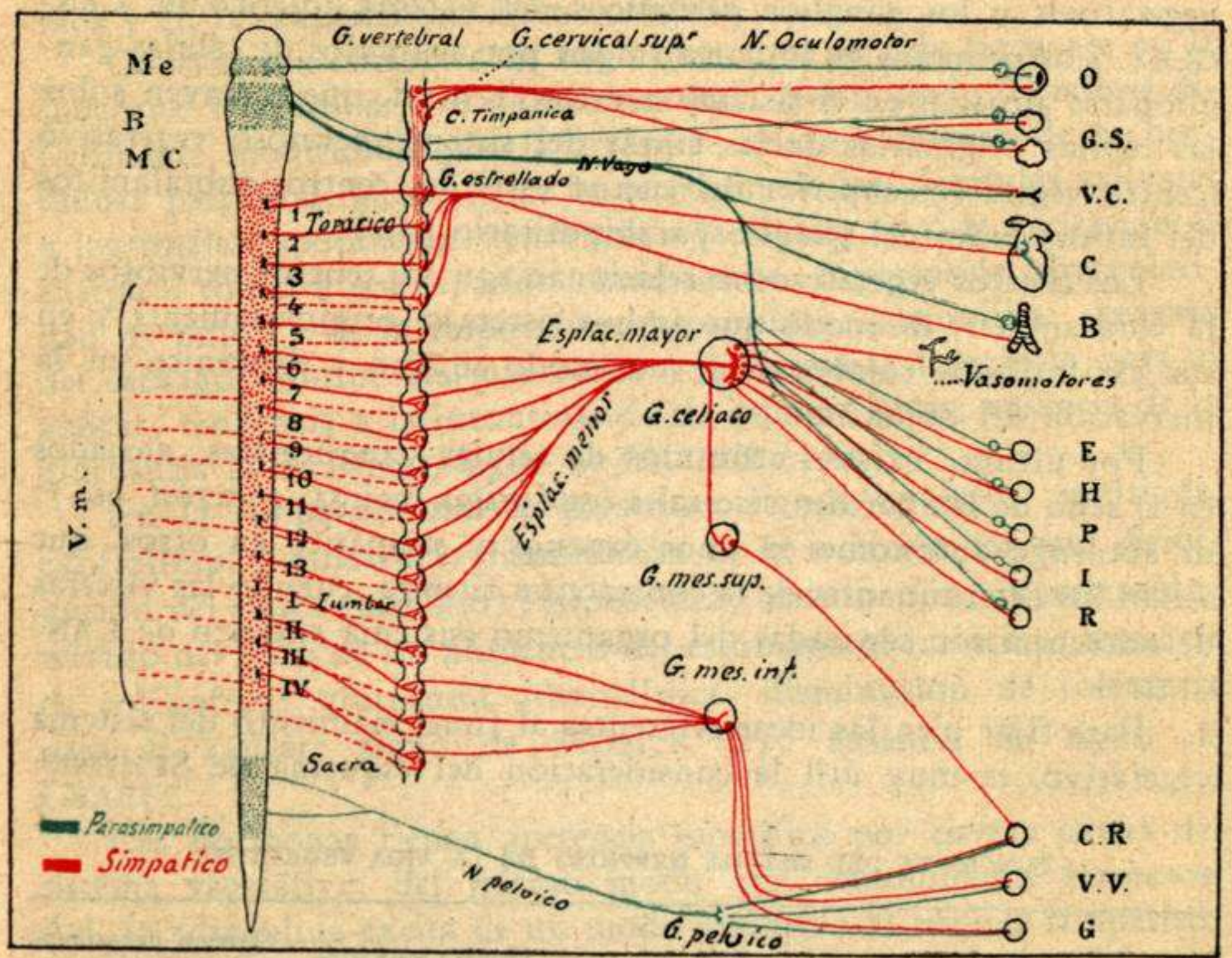
La parte bulbar del autónomo está representada: 1.º Por el nervio vago que aporta fibras al corazón, bronquios, estómago, hígado, páncreas, intestino delgado y parte proximal del colon y al riñón. 2.º Por fibras que inervan las glándulas salivares (submaxilar, sublingual y parótida).—3.º Por fibras vasodilatadoras para la piel y las mucosas de la cabeza.

La parte sacra del parasimpático emerge del ganglio pélvico y proporciona fibras al colon-recto (colon descendente, cilíaco y recto), los genitales y la vejiga de la orina.

La inspección del esquema de MEYER y GOTTLIEB da bien a entender la ubicuidad de la inervación simpático-autónoma. Es decir, que aparte los músculos vasculares intestinales y gástricos, los erec-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ESQUEMA DE MEYER Y GOTTLIEB



Me = mesocéfalo.—*B* = bulbo.—*M. c.* = médula cervical.—*V. m.* = vasomotores y sudoríparos de piel.—*O* = ojo.—*G. S.* = glándulas salivares.—*V. c.* = = vasomotores de la cabeza.—*C* = corazón.—*B* = bronquios.—*Vasomotores* = = vasomotores del estómago y de los intestinos.—*E* = estómago.—*H* = hígado. *P* = páncreas.—*I* = intestino delgado y parte proximal del colon.—*R* = riñón. *C. R* = colon-recto.—*V. V.* = vejiga urinaria.—*G* = genitales.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tores del pelo y las glándulas sudoríparas, es general la doble inervación en el resto de los órganos y aun en las excepciones citadas es lícito admitir la duplicidad inervatoria ateniéndose a los resultados de la farmacología.

A los nervios vegetativos periféricos hay que sumar los centros vegetativos y los ganglios periféricos del *sistema entérico* de LANGLEY. Los primeros están constituídos por acúmulos de células ganglionares alojadas en el sistema nervioso central, que influyen sobre las células originarias de las fibras del sistema nervioso vegetativo (centro vegetativo superior del cuerpo estriado, centros subtalámicos del infundíbulo, del ganglio parahipofisario, etc.).

Los centros vegetativos se relacionan con los centros nerviosos de la vida animal; de modo que ambos sistemas, originariamente y en sus expansiones, colaboran de un modo íntimo y armónico en la inervación del organismo.

Por último, existen acúmulos de células ganglionares, alojados en el seno de las paredes viscerales (estómago, vejiga, corazón, etc.), de abolengo autónomo en unos órganos y simpático en otros, que serían los determinantes de la contracción rítmica, cuando las vísceras de referencia son separadas del organismo (sistema entérico de LANGLEY).

Para fijar bien las ideas referentes al funcionamiento del sistema vegetativo, es muy útil la consideración del esquema de SCHENK:

FUNCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO DE LA VIDA VEGETATIVA

	Sistema simpático	Sistema parasimpático o autónomo
Vasos en general	Contracción.	Dilatación.
Vasos del pulmón, del riñón y coronarios	Dilatación.	Contracción.
Glándulas sudoríparas	Inhibición.	Excitación.
Bronquios	Dilatación.	Contracción.
Corazón	Aceleración.	Retardo.
Estómago e intestino	Inhibición.	Excitación.
Vejiga urinaria	Relajación.	Contracción.
Utero gestante	Contracción.	Relajación.
Esfínteres	Contracción.	
G. suprarrenales	Excitación.	
Páncreas		Excitación.
Calorificación	Aumento.	Disminución.
Actividad metabólica	Aumento.	Aumento.
Diuresis	Aumento.	
Iris	Dilatación.	Contracción.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Por consiguiente, entre ambos sistemas existe un definido antagonismo funcional ejercido por fibras estimulantes e inhibidoras simpáticas y parasimpáticas, y clínicamente pueden establecerse, siguiendo a EPPINGER y HESS, dos síndromes: *simpáticotónico* y *parasimpáticotónico* o *vagotónico,* fundándose en la observación de los enfermos y en las experiencias farmacológicas.

Constituyen síntomas de vagotonia (que es más frecuente en la juventud y en los sujetos de edad media), cierto grado de miosis difícilmente modificable por la atropina, ensanchamiento de la hendidura palpebral, aumento de la secreción de las glándulas salivares y lagrimales; sudoración; tendencia a la diarrea, y si la excitación es enérgica, cólico y constipación; bradicardia; hipotensión; irregularidad de pulso y de la respiración; hiperacidez; eosinofilia; espasmo del esófago, píloro, vesícula biliar y bronquios; tolerancia para el azúcar; tendencia a la incontinencia de orina y heces; ausencia de la glucosuria adrenalínica, signo de GRAEFE (1).

En la *simpaticotonía* se presentan signos opuestos: midriasis, exoftalmos, taquicardia; disminución de la secreción salivar; disminución del sudor (piel seca); hipoacidez; constipación; hipertensión; retardo del paso de los alimentos del estómago al intestino; ausencia de eosinofilia; glucosuria adrenalínica; disminución de tolerancia para el azúcar; signo de MÖBIUS (2); ausencia de signo de GRAEFE.

Las hormonas tienen apetencia específica por ciertas partes del sistema vegetativo, del mismo modo que determinados fármacos. Así, la adrenalina excita de un modo exclusivo al sistema simpático; el páncreas actúa excitando predominantemente el parasimpático; el tiroides excita a los dos sistemas, con predominio sobre uno u otro, etcétera.

Exploración del sistema nervioso vegetativo.—Para investigar el tono de ambos sistemas dispone el clínico de procedimientos exploratorios basados en el modo de comportarse aquéllos ante distintos productos farmacológicos y ante estímulos directos o indirectos (reflejos) de naturaleza mecánica.

El cuadro de Higinier resume la acción fisiológica sobre centros y terminaciones del simpático, de los fármacos más interesantes a este respecto.

---

(1) Debido a hipertonicidad del músculo elevador del párpado superior, se traduce en el hecho de quedar al descubierto parte de la esclerótica cuando se dirige la mirada hacia abajo.

(2) Convergencia defectuosa de los bulbos oculares.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SEGMENTOS DEL SISTEMA VEGETATIVO	EXCITANTES CENTRALES	EXCITANTES PERIFÉRICOS	PARALIZANTES PERIFÉRICOS
Autónomo.	Picrotoxina.	Pilocarpina. Colina. Fisostigmina.	Atropina.
Simpático.	β tetrahidronaftílamina.	Adrenalina.	Ergotina.

Antes de exponer las pruebas que gozan de mayor difusión, haremos constar que si bien en sujetos con simpaticotonía o parasimpaticotonía, se determinan fenómenos anormalmente intensos mediante la acción de sustancias simpáticotropas y parasimpáticotropas, no se dan en clínica cuadros teóricamente completos, porque no todos los segmentos de los respectivos sistemas se impresionan del mismo modo; así, por ejemplo, la atropina (parasimpáticotropo paralizante) no es apta sino para informar del estado de la parte vagal del parasimpático y la adrenalina (parasimpáticotropo excitante) no actúa del mismo modo sobre los varios sectores que están bajo la tutela del simpático, y así en unos sujetos produce taquicardia, en otros poliuria, en otros glucosuria o temblor, etc.

Sobre este punto insistió NÓVOA SANTOS, así como en la necesidad de tener en cuenta, para la interpretación de esta clase de exploraciones, farmacológicas o mecánicas, la posibilidad de coexistir signos anormales del sistema vegetativo revelables a la exploración, con estados normales, cuando menos en apariencia. De aquí la necesidad de sólo formar un juicio clínico armonizando los datos recogidos en estas indagaciones con los demás signos del cuadro sintomático. Finalmente, no debe olvidar el práctico que a veces existe simultánea aparición en un mismo sujeto de hipertonía de ambos sistemas. Esto explica la reacción anormal de tales enfermos a las acciones de los cuerpos simpáticotropos y parasimpáticotropos.

También es de notar que, en ocasiones, se necesitan mayores dosis de las sustancias reactivas, no debiéndose dar por ultimada una exploración de este género, que haya sido negativa, sin insistir con dosis prudencialmente mayores.

Y, por último, téngase presente que el cuadro que se origina administrando las sustancias excitantes de uno de ambos sistemas, se parece mucho al determinado por las sustancias paralizantes respecto del opuesto.

Prueba de la adrenalina.—La adrenalina, administrada por

Instituto San Isidro de Madrid 2009

inyección y a la dosis de un miligramo (1 c. c. de la solución de clorhidrato al 1 por 1.000), produce en los individuos normales y durante poco tiempo (no más de un cuarto de hora) ligera taquicardia con incremento del tono vascular y palpitaciones, palidez, algún temblor, pequeña glucosuria; síntomas que en los simpáticotónicos se muestran exagerados y mucho más duraderos: hipertensión acentuada; palpitaciones violentas, acompañadas de opresión torácica sumamente penosa; glucosuria manifiesta y a veces fiebre (casos de FALTA, ASHNER y NÓVOA SANTOS).

Prueba de la pilocarpina.—La pilocarpina, excitante del parasimpático, produce, inyectada a la dosis de 0,005 gramos a 0,01 gramos, congestión de la piel; hipersecreción sudoral, salival, lagrimal y nasal; bradicardia, alguna miosis y en algunos casos efectos emetizantes y movimiento diarreico; manifestaciones que se exaltan cuando la prueba recae en un *parasimpáticotónico (vagotónico)*.

Prueba de la atropina.—Esta droga paraliza preferentemente las terminaciones del vago y con menor intensidad obra por análogo mecanismo sobre el segmento mesocefálico del parasimpático.

Es útil para el diagnóstico patogénico de las bradicardias. Si la lentitud del pulso obedece a hipertonía vagal, la inyección de un miligramo de sulfato de atropina conduce al aumento de la frecuencia de las pulsaciones.

De aquí la posibilidad de hacer, mediante esta prueba, el diagnóstico diferencial entre las bradicardias vagotónicas y miógenas.

Del mismo modo, la atropina hace desaparecer momentáneamente la arritmia respiratoria y el pulso paradójico, que coinciden con hipertonicidad vagal.

Cuando la experiencia no es concluyente con la dosis expresada, es conveniente repetirla con dos miligramos de sulfato de atropina.

Prueba del reflejo oculocardíaco de Ashner.—Para investigarle, ha de estar el enfermo echado. Antes de hacer el ensayo, se cuenta el número de pulsaciones. Después se hace una compresión moderada sobre los globos oculares y durante ella se cuenta nuevamente el número de pulsaciones. Por lo general, en los sujetos normales desciende dicha cifra en 5 a 10 pulsaciones por minuto. En los vagotónicos, esta cifra es mucho mayor (15, 20, 30, 40 y más) y en los simpáticotónicos, por el contrario, las pulsaciones aumentan en número.

El reflejo positivo, en sentido de la bradicardia, no se presenta si previamente se inyecta atropina; por tanto, se ejerce por intermedio del vago merced a la excitación aferente aportada por el trigémino.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO III

DATOS FISIOLOGICOS DE LAS GLANDULAS DE SECRECION INTERNA

HIPOFISIS. — Pineal.—Tiroides.—Paratiroides.—Timo.—Suprarrenales.—Páncreas.—Glándulas sexuales.

HIPOFISIS

La hipófisis (cuyo peso en el hombre es de 0,35 a 0,55 gramos) consta de tres partes: anterior o *glandular,* intermedia o *lóbulo paranervioso* y posterior o *neurohipófisis.* La parte intermedia de la hipófisis está muy unida a la posterior, a la que queda adherida cuando se separa el lóbulo anterior del posterior. Sólo histológicamente se puede independizar el lóbulo medio.

Se asignaron desde hace mucho tiempo funciones distintas a la porción anterior, de una parte, y de otra a la media y posterior. La primera, presidiría el crecimiento del esqueleto y, en general, de todo el organismo, ocasionando la acromegalia y el gigantismo en la hiperfunción. Las porciones restantes, ejercerían su influencia sobre la diuresis, que restringe (recuérdese la diabetes insípida que mejora con pituitrina), el tono cardiovascular, la contracción uterina (acción oxitócica de la pituitrina), los movimientos peristálticos intestinales, el metabolismo hidrocarbonado y el estímulo de la función sexual, como la hormona ovárica. Su hipofunción sería la causa del síndrome adiposogenital de FRÖLICH, las diabetes insípida y la caquexia hipofisaria de SIMOND. Posteriormente, los conocimientos que se tenían no permitían puntualizar exactamente la parte donde se originaban estas hormonas. Los síntomas atribuídos a la lesión del lóbulo posterior se presentaban también por lesión de los *centros diencefálicos,* situados en la base del ventrículo medio y a cuya alteración han atribuído algunos autores el cuadro fenoménico de la clásica insufi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ciencia hipofisaria del lóbulo posterior. Parece ser que lo cierto es que tanto la hipófisis como los mencionados centros gozan de cierta unidad funcional. (MARAÑÓN, entre otros.)

Se sabía, finalmente, que la hipófisis, como la parte cortical de las suprarrenales, determinaba, por su hiperfunción, la producción o la exageración de los caracteres viriles en ambos sexos, del mismo modo que cuando la hipófisis claudica, se inician o acentúan los caracteres de feminidad.

Los estudios realizados en los últimos años han enriquecido extraordinariamente los conocimientos acerca de esta glándula, teniéndose muchos hechos positivos en cuanto a fisiología, que representan un gran progreso para el diagnóstico y una orientación para la terapéutica. Los expondremos, en síntesis.

LÓBULO ANTERIOR

Acción sobre las glándulas sexuales.—La supresión del lóbulo anterior provoca en los animales de experimentación la inhibición del crecimiento sexual. En cambio, los injertos practicados a la rata y al ratón infantiles suscitan la evolución sexual prematuramente (SMITH). Si la ablación se verifica una vez desarrollados los caracteres sexuales, se suprime la ovulación y, por tanto, el *estro*, y se atrofia el aparato genital. Si el animal operado está en gestación, la ablación hace surgir el aborto y retrasa la involución del útero.

Los trabajos de ZONDEK y ASCHHEIM (1925) han arrojado mucha luz sobre estos problemas y han probado la existencia en la parte glandular de la hipófisis (lóbulo anterior) de una sustancia estimulante del desarrollo y función ováricas, diferenciándose dicha sustancia de la secreción folicular, de un modo fundamental, pues aquella obra provocando el celo en los ratones hembras en estado infantil con signos de evolución ovárica y ésta (la foliculina), provoca el celo sin modificar el ovario que sigue en su estado quiescente. *Por tanto, la hipófisis y por medio de su lóbulo anterior obra como "primum movens" de la función sexual inespecíficamente suscitando la génesis de la foliculina en el ovario, la cual actúa específicamente.* Estas experiencias son muy demostrativas en el ratón y en la rata.

Como resultado de la acción hipofisaria se observa, experimentalmente, en los ovarios de los animales en estudio, reacciones caracterizadas por crecimiento folicular, muchas veces seguido de ruptura del folículo y expulsión del óvulo y otras veces, determinando antes

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de ésta un proceso de atresia, génesis de foliculina con subsiguiente evolución del útero y producción del ciclo vaginal y el celo (reacción de tipo I). Otras veces se origina la hemorragia folicular (reacción de tipo II) y otras la luteinización de los folículos (reacción de tipo III).

ZONDEK y ASCHHEIM admiten dos hormonas hipofisarias: una que produce la maduración del folículo o prolan A, y otra que provoca la luteinización o prolan B. Esta dualidad no es aceptada por todos los autores, admitiéndose que la secreción hipofisaria del lóbulo anterior de la hipófisis pueda tener dos tipos de reacción como fases sucesivas de la evolución folicular, admitiendo una sola hormona en su relación con el ovario y el aparato genital (GARCÍA ORCOYEN, entre otros).

Las hormonas sexoestimulantes se obtienen del lóbulo anterior, de la placenta y de la sangre en los animales preñados y aún de la misma orina de dichos animales; sin que esté demostrada la identidad entre las hormonas separadas de la hipófisis y las de la placenta y orina (prólanes A y B, de ZONDEK).

Por manipulaciones químicas, se separan las hormonas sexuales en conjunto y separadamente, pero no al estado de pureza. Por ejemplo, según los trabajos de FEVOLD, HISAW y LEONARD (*Am. J. Physiol.*, 1931), tratando el lóbulo anterior de la hipófisis (glándula seca) con una solución de piridina al 50 por 100, y centrifugando, se obtienen, en el líquido sobrenadante, sustancias que por evaporación a sequedad dejan un residuo que, emulsionado en agua e inyectado, produce la maduración folicular y numerosos cuerpos lúteos (separación de las dos hormonas en conjunto).

Ahora bien: se pueden separar una hormona de otra tratando, repetidamente, el residuo piridico por el agua y triturando. De este modo, en el agua se obtiene la hormona *gonado-estimulante*, y en el residuo insoluble, la *hormona luteinizante*. Ulteriormente, se purifica la primera por precipitaciones con alcohol y la fracción insoluble en agua se trata con hidrato sódico N/200; se neutraliza después de una larga actuación y de haber centrifugado y se precipita con el alcohol. Ambas preparaciones hay que ajustarlas a un Ph determinado (6,8 a 7 la primera y 7,6 a 7,8 la segunda).

Según FEVOLD y HISAW (*Am. J. Physiol.*, 1931), la hormona folicular, que se prepara con la hipófisis, es la misma que el prolan A. que se encuentra en la orina, siendo distinta de la *emmenin* de COLLIP, preparada con placenta (distinta solubilidad en la acetona).

Estos datos los citamos, exclusivamente, para dar idea de las técnicas que intervienen en esta clase de trabajos, que, por lo demás, son prolijos, y en este punto, como en otros de la hormonología, están sujetos a constante perfeccionamiento, sin haberse logrado, por lo que afecta a estas hormonas, su aislamiento al estado de pureza química.

ZONDEK demostró la existencia de la hormona pituitaria sexual en la sangre de la mujer embarazada, siendo curioso que parece ma-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

yor la analogía entre la hormona que se encuentra en el lóbulo anterior de dicha glándula y la hormona de la sangre de la yegua preñada, que la que existe entre la hormona pituitaria y la de la sangre de la mujer en estado de gravidez.

Otras experiencias hechas en las ratonas han proporcionado datos muy interesantes. Si se les inyecta extracto de maceraciones de lóbulo anterior de la hipófisis en solución ácida, se originan fenómenos objetivos de maduración folicular, sin liberación de óvulos ni producción de cuerpos amarillos; pero si el extracto se prepara haciendo la maduración en medio alcalino, los signos de maduración folicular son poco evidentes, pero muy manifiestos los de luteinización. En tales experiencias se basa la suposición de dos hormonas (prolan A y B), que algunos autores no consideran sino como una dualidad fisiológica de un solo prolan. Estas hormonas actúan experimental y terapéuticamente por vía hipodérmica y son factibles de destruirse por ebullición y acción de los fermentos digestivos y de los ácidos fuertes, resistiendo a la acción del tricresol (0,4 por 100), cuyo agente destruye las hormonas del crecimiento del mismo lóbulo, lo que constituye un procedimiento de separación para los estudios experimentales.

El prolan está constituído por un grupo de polipéptidos.

Orina en el embarazo. — Se supone que durante el estado grávido no hay identidad entre las sustancias obtenidas del lóbulo anterior y las de la orina. Así EVANS, MEYER y SIMPSON (*Am. J. Physiol,* 1932) señalan que en los animales hipofisectomizados las hormonas hipofisarias subsanan las alteraciones gonadales. virtud que no posee el prolan.

Probablemente, la placenta sería el lugar de formación de las hormonas que se encuentran en la orina durante el embarazo (ENGLE, 1933).

Acción sobre el tiroides.—ROGOWITSCH *(Beitr. f. path. Anat. u. z. allg. Path.,* 1888-1889) había notado ya el aumento de la hipófisis de los perros y conejos tiroidectomizados. Y esto se ha comprobado en el cretinismo, mixedema y en la caquexia tiropriva, en los trabajos llevados a cabo posteriormente. SMITH *(J. M. Research,* 1922) vió que el tiroides de los renacuajos hipofisectomizados se atrofia. Los trabajos de SMITH sobre la rata hipofisectomizada *(J. A. M. A.,* 1927) probaron que la hipófisis tiene una acción estimulante sobre el tiroides, produciéndose atrofia de esta glándula por la hipofisectomía; relación que la clínica ha probado suficientemente. En 1925, GRAUBNER *(Ztschr. f. Klin. Med.)*, en 33 casos de enfermedad de SIMMOND (caquexia pituitaria) encontró atrofia y a veces esclerosis tiroideas.

La inyección de extractos ácidos o alcalinos de lóbulo anterior de la hipófisis al cobayo, determina hipertrofia tiroidea, recordando la estructura de la enfermedad de GRAVES (LOEB, BASSET: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* 1929).

En 1929 LOEB y ARON descubrieron, independientemente, el efecto tiroidoestimulante de la sustancia pituitaria anterior. En 1932

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se logró una relativa purificación de esta hormona (JUNCKMANN y otros autores).

Es también muy conocida la producción de hipotiroidismo consecutiva a la hipofisectomía.

El principio tirotrópico no es activo *per os*.

Acción sobre las glándulas paratiroides.—Se conoce bien la coexistencia de adenomas paratiroideos y tumores de la pituitaria. La hipofisectomía experimental ha sido seguida, según algunos autores, de lesiones degenerativas de las paratiroides (HOUSSAY, SMITH, etc.). ANSELMINO, HOFFMANN y HEROLD (1934) han observado que administrando pituitaria a la rata se puede producir aumento de las paratiroides.

Acción sobre la glándula suprarrenal.—Hay una correlación evidente entre la pituitaria anterior y la cortical. Así, la hipofisectomía produce atrofia cortical (SMITH, *Am. J. Anat*, 1930, y EVANS, *J. Am. Med. Assoc.*, 1933) corregible por injertos (SMITH, 1930) o por inyección de sustancia cortical y el cuadro patológico de la suprarrenectomía se corrige por administración de sustancia cortical, siempre que el animal no haya sido hipofisectomizado.

En la enfermedad de ADDISON produce buenos efectos la administración del lóbulo anterior de la hipófisis (WILDER, 1934).

El injerto de hipófisis anterior o la inyección de su extracto produce hipertrofia de las suprarrenales.

En la clínica se observan casos de hipertrofia cortical, coexistiendo con tumores de la hipófisis.

Acción sobre el metabolismo hidrocarbonado. — *Sustancia diabetógena.*—Es un hecho la influencia de la pituitaria en el metabolismo hidrocarbonado y de las grasas. De aquí se deduce una posible relación entre la pituitaria y el páncreas. La acromegalia coincide, frecuentemente, con glucosuria e incluso con estados genuinamente diabéticos (HOUSSAY y BIASOTTI, 1931, entre otros) y la administración del lóbulo anterior en forma de extracto provoca, en los animales, glucosuria e hiperglucemia, según se deduce de reiteradas experiencias (JOHNS y sus colaboradores, 1927; HOUSSAY y sus colaboradores, 1933, etc.), siendo de un valor decisivo las experiencias de HOUSSAY, confirmadas por otros autores americanos en reciente fecha, que consisten en extirpar la hipófisis a los animales pancrectomizados, mejorando con ello los síntomas diabéticos.

Por otra parte, los animales hipofisectomizados son muy sensibles a la insulina (HOUSSAY y MAGENTA, 1924). Si se inyecta insulina en proporción de 0,5 a 1 c. c. de unidad por kilogramo a un

Instituto San Isidro de Madrid 2009

perro hipofisectomizado, se produce el coma y la muerte. En los perros normales, como es sabido, estas dosis no originan síntomas patológicos (experiencias de HOUSSAY y BIASOTTI, 1931).

ANSELMINO y HOFFMANN (*Klinische Wochenschrift*, 1933) han comunicado que la inyección de extracto del lóbulo anterior aumenta el tamaño y número de los islotes de LANGERHANS en las experiencias realizadas en la rata (sustancia pancreotrópica), produciendo dicho principio descenso de la glucemia en el perro y el conejo.

El principio metabólico que obra sobre los hidrocarbonados se mantiene activo sumergiendo la hipófisis en acetona y se destruye por ebullición.

Acción sobre el metabolismo de las grasas.—*Principio cetógeno.*—Se han descrito propiedades del lóbulo anterior referentes a la producción y al incremento acetonémico y a la disminución de las grasas neutras de la sangre (ANSELMINO, 1931; MAGISTRIS, 1932).

ANSELMINO y HOFFMANN (*Klin. Woch.*, 1931), desecando por la acetona el lóbulo anterior, extrajeron del polvo obtenido por la acción del agua una sustancia que, en los conejos, incrementaba la cifra de cuerpos cetónicos de la sangre. Sería una hormona que se encontraría en la orina normal y en estado de gravidez (FUNK, 1933).

Los extractos de pituitaria anterior administrados a las ratas sometidas a dieta grasa incrementan la excreción de cuerpos cetónicos (BURN y LING, 1930) y los cuerpos cetónicos de la sangre (HOFFMANN y ANSELMINO, 1931). MAGISTRIS (1932) considera como unidad del principio cetónico la cantidad de sustancia activa que duplica los cuerpos cetónicos sanguíneos, en el conejo de dos kilogramos, dos horas después de la inyección y previamente sometido a una dieta de avena.

Probablemente la hipófisis interviene también en el metabolismo proteico.

Acción sobre la lactogénesis.—En 1928-1929, los trabajos de STRICKER y GRÜTER indicaban la relación existente entre el lóbulo anterior de la hipófisis y la lactogénesis.

Según CORNER (*Am. J. Physiol.*, 1930), el cuerpo lúteo no es un factor esencial para la génesis de la leche, pero el extracto pituitario tiene acción positiva en este sentido. Y en 1932, RIDDLE, BATES y DYKSHORN aislaron el factor lactogénico a un grado de pureza suficiente para separar su acción de las de los otros factores que actuaban sobre el tiroides, la gonada y el crecimiento.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se admite, pues, una hormona que influye en la secreción láctea *(prolactin)*.

Esquema de la acción directa de la hipófisis sobre el ovario. En un esquema que MARAÑÓN ha trazado con mano maestra se recuerdan, como consecuencia de la acción tirotropa y suprarrenotropa de la hipófisis, dos acciones indirectas sobre el ovario, aparte de las directas hipofisofoliculinizantes e hipofisogluteinizantes. En efecto,

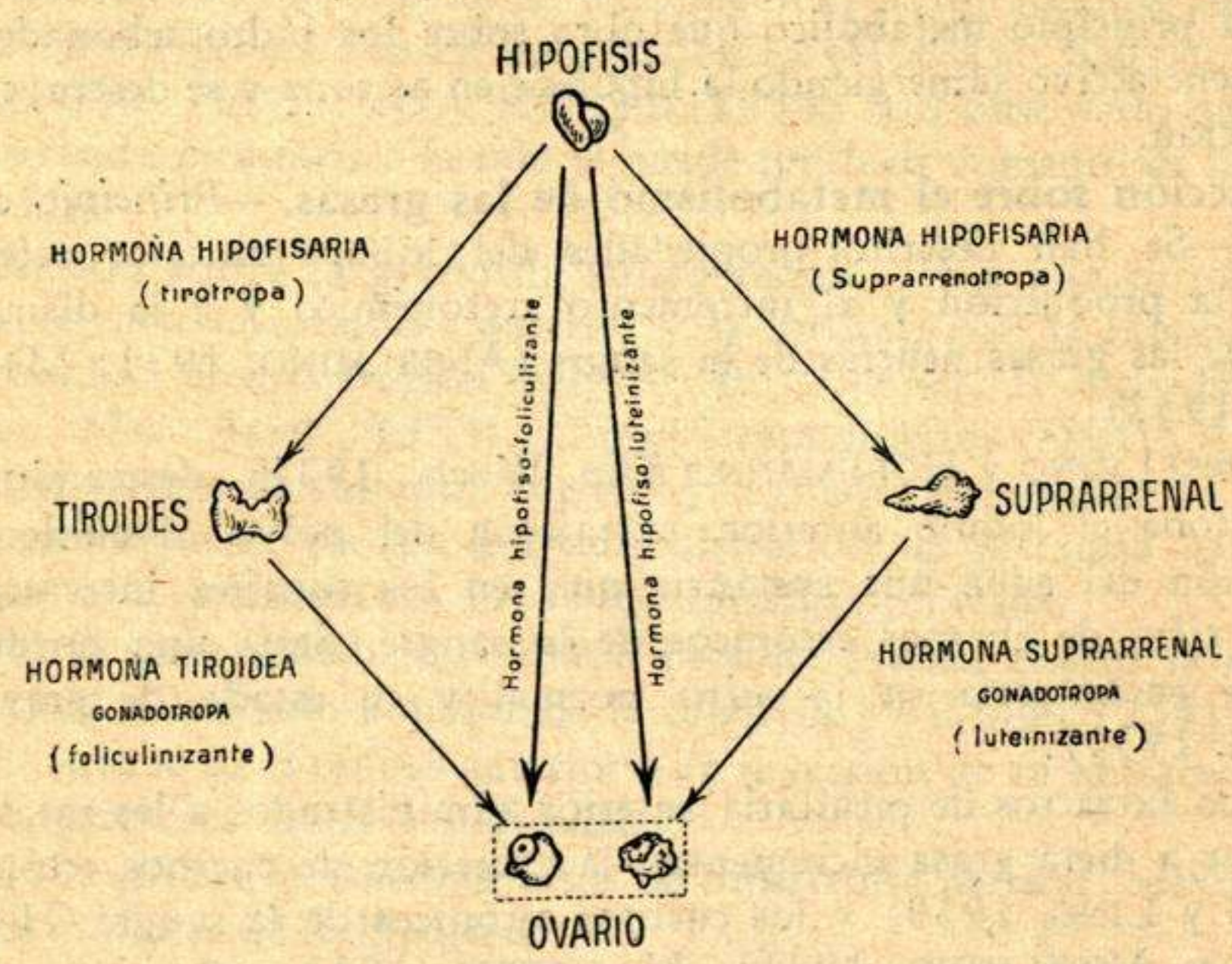


FIG. 39.

Esquema de los dos sistemas sexuales, según MARAÑÓN.—Sistema hipófisis-tiroides-ovario (foliculina) y sistema hipófisis-suprarrenal-ovario (luteína).

el hipertiroidismo exalta las características femeninas (acción foliculínica) y la suprarrenal, en su funcionamiento por exceso, tiene virtudes virilizantes como la luteína.

LÓBULO INTERMEDIO

Aisló ZONDEK en 1932 con el nombre de *intermedin* una sustancia que, inyectada al pez *Phoxinus laevis* en el período del desove, le produce una coloración roja en las inserciones de las aletas pectoral, ventral y anal.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Es sabido, desde hace mucho tiempo, que en la hipófisis se origina una sustancia que actúa sobre los cromatóforos de los animales de sangre fría. Así, la inyección en el saco linfático de la rana de dicha sustancia produce oscurecimiento de la piel por expansión de los melanóforos. La sustancia activa reside en el lóbulo medio.

LÓBULO POSTERIOR

Es creencia de numerosos investigadores que la secreción se produce en los elementos histológicos del pars intermedio, los que, con mayor o menor extensión, envuelven e infiltran el lóbulo neural o posterior, constituído, como es sabido, por células de neuroglia, pituicitos y fibras nerviosas. Parece ser, sin embargo, que la secreción se origina en el lóbulo mismo.

No se han aislado aún, como entidades químicas, las sustancias activas del lóbulo posterior de la hipófisis. Sin embargo, ABEL, en 1923, aisló un tartrato con propiedades oxitócicas, hipertensoras y antidiuréticas. Posteriormente se han separado dos fracciones: *pitressina,* con virtudes hipertensoras y antidiuréticas, y *pitocina,* que es oxitócica (trabajos de KAMM, 1928; STEHLE, 1933; GULLAND y NEWTON, 1932; etc.).

DUDLEY (1923, *J. Pharmacol*), en sus trabajos sobre la purificación del principio oxitócico, ha encontrado tres principios: uno, oxitócico, y dos, que actuaban sobre la presión. KAMM y sus colaboradores *(J. Am. Chem.)* han descrito dos principios: el oxitócico *(oxytocina* o *α-hipophamina* o *pitocina)* y el principio que obra sobre la presión *(vasopresina, β-hipophamina* o *pitressina)*.

Las soluciones de pituitaria del comercio poseen una actividad por centímetro cúbico sobre el útero aislado de cobaya virgen, correspondiente a una acción no inferior al 80 por 100 ni superior al 120 por 100 que la producida por 0,005 gramos del polvo *standard*. Una solución cuya potencia corresponda a 5 miligramos del polvo *standard* puede expresarse, por consiguiente, en unidades internacionales, siendo cada centímetro cúbico equivalente a diez unidades oxitócicas. Un miligramo equivale, por tanto, a dos unidades internacionales (1).

---

(1) La unidad está representada por la actividad desplegada por 0,5 miligramos de polvo estandard.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los efectos fisiológicos del extracto de pituitaria posterior se pueden resumir así:

Efectos	Cardiovascular. Respiratorio. Intestinal. Renal (antidiurético).	Pitressina.
	Sobre el músculo de fibra lisa	Pitocina.
	Sobre ciertas estructuras glandulares.	
	Sobre el metabolismo.	

Ambas sustancias (pitressina y pitocina) producen hiperglucemia y actúan como antagonistas de la insulina.

PINEAL

Las enfermedades tumorales de la epífisis determinan en el hombre, durante los primeros siete años de la vida, un síndrome denominado por PELLIZI *macrogenitosomia,* que se manifiesta por precocidad sexual, corpulencia anormal, hirsutismo y tendencia al sueño, entre otros signos de menor significación. Este síndrome se supone, fundadamente, ligado a la insuficiencia de la epífisis, con mayor motivo si se tienen en cuenta los experimentos de FOA, realizados en pollos de corta edad, demostrativos del impulso que experimenta el desarrollo de los órganos genitales por la destrucción de la pineal.

La adiposidad consecutiva a las lesiones epifisarias tiene gran semejanza con la que ostenta el síndrome de FRÖLICH, y a este respecto se ha supuesto que, en definitiva, el engrasamiento de los enfermos de tumor pineal sea de origen hipofisario imputable a compresión de esta glándula por la hidrocefalia que coexiste con las neoformaciones de referencia.

TIMO

Es una glándula endocrina que involuciona variablemente en el transcurso de la vida. Hasta la pubertad tiene un tamaño exiguo; su peso en estas edades no excede de 15 gramos, y pasados los treinta y cinco años sólo se encuentran restos.

Su poder de regeneración es muy marcado.

Su extirpación, en los animales jóvenes, determina detención del

Instituto San Isidro de Madrid 2009

desarrollo (BASCH y MARAÑÓN) ; engrasamiento a veces, y, en ocasiones, caquexia (MARAÑÓN) ; hipotonía muscular; deformaciones óseas de tipo raquítico y alteraciones psíquicas (idiotismo timoprivo) .

El estado hipotrófico de los recién nacidos se ha explicado por la insuficiencia de esta glándula.

NORDMANN, sin embargo, considera inocente la supresión quirúrgica del timo.

La administración parenteral de extracto tímico al animal de experimentación sólo determina descenso de la presión sanguínea.

El hipertimismo coincide, frecuentemente, con la enfermedad de BASEDOW. Se ha conseguido obtener un síndrome muy parecido al de esta enfermedad mediante el injerto de timo.

Al hipertimismo, además, se achacan muchos casos de muerte súbita, probablemente, según WIESEL, por la brusca hipertonía vagal suscitada por la impregnación de las sustancias elaboradas con exceso en el timo.

TIROIDES

El tiroides tiene una acción metabólica predominantemente. La clásica denominación de "fuelle de la nutrición" fué felicísima. Actúa, en efecto, acelerando la nutrición, y en su virtud, los principios inmediatos (albúmina, grasas e hidrocarbonados) ven aumentado su desgaste, traduciéndose en adelgazamiento y aumento de temperatura y, por tanto, aumento de la cifra del metabolismo basal (1). De aquí la delgadez de los hipertiroideos y las alteraciones termométricas, que a veces hacen pensar en procesos tuberculosos.

Preside, además, el desarrollo tisular del organismo, y, por consiguiente, tiene extraordinaria influencia en el crecimiento, en el desarrollo sexual, trofismo dentario, etc.; finalmente, su secreción interna actúa sobre el sistema nervioso central y de la vida vegetativa sobre el aparato circulatorio y la sangre.

El tiroides tiene una composición química compleja, a base de compuestos iódicos, cuya proporción se relaciona con su contenido en coloide.

BAUMANN, en 1895, comprobó que el iodo era un constituyente normal del tiroides (2). Observó, además, que estaba unido a una

---

(1) Véase la exposición divulgativa sobre metabolimetria en la última parte de este trabajo.

(2) Llamando al producto de hidrolisis de la glándula en el que encontraba el iodo, tiroiodina o iodotirina.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

globulina (iodotiroglobulina). KENDALL (1915-1919) aisló la tiroxina cristalizada. A HARINGTON y su colaborador BARGER se debe el conocimiento de su constitución química y el método para obtenerla sintéticamente.

La tiroxina cristalizada está constituída por un polvo blanco, racémico, desdoblable en las dos formas: levogira y dextrogira; aquélla tres veces más activa que ésta.

La proporción de iodo del tiroides indica la importancia que tiene en su fisiología. Con grandes variaciones oscila entre 4,5 y 8,5 miligramos; es decir, unas diez veces más que los restantes órganos del cuerpo humano. Se descubre, además, en el tiroides fósforo, arsénico, glucógeno, lipoides, etc. La tiroxina contiene el 65 por 100 de iodo. Al lado de la tiroxina posee el tiroides otros cuerpos iodados. Por consiguiente, la valoración del iodo para deducir la proporción de tiroxina no es una técnica correcta, pero es suficiente para los fines terapéuticos.

De los trabajos de BOOTHBY, THOMPSON, TAYLOR y otros autores se deduce que se puede calcular en el hombre normal la tiroxina formada por el tiroides, y sería 0,3 miligramos por día y que fuera de la glándula existe en el organismo en proporción de 10 a 14 miligramos aproximadamente.

La actividad tiroidea está regida por influencias de la estación del año, correspondiendo su incremento a los meses invernales y su mínimo a los de verano, dependiendo, acaso, este hecho del régimen alimenticio privativo del tiempo. En este punto han dado curiosos detalles SEIDELL y FENGER.

La hipofunción tiroidea determina el mixedema, el cretinismo, ciertas formas de obesidad, retardo de la pubertad, atraso mental, etcétera. La hiperfunción es responsable de la clásica enfermedad de BASEDOW y de una rica gama de síntomas hipertiroideos, de extraordinaria importancia clínica.

El tiroides interviene en la función antitóxica. En esto se funda el método de medición de la actividad de los preparados tiroideos por el aceto-nitrilo, sustancia cuya acción tóxica sobre los ratones se neutraliza por la administración del tiroides.

PARATIROIDES

El aparato paratiroideo del hombre se compone de cuatro corpúsculos pequeños, agrupados en dos parejas: los superiores, adosados a la cara posterointerna de los lóbulos del tiroides y en ocasio-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nes incrustados en esta masa glandular, y los inferiores, situados hacia el polo inferior del tiroides. Esta implantación explica la frecuencia con que han sido extirpados al practicar la tiroidectomía, por cuyo accidente se achacaban los síntomas de la paratiroidectomía a la privación del tiroides.

El síndrome más caracterizado de los paratireoprivos es la tetania, que en los animales de experimentación se caracteriza por temblor, convulsiones tónicas de extremidades, contracción de los maseteros (1), fiebre, disnea y muerte. Si la extirpación de dichas glándulas es sólo parcial, los síntomas son apenas ostensibles o nulos, en cuyo caso se instala la tetania latente, pronta a manifestarse con motivo de fenómenos intercurrentes (intoxicaciones, embarazo, etc.). Las formas latentes de hipofuncionamiento paratiroideo dan lugar también a síntomas tróficos (dermatosis, adelgazamiento, calvicie, signos de descalcificación dentaria, etc.).

Además del estudio experimental fisiológico, las observaciones clínicas coincidentes con las intervenciones quirúrgicas han esclarecido la relación de causa a efecto entre las alteraciones de las paratiroides y las manifestaciones morbosas de la tetania; admitiéndose en la secreción tiroidea un elemento regulador del metabolismo de las sales de cal y magnesia, cuya disminución, por insuficiencia de dichas glándulas, originaría la hiperexcitabilidad neuromuscular (MAC CALLUM y VOTGLIN); hecho este último perfectamente armonizado con las lesiones de las paratiroides en el raquitismo y la coexistencia de tetania con el mismo raquitismo y la osteomalacia (trastornos de la nutrición del esqueleto de origen poliglandular).

La hipocalcemia de la tetania determina hiperalcalosis y este síntoma, por su parte, es responsable también de los signos de aquel proceso, como acontece tras de la hiperventilación pulmonar algo prolongada (veintitantos minutos ya la producen). Dichos signos son: el fenómeno de CHVOSTECK (producción de fenómenos contráctiles de los músculos faciales por la percusión sobre el conducto auditivo externo), el de TROUSSEAU (contracciones espasmódicas de la mano cuando se comprime enérgicamente el brazo), el de ERB (hiperexcitabilidad muscular ante la corriente galvánica), etc., etc.

VASALE y GENERALI admitieron la existencia de un veneno circulante que destruiría la secreción paratiroidea; hoy en día está probado que las paratiroides segregan una hormona que regula la calcemia y la fosforemia, factores ambos de esencial importancia en la

---

(1) Los músculos presentan hiperexcitabilidad eléctrica y mecánica.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

osificación y de significación capitalísima en la constitución del medio interno.

El calcio hace menos irritables los nervios y los músculos, modificando, parece ser, por defecto, la permeabilidad de la membrana celular. Por esto, la hipocalcemia suscita la convulsión y la hipercalcemia, la hipoexcitabilidad.

El fósforo interviene en las oxidaciones operadas durante la contracción de los músculos y en el metabolismo hidrocarbonado y en su forma de sales fosfóricas y en unión de las sales carbónicas, constituye el elemento regulador de la concentración de los hidrogeniones (Ph). Los dos elementos, calcio y fósforo, se mantienen regulados a una cierta concentración. Si el ingesta flaquea en el contenido de ellos, la calcemia y la fosforemia se conservan al mismo nivel porque las dos sustancias son liberadas a expensas de los huesos y el organismo se descalcifica. Pero si el aporte del ingesta es rico en calcio y fósforo, el organismo no acrece su proporción, ni se opera una hipercalcificación sin otro factor que está constituído por la vitamina D, la cual, en forma de provitamina D, existe en las grasas animales y se transforma en vitamina por los rayos ultravioletas de la luz solar. Por esto la privación de la luz aboca a la descalcificación.

El mecanismo de regulación del calcio y del fósforo le realizan las paratiroides. Su hipofunción conduce a la hiperexcitabilidad por descenso del calcio; su hiperfunción a la hipercalcemia, que provoca destrucción ósea, inhibición de la osificación, etc. El fósforo plasmático está en gran proporción en forma de combinaciones orgánicas, que en caso de necesidad liberan el fósforo y regulan la fosforemia, y merced a esto, cuando el calcio aumenta, se regulariza el equilibrio iónico, descendiendo la fosforemia, y al contrario. De modo que no marchan paralelas la fosforemia y la calcemia, independientemente de su paralelismo en su representación total en el organismo.

Por lo que respecta a las aplicaciones terapéuticas, y a pesar de la indudable relación existente entre las glándulas paratiroideas y la tetania, que a mayor abundamiento demostraron los resultados obtenidos con los injertos, la acción de los extractos paratiroideos era, hasta la fecha, inconstante.

Los perfeccionamientos técnicos que llevaron a BANTING y BEST a la obtención de la insulina han orientado eficazmente la cuestión para llevar a COLLIP al logro de la *paratirina* (1924), que no se ha obtenido cristalizada.

Los extractos de COLLIP han sido ensayados en el perro, en cuyo

Instituto San Isidro de Madrid 2009

animal yugulan las manifestaciones de la tetania paratireopriva, ya se administren por inyección subcutánea o por vía gástrica.

Las dosis elevadas originan fenómenos graves, debidos seguramente a la hipercalcemia, que se acompaña de una enorme hiperviscosidad sanguínea. Dichos episodios se atenúan inyectando a los animales una solución de bicarbonato sódico.

COLLIP, además, en unión de CLARK y SCOTT, ha estudiado la acción de sus extractos sobre el perro normal, habiendo observado que una dosis de una a dos glándulas determina hipercalcemia más lentamente que en el perro paratireoprivo y si se insiste en la administración del preparado, se manifiesta cuando la calcemia pasa de 15 miligramos por 100 (la cifra normal es 11), un síndrome caracterizado por tendencia al sueño; vómitos; deyecciones líquidas y, a veces, sanguinolentas; atonía, hipotensión y colapso terminal, precedido de tal hiperviscosidad sanguínea, que se hace imposible una toma de sangre.

La unidad de paratirina la constituye el centésimo de cantidad de extracto que es capaz de provocar en el perro de 20 kilogramos, y al cabo de quince horas de la inyección, una elevación de 5 miligramos en el calcio sanguíneo.

A estas observaciones tan interesantes debemos sumar las realizadas por los mismos autores referentes al quimismo de los halógenos. Estos cuerpos disminuyen en el organismo bajo la acción de los extractos paratiroideos, y de aquí se ha derivado un factor terapéutico de importancia en el tratamiento de los edemas.

Procesos relacionados con el hiperparatiroidismo.—*Osteítis fibroquística de Recklinghausen por adenoma de las paratiroides.*—Es un proceso que aparece en los jóvenes y que se trata por la ablación. Comienza por dolores en miembros y raquis y astenia. En el período de estado se acentúan los dolores, que aparecen por crisis, y se producen fracturas espontáneas, observándose radiológicamente signos de enrarecimiento óseo, tumores periósticos y quistes. El laboratorio acusa hipercalcemia e hipercalciuria. La hipotonía muscular se acentúa; la astenia es extrema, y al cabo de cuatro o seis años se instala el cuadro de la osteomalacia. El tratamiento ha de ser quirúrgico, consistiendo en la extirpación del adenoma. La vitamina D y la cal no modifican el cuadro sino temporalmente.

Es muy frecuente la asociación de la tetania y de la catarata, por mecanismo de disminución de la concentración iónica. La catarata de este origen tendría como tratamiento profiláctico la vitamina D y las sales de cal.

Otros procesos de abolengo paratiroideo son la esclerodermia, la miotonía atrófica y algunos reumatismos crónicos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SUPRARRENALES

El aparato suprarrenal está constituído por las glándulas suprarrenales (parte principal) y por pequeñas porciones de tejido suprarrenal (parte accesoria), diseminadas alrededor de aquéllas en el trayecto del sistema simpático, en las inmediaciones de ciertas glándulas (glándulas genitales), en el interior del riñón, etc. Esta parte accesoria está formada en unos lugares por las dos sustancias (cortical y medular) de las suprarrenales propiamente dichas; en otros, por la parte cortical solamente, y en otros, exclusivamente por la medular (paraganglios aórtico y periaórticos, paracardíaco, glándulas carotídea y coxígea, etc.).

La suprarrenal tiene dos funciones: una, desempeñada por la sustancia medular, y otra, por la sustancia cortical, y cada una representada por hormonas específicas.

Se creyó en un principio que la adrenalina, producida, como es sabido, en la zona medular, era el factor esencial de la fisiología de las suprarrenales. La parte medular tendría un papel de glándula aneja al sistema nervioso vegetativo, y su secreción interna sería excitadora del simpático.

Adrenalina.—Este cuerpo, que está muy bien estudiado, radica en la sustancia *cromafina* (medular) (1) y es excitante específico del simpático, regulador del metabolismo hidrocarbonado, vasoconstrictor, hipertensor, y está dotado de otras propiedades de menos relieve en apariencia, pero que constituyen delicadas acciones que han tenido inmediata aplicación para el conocimiento científico y valoración de este cuerpo.

Además, la clínica, relacionando los síntomas con las lesiones de autopsia, ha asignado a las suprarrenales un cierto número de funciones, cuyo defecto ha permitido incluso crear entidades nosológicas (enfermedad de ADDISON, insuficiencia suprarrenal de las infecciones, etc.).

En 1894 SCHÄFER descubrió la acción hipertensora de los extractos de glándula suprarrenal, inyectados intravenosamente.

ABEL preparó la hormona al estado de derivado benzólico (epinefrina de ABEL). El aislamiento corresponde a TAKAMINE y ALDRICH. TAKAMINE le dió el nombre de *adrenalina*. Hoy se obtiene sintéticamente.

---

(1) Las células que integran esta porción se colorean de pardo amarillento por los bicromatos alcalinos (cromafinidad de KOHN).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La adrenalina produce efectos evidentes sobre los órganos de la vida vegetativa de inervación simpática, y ejerce su acción como si se realizara la propia excitación del simpático. Este modo de obrar se atribuye al grupo amínico, aun cuando se haya hecho depender de los dos oxhidrilos del grupo fenólico en posición orto.

La cantidad de adrenalina varía en las suprarrenales según la especie animal de que proceden. En la especie humana se ha señalado l cifra de 0,0042 como cifra media (INGIER y SCHMORL), o sea de 0,52 a 0,84 por 100. En el conejo y el perro se observa una proporción de 0,3 a 0,2 por 100, con ligeras variaciones entre el contenido de las glándulas derecha e izquierda. En el carnero se obtienen mayores diferencias, con ventaja para la glándula derecha (FOLIN).

Por lo que se refiere al aparato circulatorio, sus propiedades fisiológicas y, por consecuencia, terapéuticas, han sido las que más han

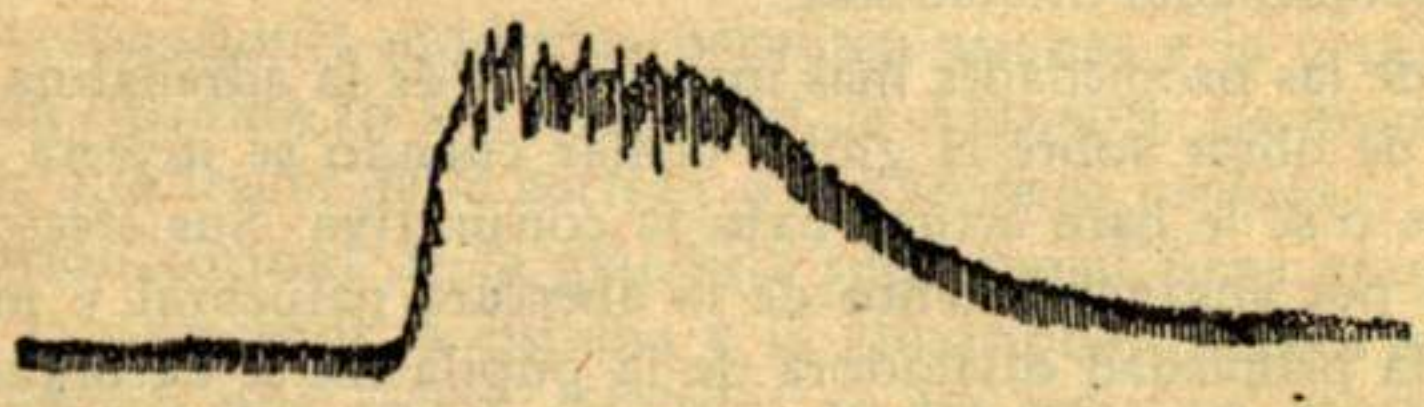


FIG. 40.

Gráfica demostrativa del aumento de la presión sanguínea originado por la inyección endovenosa de adrenalina.

impresionado al médico, y, ciertamente, todavía en el arte de los remedios triunfa la adrenalina, principalmente por lo que al aparato circulatorio atañe.

Cuando se administra al animal de experimentación una dosis que, aun cuando en compatibilidad con la supervivencia, puede ejercer una acción ostensible (por ejemplo, 0,05), se observa que la presión arterial eleva su nivel y que el corazón espacía sus latidos a la vez que les presta mayor energía. Pasa poco tiempo, menos de un minuto, y la presión torna a su nivel; pasan algunos minutos y el corazón vuelve a latir con su anterior frecuencia.

La explicación de estos fenómenos se encuentra, de una parte, en la acción vasoconstrictora de la adrenalina, y, de otra, en la excitación indirecta del vago por el aumento de presión sanguínea, en unión de una evidente acción directa sobre el corazón.

La cuestión de los fenómenos vasculares ocasionados por la adrenalina no es tan sencilla como parece. Se atribuyen a este cuerpo no sólo propiedades vasoconstrictoras, sino también vasodilatadoras, re-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

velables acaso con el empleo de pequeñas dosis (DALE), pero achacables, según algunos, al estado del músculo liso cuando es sometido al influjo adrenalínico, que reacciona con dilatación cuando se encuentra contraído, y al contrario. Las venas reaccionan muy parecidamente.

No podemos pasar en silencio la interesante acción de la adrenalina sobre el sistema muscular del bronquio, que constituye el fundamento de una de las más interesantes facetas de su empleo terapéutico. Como es sabido, el simpático no inerva el músculo liso del bronquio. Hasta la fecha se ha considerado patrimonio del neumogástrico. Pero como la clínica ha puesto de relieve que en el asma bronquial ejerce la adrenalina una acción moderada sobre la contractura del bronquio, por la propiedad simpáticotropa de aquélla, se sospecha la existencia de fibras del simpático en el seno del neumogástrico, dotadas de propiedades dilatadoras.

Otra de las propiedades más interesantes de la adrenalina es la de su modo de obrar sobre el globo ocular cuando se inyecta intravenosamente o se le hace actuar bajo la conjuntiva. Sus efectos se caracterizan por ensanchamiento de la abertura palpebral y midriasis. Además, la propiedad dilatadora de la pupila no se extingue por la supresión del ganglio cervical superior, con degeneración de sus ramos postganglionares; es más, parece ser que se hace más ostensible (dilatación pupilar paradójica). En definitiva, éste es un caso más de aumento de la agudeza reaccional de un órgano receptible para la adrenalina, cuando es privado de la inervación.

Prescindiendo de otros modos de actuar de la adrenalina (sobre las glándulas, las células pigmentarias, el útero, etc.), recordaremos que inhibe los movimientos pendulares y peristálticos y la tonicidad de los varios segmentos del tubo digestivo, y al decir de LOEPEN, en la fijación del azufre.

La zona cortical segregaría una sustancia que acentuaría los caracteres viriles, tanto en el hombre como en la mujer; en ésta, dicha secreción no se produciría sino en condiciones patológicas.

Síndrome experimental de decapsulación. — En el perro la decapsulación total produce astenia progresiva, torpeza, vómitos; más tarde (segundo al tercer día), diarrea, hipotensión y muerte. La decapsulación de ambas glándulas, con una o dos semanas de intervalo, permite una supervivencia de mayor número de días. Cuando se practica la extirpación de la parte medular sólo, los signos son de poca monta. La privación de la cápsula determina, por el contrario,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

el cuadro descrito. La rata, animal que tiene cápsulas aberrantes, no presenta el cuadro clásico por la decapsulación.

Como signos humorales de la decapsulación, hay que señalar: hiperazotemia, acidosis, hiperglucemia, disminución del cloro sanguíneo y aumento del potasio. También se presenta disminución de las oxidaciones (metabolismo basal bajo), menor resistencia para las intoxicaciones, análogamente a como ocurre en los addisonianos.

La corteza tiene un papel interesante en los cambios respiratorios, atribuyéndose esto modernamente a la vitamina C (ácido ascórbico). Interviene la corteza suprarrenal en el metabolismo colesterínico. Cuando se observa hipertrofia cortical, se producen trastornos lipoideos (obesidad). En la avitaminosis A también la hay, y se comprueba en ella la hipertrofia cortical. Los extractos de esta parte de la glándula producen descenso de la tensión sanguínea por su contenido en colina.

Las investigaciones modernas permiten asignar a la cortical una participación decidida en la enfermedad de ADDISON. *La hipotensión se debe más a la lesión de la corteza que a la de la medula.*

La porción cortical de la glándula suprarrenal tiene gran significación en la síntesis de la cisteína y la glutationa, cuerpos sulfidrilados que ejercen una acción catalítica en los procesos de oxidorreducción, caracterizados por la oxidación sin presencia de oxígeno libre, o sea por reducción de un compuesto oxigenado (combustión anaeróbica). El potencial de oxidorreducción es variable de unas sustancias a otras, y se expresa en unidades rH, símbolo que está constituído por un logaritmo negativo, y, por consiguiente, el rH de una sustancia será tanto menor cuanto mayor sea su afinidad para el oxígeno. Por tanto, la insuficiencia suprarrenal producirá disminución de combustiones anaeróbicas, causa de algunos síntomas que aparecen en este cuadro clínico (enfriamiento, signos asténicos, hiporresistencia a los tóxicos, etc.).

HARTMAN ha encontrado en la corteza suprarrenal una hormona lactógena para la rata (cortilactin).

Según EAGLE, algunas de las propiedades de los extractos corticales, por ejemplo la acción sobre el metabolismo hidrocarbonado y respiratorio, se deben a la colina, que se encuentra en aquellos preparados obtenidos por el método de SWINGLE y PFIFFNER.

Hipertensión permanente y glándula suprarrenal.—Es curioso que a medida que las investigaciones se han multiplicado, se ha modificado el concepto patogénico de la hipertensión y de la enfermedad de ADDISON, respecto a las relaciones con las porciones cor-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tical y medular de las glándulas suprarrenales. El descubrimiento de la adrenalina hizo pensar en el papel esencial de su cometido; la muerte de los animales decapsulados sería por carencia de adrenalina. Se ha visto, no obstante, que ni la adrenalina es indispensable para la vida de los animales decapsulados, puesto que lo esencial parece radicar en las hormonas corticales, ni el papel hipertensivo de la adrenalina representa la causa de la hipertensión permanente, que parece más bien atribuíble a la sustancia cortical; en cambio, la hipertensión accesional sería debida como ocurre en el paraganglioma, a bruscas irrupciones de adrenalina en la circulación.

También se creyó que la enfermedad de ADDISON fuera debida a la insuficiencia de la sustancia medular y la adrenalina, la causa principal por defecto; estando demostrado que el papel de la adrenalina es secundario.

Los trabajos de STEWART y ROGOFF (1927) probaron que los extractos de glándula suprarrenal inyectados al perro adrenalectomizado, prolongaban el período de supervivencia por intermedio de una hormona (*interrenalin*).

SWINGLE y PFIFFNER (1930) profundizaron en la preparación de la hormona cortical.

En 1927 HARTMANN preparó un extracto de corteza (cortina).

HARTMANN y sus colaboradores SWINGLE y PFIFFNER, todos de la escuela americana, son, por consiguiente, los descubridores de la hormona cortical (1929).

Para la obtención de esta hormona se requieren grandes cantidades de glándula, precisando alrededor de 5 kilogramos de la misma para conseguir 100 c. c. del extracto. Es imprescindible privar a éste de todo indicio de adrenalina. No se ha obtenido la hormona cristalizada, pero se sospecha su analogía química con las hormonas genitales.

La inyección de hormona cortical evita la muerte de los animales privados de suprarrenal. La inyección diaria de 1 c. c. de extracto por kilogramo de animal conserva a éste en buen estado de salud indefinidamente, y después de una temporada de este tratamiento, la supresión del mismo le hace presa de nuevo de los síntomas inherentes a la decapsulación; pero la aparición de dichos síntomas es más lenta, y la muerte, en vez de sobrevenir al cabo de una semana, surge en estos animales, ya tratados, después de veinte a treinta días.

La hormona cortical administrada a los animales de experimentación, decapsulados, modifica y normaliza las alteraciones sanguíneas que hemos mencionado (acidosis, nitrogenemia, etc.) aumenta

Instituto San Isidro de Madrid 2009

el metabolismo de base, incrementa la resistencia para las intoxicaciones, etc.

La corticalina se ha aconsejado a la dosis de 60 c. c. diarios para un hombre de 60 kilogramos, lo que representa 2 kilogramos de corteza fresca. Sin embargo, parecen bastar dosis 30 ó 40 veces menores (50 gramos diarios de glándula).

Síndrome de hiperepinefria cortical y medular. — Sea por adenoma cortical o por hiperplasia cortical difusa, si surge durante la vida intrauterina, engendra el *seudohermafroditismo,* y si en la infancia, la *pubertad precoz.* Cuando se instala más tarde, se produce el *virilismo* y el *hirsutismo.* Son síntomas característicos, además, la *adiposidad,* localizada especialmente en el abdomen; la *hipertensión arterial permanente* y la *atrofia genital.*

La hiperepinefria de tipo medular *(paraganglioma hipertensivo)* se caracteriza por crisis de vasoconstricción, dolores vivísimos en las extremidades superiores, frialdad, calambres, etc., cuyos signos se hacen extensivos, progresivamente, al tronco, brazos y cara; vómitos, angustia, sudor, cefalalgia, palidez, hipertensión, etc. El cuadro aparece de súbito, y dura algunos minutos, volviendo todo a la normalidad, incluso la tensión vascular.

Es un síndrome raro, que evoluciona diferentemente. En unos casos, las crisis aparecen de vez en cuando; en otros, se repiten con frecuencia, incluso dentro de un mismo día. La muerte puede sobrevenir con signos de edema de pulmón. Otras veces se instala una esclerosis renal, con hipertensión de fondo, exacerbada con las crisis. Es frecuente observar glucosuria y curva glucémica de tipo diabético. Se trata por los rayos X o la ablación del tumor, cuya constitución recuerda la de la sustancia medular. Por la intervención quirúrgica se han curado algunos casos.

PANCREAS

En su aspecto endocrino, la glándula pancreática constituye el factor primordial de la diabetes. Así se ha reconocido universalmente a partir de los trabajos de VON MERING y MIKOWSKI.

El páncreas regula el aprovechamiento de la glucosa; su deficiencia determina un trastorno del metabolismo hidrocarbonado, que se manifiesta por pérdida de peso, polidipsia, poliuria, acidosis, etc., sintomatología harto conocida y que no es de este lugar exponer ampliamente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Es cierto que otras glándulas de secreción interna intervienen también en el metabolismo de los hidrocarbonados. Así, el tiroides y la hipófisis, cuando funcionan en exceso, rebajan la tolerancia para los hidrocarbonados y originan glucosuria, y las suprarrenales movilizan la glucosa; pero el factor pancreático es el eje de la diabetes genuina.

El páncreas preside el metabolismo hidrocarbonado, merced a las formaciones denominadas islotes de LANGERHANS, y el aislamiento químico de sus complejos secretivos (insulina), realizado por BANTIG y BEST, ha representado un paso decisivo en el tratamiento de la diabetes y, en general, en la biología de la nutrición.

La insulina no radica en el páncreas de un modo exclusivo. Se la ha encontrado en la sangre, en el timo, tiroides, hígado, músculos, ganglios mesentéricos, glándula submaxilar y corazón (BEST, SCOTT, DELEZENNE, HALLION, LEDEB), y fuera del organismo animal ha sido encontrada por COLLIP en diferentes tejidos de origen vegetal (glucoquininas). Sin embargo, y circunscribiéndonos al organismo animal, la proporción de insulina del páncreas es incomparablemente mayor que la del resto de los tejidos, estando localizada dicha hormona en las formaciones de LANGERHANS.

Experimentalmente, la insulina inyectada al conejo, por ejemplo, y a una dosis media, determina un marcado descenso de la cifra glucosa de su sangre, y no de un modo rápido, sino poco a poco, alcanzando su máximo de acción hipoglucemiante al cabo de hora y media (EADIE). Después va tornando progresivamente la glucemia a la cifra normal, que alcanza a las ocho horas, aproximadamente.

Si la dosis que se inyecta es enérgica, surgen fenómenos de excitación o depresión, en ocasiones alternativamente, precediendo a una dramática crisis de convulsiones generalizadas, seguidas de coma profundo, que o bien tiene como fin la muerte, o se instala una progresiva mejoría, rápidamente. Las convulsiones del síndrome mencionado se han imputado al estado hipoglucémico. La cuestión no está resuelta ni mucho menos, siquiera tenga visos de verosimilitud, y hasta se piensa en la producción de cuerpos de la serie cetónica.

La *insulina* está constituída por una solución acuosa de un extracto obtenido de las formaciones pancreáticas denominadas islotes de LANGERHANS

El origen científico de la insulina radica en los trabajos de VON MERING y MINKOWSKY (síndrome diabético de los perros pancrectomizados) y en los de OPIE (demostración de la participación de los is-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

lotes de LANGERHANS en la diabetes). Después, los trabajos de BANTING y BEST, dirigidos por MACLEOD (1921), consiguieron, mediante ligadura del conducto excretor del páncreas, que atrofia la parte glandular ajena a los islotes de LANGERHANS, eliminar los fermentos pancreáticos que destruían los productos de secreción interna de la glándula. Con objeto de eliminar dichos fermentos, emplearon también páncreas fetales extraídos en períodos en que los islotes están bien desarrollados y no existe tripsina, y, finalmente, por precipitaciones alcohólicas análogas a las realizadas por ZUELZER (1908), pero con perfeccionamientos de purificación que este autor y otros experimentadores no habían llevado a cabo, se ha conseguido también la preparación de la insulina.

Se prepara hidrolizando el tejido triturado por el alcohol clorhídrico, con objeto de neutralizar los fermentos proteolíticos, precipitando la insulina por las sales pesadas. Modernamente se prepara por otros métodos y se purifica y cristaliza (método de ABEL con la saponina; método basado en la piridina, etc.). Se obtienen seudocristales que contienen alrededor de 24 unidades internacionales por miligramo. Está formada por una sustancia compleja, constituída por histidina, lisina, cisteína y arginina.

La insulina puede eliminarse por la orina, en ciertas condiciones (BEST y SCOTT, 1923). Si se inyecta a un perro pancrectomizado el equivalente de 800 c. c. de orina normal, se obtiene, según estos autores, la siguiente curva glucémica:

Cifra inicial.	0,229	por	100 de glucosa.
Tres horas después de la inyección. . .	0,210	»	»
Cinco horas después de la inyección. .	0,171	»	»
Nueve horas después de la inyección. .	0,104	»	»
Once horas después de la inyección. . .	0,079	»	»

Estas experiencias las ha comprobado BRUGSCH en 1930.

En los extractos de ciertas plantas se han descubierto virtudes depresoras de la glucemia (COLLIP). A dicha sustancia activa se la denominó *glucokinina*. Se obtuvieron extractos activos del limón, la naranja, etc., pero el parentesco de estos principios con la insulina no está dilucidado. Ha sido comprobada la existencia de sustancias hipoglucemiantes por BEST y SCOTT (1923) en los extractos de glándulas tiroidea, tímica, submaxilar, hepática, esplénica y en el tejido muscular. Se han obtenido también extractos con iguales propiedades, del riñón del buey y del perro. ALLEN (1927) obtuvo de ciertas bayas un extracto que, administrado *per os*, reducía la glucemia en los diabéticos *(myrtillin)*.

La unidad de insulina.—La unidad internacional representa el tercio de la cantidad que hace descender la cantidad de azúcar sanguíneo a 0,45 por litro, en el conejo de dos kilos de peso, sometido al ayuno durante veinticuatro horas antes de la inyección. Esta cifra glucémica coincide con la producción de convulsiones.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Hiperinsulinismo.—El síndrome más intenso se produce por el adenoma pancreático y se caracteriza por crisis análogas a las observadas en la hipoglucemia insulínica terapéutica, tratándose con la administración de azúcar.

HARRIS observó, en 1924, el primer caso, y en 1926 MAYO demostró en un caso de hiperinsulinismo un adenoma pancreático constituído por células de LANGERHAMS, ricas en insulina.

El síndrome está constituído por fatiga, crisis de tipo epiléptico, que se presentan alejadamente de las comidas, sudor, vómitos, etc. A veces se producen grandes crisis de epilepsia. En este proceso se da el curioso fenómeno de que, pasadas una o dos horas de la comida, se obtengan cifras de glucemia normales o superiores a ellas y de que se observen curvas de tipo diabético. Sin embargo, en la crisis la hipoglucemia alcanza a 0,4. Se debe esto a que en el sujeto normal la secreción de insulina es discontinua y se regula por la glucemia, y en el enfermo de adenoma pancreático la secreción es continua y cuando toma azúcar la secreción de insulina no aumenta, porque la acción reguladora falta.

Hay también hipoglucemia espontánea fuera del adenoma pancreático en individuos jóvenes con alteraciones neurovegetativas. Estos síndromes no son tan intensos como los causados por el adenoma. En ellos la curva es de tipo bajo, pero no de tipo diabético. Interviene en su mecanismo la alteración de la glucogénesis hepática o de la regulación de la secreción de insulina.

El adenoma se trata quirúrgicamente.

Vagotonina.—SANTENOISE y sus colaboradores, en 1927, demostraron que la insulina, además de su hormona que obra sobre el metabolismo de los hidrocarbonados, tendría otra, sensibilizante del neumogástrico, vagotónica *(vagotonina)*, ausente en las insulinas muy purificadas o cristalizadas. Esta hormona es también hipoglucemiante, pero por intermedio del vago, no por vía humoral como la insulina, por lo que la vagotomía doble o la atropinización impiden la hipoglucemia de la *vagotonina*. El mecanismo de esta acción pudiera ser por excitación del vago sobre el páncreas, incrementando la insulina; pero los trabajos de SANTENOISE prueban que se trata de una acción del vago sobre el hígado, por lo que se refiere a la acción fijadora del glucógeno. Así, en el perro pancrectomizado se acrece el glucógeno en el hígado por inyección de vagotonina y si se le vagotomiza no se aumenta la reserva glucogénica. Ambas hormonas, insulina y vagotonina, completarían sus acciones mutuamente, pues la hipoglucemia insulínica se produce prontamente (antes de transcurrida una hora de ser administrada) y dura dos o tres horas, y, en cambio, la producida por la vagotonina administrada por inyección intravenosa se manifiesta con más lentitud y persiste durante seis a siete horas.

Se ha descrito también en los extractos pancreáticos privados de insulina por precipitaciones por el sulfato amónico, una sustancia hipotensora que actúa por inyección venosa (GLEY y KISTHINIOS, 1928). FREY, en Alemania, ha aislado de la orina una sustancia hipotensora que tendría origen pancreático y que se emplea en terapéutica en el tratamiento del *angor pectoris*, enfermedad de RAYNAUD, arteritis, etcétera.

GLANDULAS SEXUALES

El testículo y el ovario tienen cierta similitud funcional; en el primero se advierte la *glándula seminal*, origen de la secreción externa (formación de espermios) y la *glándula intersticial*, de secre-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ción interna, constituída por las células de LEYDIG, que preside la fisonomía de los caracteres sexuales. En el ovario hay que distinguir: el *tejido folicular* (vesícula de GRAAF, donde se genera el óvulo), el *tejido luteínico* (cicatriz de las vesículas de GRAAF tras de la ovulación) y el *tejido intersticial*.

El primero se creía hace algún tiempo que produciría hormonas que regían la morfología y fisiologismo femeninos; el segundo daría lugar a secreciones internas rectoras de la menstruación, y el tercero, que originaría los principios hormónicos influyentes sobre los caracteres secundarios (afectos, fenómenos circulatorios, etc.).

Al tejido intersticial se le atribuyó el impulso provocador de la pubertad (STEINACH), hoy vinculado a la hipófisis.

Actualmente se sabe que el tejido intersticial no es permanente en la mujer y que se deriva de las partes cortical y medular del ovario; la primera interviene por las células de naturaleza conjuntiva de la teca interna de los folículos atrésicos, y la segunda, de células de la misma naturaleza del estroma de la glándula sexual femenina.

En la actualidad sólo tienen significación en el ovario las hormonas del folículo y del cuerpo amarillo.

Como resultado de la hiperfunción de las glándulas genitales señalaremos la *pubertad precoz* con manifestaciones de prematuro impulso evolutivo de los caracteres sexuales; en el varón, desarrollo de los órganos genitales, cambio de voz, hirsutismo, etc., y en la mujer, la misma desproporción entre talla y edad, más los caracteres sexuales correspondientes (menstruación y desarrollo de mamas, aparición del vello en axilas y monte de Venus, etc.).

La supresión de las glándulas sexuales produce en los animales jóvenes detención en la evolución sexual y gran desarrollo corporal (por inhibición del proceso osificante de los cartílagos epifisarios).

Esta sintomatología se presenta igualmente en el hombre (eunucoidismo). Cuando la castración recae en las primeras edades perdura en el individuo el tipo infantil, sin caracteres heterosexuales. y cuando la castración se practica en los sujetos que han llegado a la plenitud del desarrollo, la talla y la laringe no son influenciados, naturalmente, pero se hace patente el resto del cortejo sintomático expresado (atrofia de genitales, engrasamiento, etc.), en unión de modificaciones de índole nerviosa (en la mujer, palpitaciones, *sofocos*, cambio de carácter, y en el hombre, a semejanza del climaterio femenino, manifestaciones predominantemente psíquicas).

En clínica, el eunucoidismo tardío representa, en cuanto a sin-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tomatología, la castración de los sujetos que han llegado al desarrollo completo.

Entre la secreción interna del testículo y del ovario existen tales analogías, que desde hace mucho tiempo se han tratado las insuficiencias de la glándula masculina mediante la opoterapia ovárica.

Esquema anatómico del ovario.—En el ovario se advierten dos partes anatómicamente diferenciables: la ZONA CORTICAL, compuesta de una capa epitelial de células cilíndricas o *epitelio germinal*, situada periféricamente, de otra capa subyacente de constitución con-

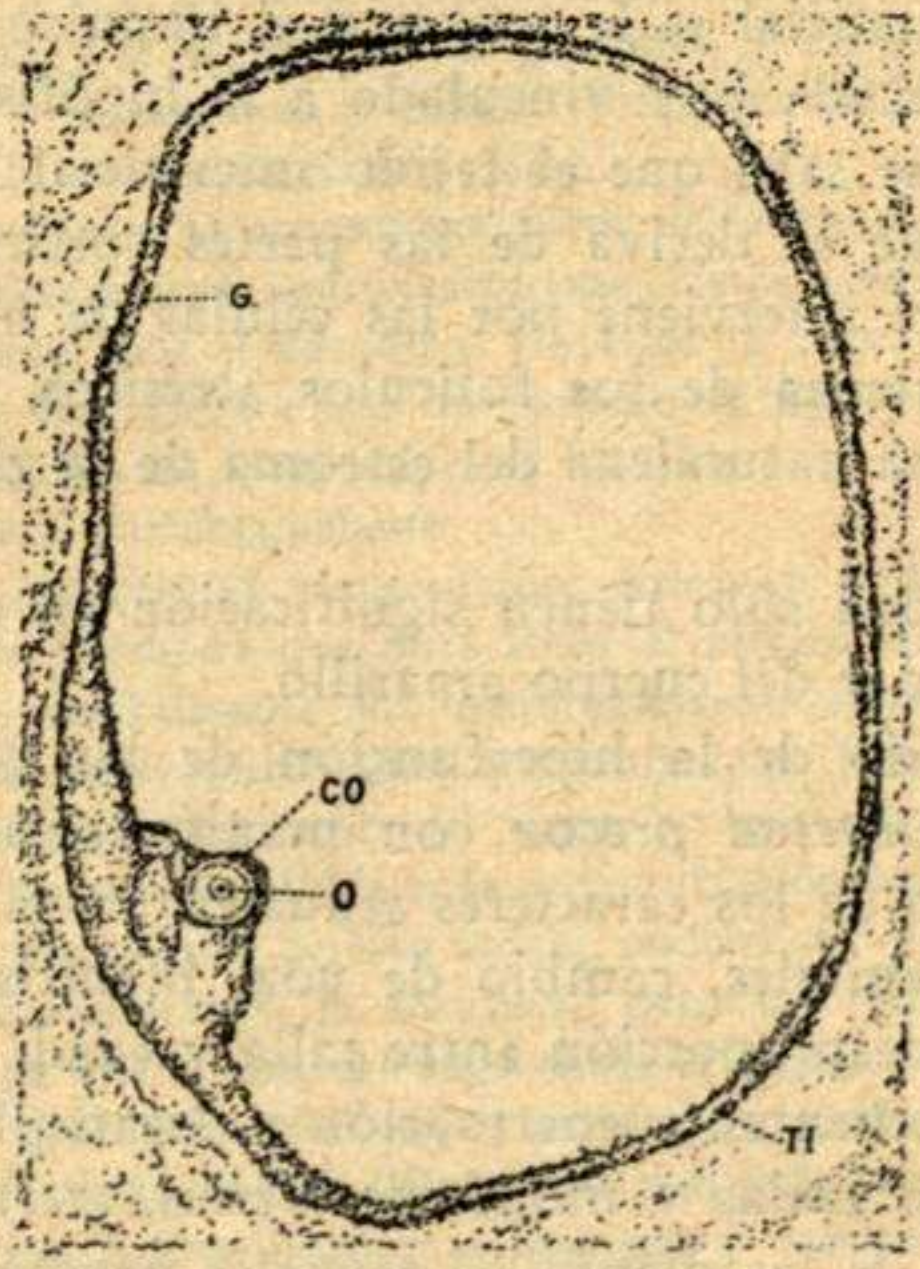


FIG. 41.

Folículo de GRAAF: *Ti*, teca interna; *CO*, "cúmulus proligerus"; *G*, granulosa;

juntiva o *túnica albugínea* y de una ancha capa vascularizada que es asiento de los *folículos primordiales*, y la ZONA MEDULAR, integrada por formaciones vasculares, conjuntivas, etc.

El folículo primordial asienta en el ovario desde la vida fetal. Cuando llega la pubertad, los folículos se transforman, maduran, y se constituye el folículo de GRAAF, que sufre una ruptura, con liberación del óvulo y formación de una cicatriz amarilla (cuerpo lúteo) y ulteriormente un cuerpo atrésico. Antes de la pubertad, incluso durante el tránsito intrauterino y aún después del climaterio,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

algunos folículos maduran incompletamente, sin llegar a romperse. Así, también, después de la pubertad muchos folículos no maduran del todo (folículos y cuerpos atrésicos). De trescientos folículos, uno maduraría completamente y durante la vida de actividad sexual de la mujer maduraría un total de 350 a 450 folículos. *Tanto los folículos maduros como los que maduran incompletamente, son fuente de producción de hormona folicular.*

Evolución del folículo.—El folículo primordial está constituído periféricamente por una capa de células epiteliales que proliferan y se hacen cúbicas al iniciarse el proceso de maduración. Esta capa se

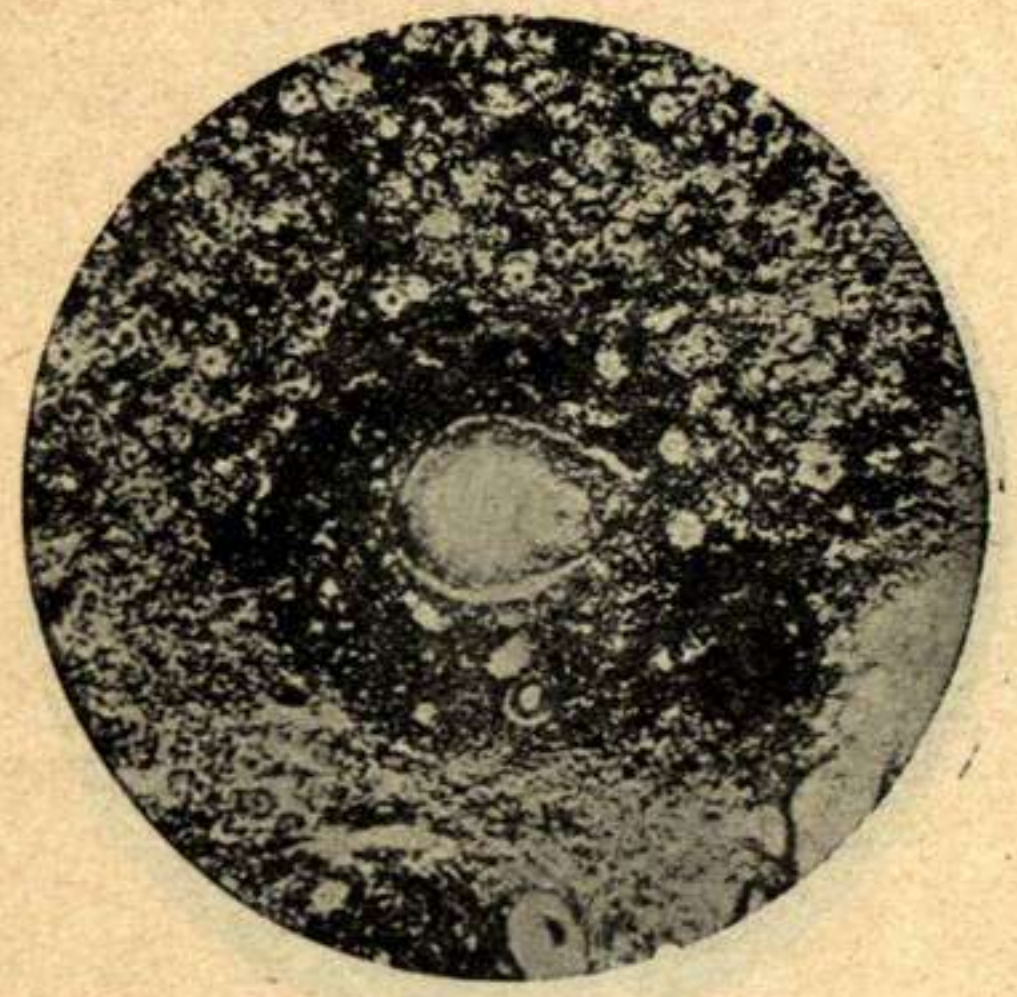


FIG. 42.

Corte de ovario de feto a término. En el centro del campo se ve un folículo en una fase avanzada de crecimiento. (G.ª ORCOYEN.)

llama *membrana granulosa.* De la parte del tejido ovárico que rodea el folículo se singularizan dos capas: *teca externa* y *teca interna;* esta última dotada de las llamadas *células luteínicas de la teca,* originantes, tras de la ruptura folicular, del cuerpo lúteo.

Después, el folículo aumenta de tamaño y es ocupado por el líquido folicular, observándose el óvulo en un punto de la pared interna entre un acúmulo de células de la granulosa (*disco prolígero*). Finalmente, el folículo se hernia en la superficie de la glándula ovárica, se rompe y sale el óvulo (ovulación), que recibe la trompa, proceso que parece provocado por la hipófisis.

Cuando el óvulo se expulsa aparece en el folículo una minúscula

Instituto San Isidro de Madrid 2009

hemorragia. Con esto se inicia la formación del cuerpo amarillo constituído por células epiteliales originarias de la capa granulosa, hipertrofiándose, además, las células de la teca interna y de la granulosa. Este proceso de proliferación dura cuatro días; después de este momento, en el que la vascularización es muy evidente, el cuerpo amarillo aumenta de tamaño y sus células se proveen, en abundancia, de lipoides. En esta fase de florecimiento, de diez a doce días de duración, el cuerpo amarillo desempeña sus funciones más delicadas y significativas. Si el óvulo no se fecunda, el cuerpo amarillo entra en su período de regresión, al mismo tiempo que comienza la

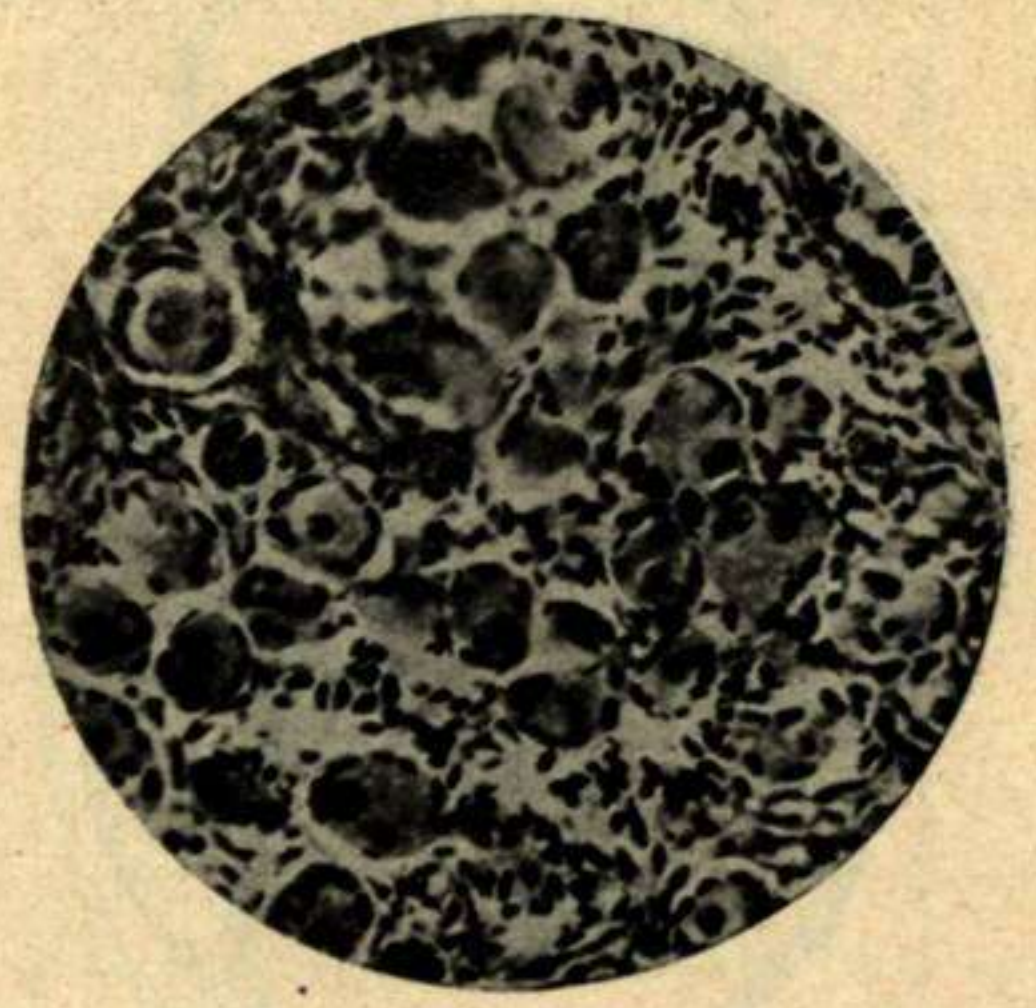


FIG. 43.

Zona cortical de ovario de feto a término. Numerosos folículos primordiales. (G.ª ORCOYEN.)

hemorragia menstrual; si el óvulo se fecunda, se inicia su período de regresión hacia el cuarto mes del embarazo. A estos estados del ciclo ovárico corresponden modificaciones del resto del aparato genital. Así, en la mucosa del útero, después de la hemorragia del período, se instala la regeneración y la proliferación al mismo tiempo que se está verificando el crecimiento de los folículos, y en cuanto éstos liberan el óvulo, se modifica dicha mucosa para recibir a éste, coincidiendo con la instalación del cuerpo amarillo, y si el óvulo, por no estar fecundado, no anida en la mucosa, surge la hemorragia menstrual.

Cada una de estas dos fases de la evolución de la glándula se-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

xual femenina, *folicular* y del *cuerpo amarillo,* se caracterizan por la producción de dos hormonas: *foliculina* y *luteína.*

El ovario en el nacimiento presenta una estructura semejante a la de la edad adulta. Antes de la pubertad e incluso durante la vida intrauterina, como hemos dicho, hay folículos en proceso de crecimiento, parangonables con los primeros estadios de maduración del folículo en la edad adulta, pero sin llegar a la maduración completa, puesto que mucho antes degeneran. Cuando la madurez sexual se instala, o sea a partir de la pubertad, la ovulación sigue una evolución cíclica que en la mujer, y con arreglo al signo objetivo de la hemorragia menstrual se esquematiza así:

CICLO INFÉRTIL (de veintiocho días de duración).

Menstruo: Caracterizado por la hemorragia.

Intermenstruo: Premenstruo; y
Postmenstruo.

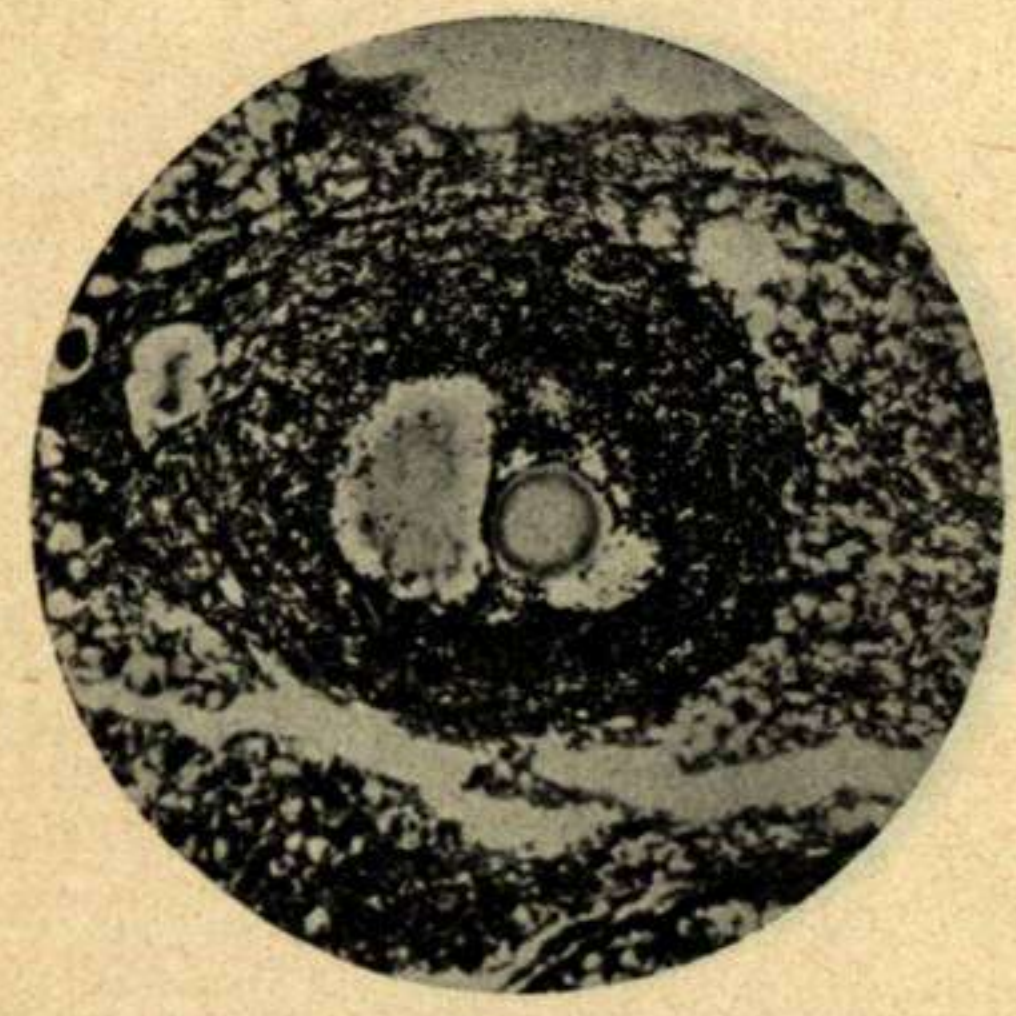


FIG. 44.

Ovario de coneja. Fase de crecimiento folicular. (G.ª ORCOYEN.)

En dos semanas, aproximadamente, después de la hemorragia menstrual, se verifica la maduración de los folículos; a su término, se verifica la ovulación y se forma el cuerpo amarillo que está en actividad hormónica durante diez a doce días; después, el cuerpo amarillo involuciona, y surge el flujo catamenial. Ahora bien, durante la maduración del folículo (fase folicular), este tejido por medio de la foliculina provocaría alguna tumefacción mamaria y ciertas modificaciones en el aparato genital (hipertrofia y secreción mucosa de las glándulas de la matriz, secreción de las trompas y engrosamiento del epitelio que reviste el conducto vaginal); así como, durante la fase activa del cuerpo amarillo (fase luteínica), las trompas dejan de segregar, se opera el desarrollo de la glándula mamaria y del útero (glándulas, músculo, corion), y se produce la descamación del epitelio de la vagina. Finalmente, con la involución del cuerpo amarillo, la matriz y la glándula mamaria vuelven a su primitivo estado. Cuando surge el embarazo, persiste el cuerpo amarillo, y la fase luteínica se intensifica, y se exagera la acción sobre el útero y la mama.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En la figura 47, que tomamos de MARAÑÓN, se sintetiza magistralmente la evolución de los ciclos ovárico, endométrico y folicuĺnico. Nótese que la FASE FOLICULÍNICA se caracteriza por la maduración del folículo, la ovulación, la iniciación del cuerpo amarillo, la *proliferación* del endometrio y una elevación foliculínica evidente, y la FASE LUTEÍNICA, por la *hipertrofia* del endometrio con ingurgitación glandular del mismo, *elevada* proporción de foliculina y presencia de luteína.

Foliculina (oestrina, theelina, etc.).—Es la hormona generada en el folículo de GRAAF durante su crecimiento y maduración, pero también la segrega el cuerpo lúteo de la mujer y la placenta.

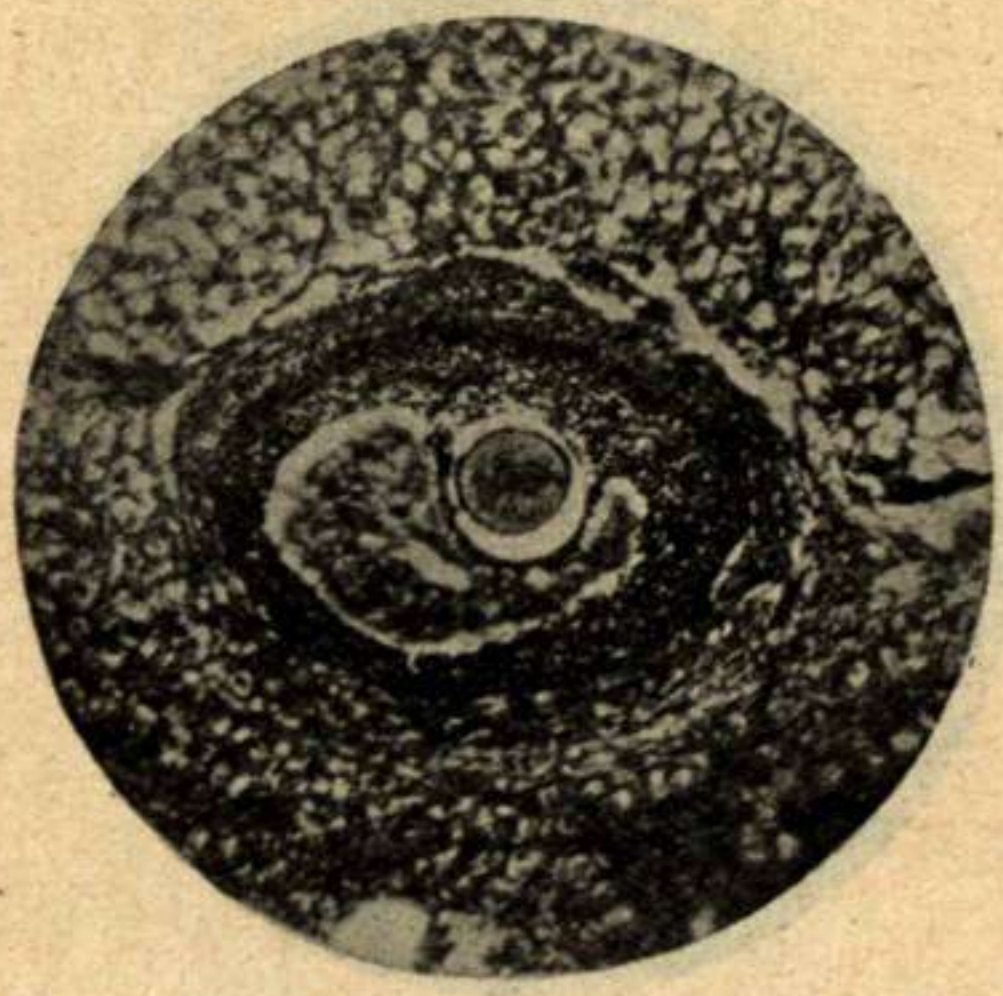


FIG. 45.

Ovario de coneja. Fase de crecimiento folicular. (G.ª ORCOYEN.)

Preside la regeneración y *proliferación* de la mucosa uterina, y sin bastarse por sí sola, ejerce una acción necesaria para que actúe la hormona luteínica. Además, influye en los caracteres sexuales secundarios, en el desarrollo de los órganos sexuales femeninos e incluso de la glándula mamaria, aun cuando inhibe la secreción láctea.

Su acción sobre los mamíferos inferiores se caracteriza por la provocación del ciclo estral o de celo en los animales castrados (prueba de ALLEN y DOISY).

La foliculina hace más sensible el músculo uterino a la acción de los oxitócicos, y aparte otras acciones sobre el metabolismo (me-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tabolismo hidrocarbonado, de la cal, etc.), se le atribuye el poder de beneficiar el crecimiento fetal en los últimos períodos del embarazo y de hacer más resistentes los capilares.

La foliculina se demuestra en la orina y en la sangre. Su determinación en ambas (pruebas de ZONDEK y FRANK) tiene interesantes aplicaciones clínicas.

La prueba fisiológica fué resuelta por ALLEN y DOISY en 1923, teniendo en cuenta los trabajos de PAPANICOLAOU y STOKARD, sobre las modificaciones de la secreción vaginal correspondientes al estro en los roedores. Exige un gran número de animales.

ZONDEK, en 1927, comprobó que la orina de mujer embarazada

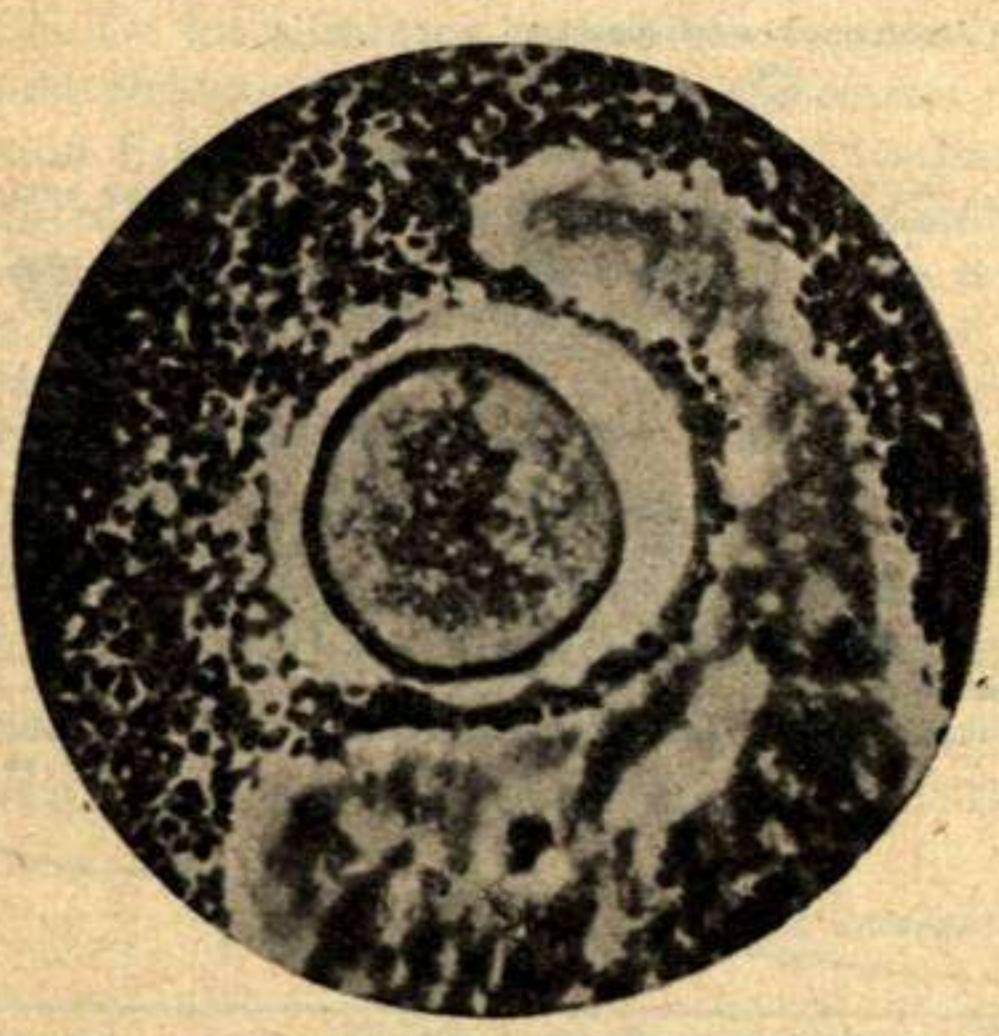


FIG. 46.

Ovario de coneja. Ovulo en "cumulus proligerus". (G.ª ORCOYEN.)

constituía la más rica fuente de foliculina y que tendría origen placentario.

En la orina de la mujer embarazada han descrito DOISY, en América, y BUTENANDT, en Alemania, dos hormonas; ambas productoras del celo en los animales: *theelina* de DOISY, que sería un alcohol monoatómico con una cadena lateral de función cetónica ($C_{18}H_{22}O_2$) y *treelol*, de DOISY, alcohol triatómico ($C_{18}H_{24}O_3$); el primero, que obra especialmente sobre la apertura precoz de la vagina de la ratona impúber, y la segunda, que actúa sobre el ciclo del celo. Ambos productos pudieran ser el resultado de las manipulaciones químicas, pero habida cuenta de la menor proporción en que la primera aparece en la orina y de que la foliculina sanguínea se forma en su mayor parte en la placenta, se ha supuesto que la theelina fuera de origen folicular y el theelol de abolengo placentario.

DOISY y BUTENANDT (1929), independientemente, obtuvieron cristalizada la

Instituto San Isidro de Madrid 2009

foliculina de la orina de mujer y un año más tarde publicaron el método empleado, estableciendo desde 1931 que es un oxicetona, cuerpo tricíclico con una función cetónica y una fenólica. (Véase su fórmula en el capítulo primero de esta parte.)

ZONDEK (1930) comprobó que la orina de jumento hembra en estado grávido contenía de diez a cuarenta veces más foliculina que la de mujer.

Unidad de foliculina. — La unidad internacional (1) representa la actividad estrógena contenida en 0,0001 miligramos de la preparación *standard*, que equivale a 1/3 de la unidad rata de ALLEN y DOISY; es decir, que la unidad rata equivale a 3 unidades internacionales.

Según LOEWE (1926), una unidad rata es igual a 5 unidades ratón.

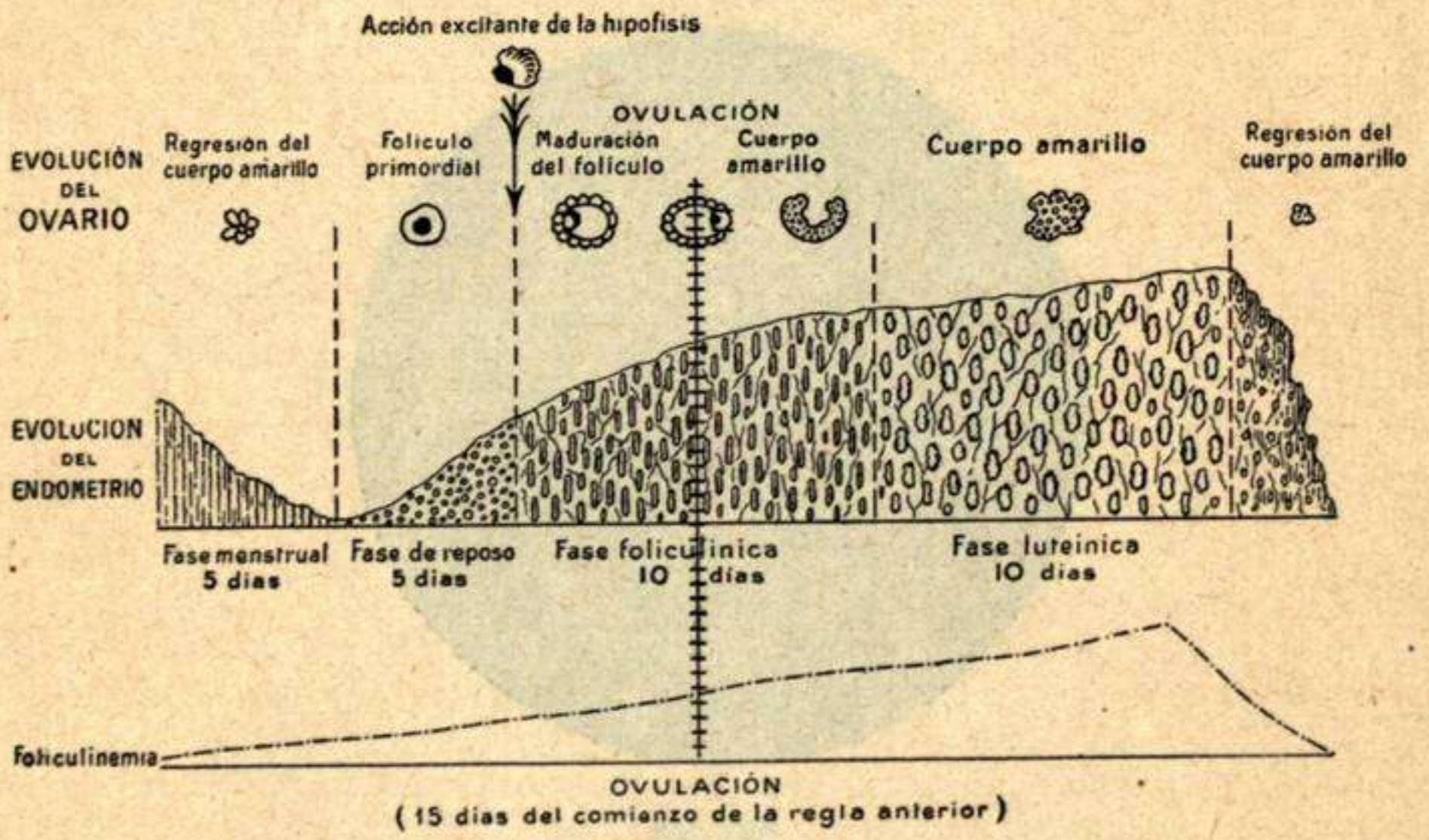


FIG. 47.

Esquema de MAZER y GOLDSTEIN, modificado por MARAÑÓN.

La unidad establecida por ALLEN *y* DOISY *es la unidad rata, o sea la cantidad mínima necesaria para producir el ciclo estral, con cornificación completa de la mucosa vaginal, en un cierto número de ratas llegadas a la madurez y ovariectomizadas.*

Fuentes de producción de la hormona femenina.—En un principio, ALLEN y DOISY emplearon como materia prima para la preparación, el líquido folicular fresco. Después se han empleado orina de mujer embarazada y orina de yegua preñada.

La hormona femenina se obtiene también del cuerpo lúteo, sangre de mujer grávida y no grávida, placenta, y orina y sangre de hombre.

---

(1) Acuerdo de la S. de N. en Londres en agosto de 1932.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se trata de una hormona liposoluble asemejable a la hormona masculina.

Aislamiento de la "theelina" y del "theelol".—DOISY y sus colaboradores han sido los primeros en aislar una sustancia estrógena cristalizada. MARRIAN (Holanda) también obtuvo un producto cristalizable de esta índole, e, independientemente, BUTENANDT aisló la hormona femenina.

BUTENANDT (1931) demostró la posibilidad de transformar el theelol en theelina (destilando el primero al vacío con sulfato ácido de potasio) por deshidratación, y MARRIAN (1932-1933) puso en evidencia también que, deshidratando el theelol, se obtiene una sustancia con las mismas propiedades que la theelina.

Theelin	$C_{18}H_{22}O_2$
Theelol.	$C_{18}H_{24}O_3$

Origen de la foliculina.—Al igual que las demás hormonas, la foliculina tendría origen alimenticio. De los alimentos extraen los órganos incretores las sustancias que caracterizan sus acciones. Es sabido que en numerosas materias alimenticias hay productos de acción fisiológica análoga a la de la foliculina.

Presencia de foliculina en el varón.—El hombre elimina foliculina por la orina y se demuestra su presencia en la sangre; pero el varón se hace resistente para la acción feminizante de la foliculina (MARAÑÓN).

Foliculina y ciclo estral.—En los mamíferos el ciclo se denomina *estral* y se toma como punto de partida el celo, que coincide con modificaciones características del epitelio vaginal y con la ovulación. De modo que el celo del ciclo de los mamíferos inferiores corresponde al estadio premenstrual de la mujer, o sea que el celo coincide con la ovulación en los mamíferos inferiores.

Fase genital:	*Constitución de la secreción vaginal:*
Reposo genital (dioestrus)	Moco, leucocitos y escasas células epiteliales.
Precelo (preoestrus)	Ausencia de moco y de leucocitos. Presencia de numerosas células epiteliales.
Celo (oestrus) (tres días de duración)	Poca secreción. Ausencia de moco, leucocitos y células epiteliales. Presencia de *Schollen* (células córneas eosinófilas sin núcleo).
Final de la fase de celo (metaestrus)	Ausencia de *Schollen*. Presencia de numerosos leucocitos y algunas células epiteliales.

Pues bien: la foliculina es capaz de provocar la fase de estro inyectada a los animales castrados o impúberes, cuyo signo más singular es la *cornificación* de la mucosa del epitelio vaginal.

Luteína (progestina).—Fué puesta en evidencia por CORNER

Instituto San Isidro de Madrid 2009

y ALLEN. Influye en la transformación pregravídica de la mucosa del útero (formación de la decidua) ; pero *siempre que la foliculina haya preparado el terreno,* haciendo proliferar dicha mucosa. *Es, pues, necesaria la colaboración de ambas hormonas, generándose de este modo la decidua, en la que anidará el óvulo fecundado.*

La provocación experimental de la formación de la decidua en el conejo constituye la reacción biológica de CORNER, ALLEN y CLAUBERG, para determinar la presencia de esta hormona. La hormona luteínica resta poder al útero para contraerse bajo la acción de la hormona oxitócica del lóbulo posterior de la hipófisis. Es, por otra parte, inhibidora de la ovulación y contribuye a fijar el óvulo fecundado en la mucosa uterina en el principio del embarazo.

La luteína, como la foliculina, se deriva del estrano. (Véase su fórmula en el capítulo primero de esta parte.)

HISAW, en 1932, admite tres hormonas en el cuerpo lúteo: *relaxina,* que produce relajación de los ligamentos pelvianos; *progestina* o *corporina* de HISAW, generadora del endometrio premenstrual y *hormona mucificante,* que ALLEN considera que no es otra cosa que la *theelina.*

Unidad relaxina.—Está representada por la cantidad de hormona que produce relajamiento en doce horas después de una sola inyección.

Unidad progestina.—Está representada por la cantidad de sustancia activa que produce el cuadro de pseudopreñez en el útero del conejo cuando se inyecta en un período de cuatro días siguientes a la castración.

Las propiedades de la foliculina y de la luteína se resumen en el siguiente cuadro de MAZER y GOLDSTEIN, modificado por MARAÑÓN.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

	FOLICULINA	LUTEÍNA
Acción sobre el ovario.....	Ninguna.....	Inhibe la ovulación.
Acción sobre el cuerpo uterino.	Hipertrofia marcada....	No hipertrofia.
Acción sobre la contracción uterina.....	Aumentada.....	Inhibida.
Acción sobre la mucosa uterina.	Mucosa proliferativa. ..	Mucosa pregravídica.
Acción sobre la gestación.....	Produce el aborto en dosis masivas.....	Protege la gravidez y en dosis excesivas la prolonga.
Acción sobre el ligamento púbico.....	Ninguna.....	Lo relaja.
Acción sobre la vagina.....	Cornificación estral del epitelio vaginal.....	Inhibición del estro.
Acción sobre la mama.....	Hipertrófica.....	Nula.
Acción sobre los caracteres sexuales secundarios.....	Aumento de la feminidad.....	Tendencia a la masculinidad.
Acción sobre el celo.....	Excitador.....	Inhibidor.
Acción sobre el metabolismo basal.....	Excitante.....	Desconocido.
Acción mutua foliculino-luteínica.....	Actúa primitivamente sobre el aparato genital.....	No actúa si no ha actuado antes la foliculina. Facilita la excreción renal de la foliculina.
Propiedades químicas.....	Soluble en alcohol, éter, etcétera. Termorresistente. No se destruye por los álcalis.....	Soluble en agua. Termolábil. Es destruída por los álcalis.

Hormonas sexuales masculinas.—El lóbulo anterior de la hipófisis tiene una influencia marcada sobre el aparato genital masculino. En la clínica se tienen ejemplos tan fehacientes, como las alteraciones sexuales acaecidas en la acromegalia y el síndrome de FROELICH. El *lóbulo anterior de la hipófisis segrega hormonas que provocan la maduración sexual precoz en los ratones infantiles machos, tanto por lo que se refiere a la próstata y vesículas seminales como al testículo y al pene, y circunscribiéndonos al testículo, tanto al tejido generativo como al intersticial.* En esta clase de investigaciones se han singularizado ZONDEK, STEINACH y KUN, UCKO, etc.

Además, la administración de extracto hipofisario o de orina de mujeres embarazadas suscita la hipertrofia de las seminales, próstata y, en menor grado, del tejido intersticial del testículo, en lo que in-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

fluiría sobre el desarrollo de la parte generativa de éste el prolan A y sobre el tejido intersticial y las seminales el prolan B.

Por lo que afecta a la secreción testicular es conocida desde muy antiguo la correlación entre la función de dicha glándula y el sistema nervioso (HIPÓCRATES y ARISTÓTELES). Se ha reconocido antes de los trabajos de BROWN-SEQUARD (1893), punto de partida de la teoría de las secreciones internas, la influencia del testículo en los caracteres sexuales (HUNTES, 1786).

Modernamente, como reactivo biológico de la hormona sexual masculina, se emplea la prueba propuesta por PEZARD y ZAWADOWSKY. Consiste en inyectar al gallo castrado o al gallo joven el producto en el que se investiga la hormona y determinar el crecimiento de la cresta. *Se toma como unidad la cantidad mínima de producto hormonal que, administrada en ocho porciones, durante cien horas, incrementa en superficie la cresta en más del 15 por 100.* El incremento se aprecia por fotografía y se emplea la siguiente fórmula:

$$C\,\% = \frac{Sf - Sa}{Sa}\,100.$$

En la que $C\,\%$ representa el crecimiento por 100; *Sf*, la superficie en milímetros cuadrados al término de la prueba, y *Sa*, la superficie en milímetros antes de la prueba.

Este método parece el más práctico hasta el momento, pero se han propuesto otros basados en la acción de la hormona sobre las vesículas seminales y el canal deferente de los animales castrados, en los que la administración de la hormona sexual evita la atrofia; en la acción sobre la próstata de los animales castrados; en la acción sobre la movilidad de los espermatozoides, que en el animal castrado (cobayo) con el epidídimo izquierdo intacto, no se comprueba la conservación de aquéllos más de veinte o veinticinco días y en el animal preparado como se ha dicho, pero bajo la acción de la hormona, pasa el plazo de esta fecha (hasta cincuenta o más días); en la acción sobre la cantidad eyaculada por excitación eléctrica, que en los animales normales oscila alrededor de 1,5 y en los castrados es insignificante.

En el año 1931, los italianos FRATTINI y MAINO, y en Alemania BUTENAND, han aislado, cristalizada, la hormona genital masculina; los primeros, del testículo del toro, y el segundo, de la orina del hombre.

Esta hormona se ha preparado siguiendo técnicas análogas a las empleadas para la obtención de la foliculina, asemejándose mucho químicamente ambas sustancias.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

pues las dos poseen una función alcohólica y una función cetónica. La fórmula bruta de la hormona sexual masculina es $C_{19}H_{30}O_2$ (BUTENANDT, 1933). (Véase la fórmula desarrollada anteriormente. Su preparación exige proporciones elevadas de glándula genital (300 kilogramos de glándula rendirían 250 miligramos de hormona).

Las hormonas sexuales (foliculina y hormona testicular) tienen una acción común sobre el estro, y por lo que se refiere a las modificaciones genitales, que son base de las pruebas de laboratorio, para medir su actividad. En cambio, su acción se caracteriza con especicidad en cuanto a los caracteres sexuales secundarios. La hormona masculina se encuentra también en la orina.

MCCULLAGH (1932) admite dos hormonas sexuales masculinas: una, hidrosoluble, y otra, liposoluble, con acciones distintas sobre la rata, respecto a la atrofia, consecutiva a la castración de la glándula sexual y a las modificaciones operadas en la pituitaria.

Hormona placentaria.—En 1930, COLLIP preparó un extracto placentario que tenía las propiedades de la theelina, y que, por el contrario de ésta, fallaba en la producción del estro en los animales privados de ovarios.

COLLIP obtuvo dos fracciones: una, alcohol-soluble *(emmenin)*, que producía el estro en las ratas hembras impúberes, y otra, alcohol-insoluble, como la hormona de la pituitaria anterior. La *emmenin* la ha obtenido MARRIAN, cristalizada.

BROWNE (1933), en colaboración con BUTENANDT, ha llegado a la conclusión de que el theelol de DOISY, el theelol de BUTENANDT (hidrato de hormona folicular) y la *emmenin* son idénticos, obedeciendo a la fórmula $C_{18}H_{24}O_3$.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO IV

TECNICA DE LA OPOTERAPIA

COMO ACTUA LA OPOTERAPIA.—Opoterapia sustitutiva homoestimulante, heteroestimulante, sintomática, sensibilizante, inhibitoria o antagónica, pluriglandular y vacunante.—La opoterapia asociada a otros productos terapéuticos.—La elaboración de productos opoterápicos.—Su valoración biológica.—Formulario de opoterapia.—Opoterapia por vía digestiva.—Opoterapia inyectable.—Descripción de las preparaciones opoterápicas.

La opoterapia actúa por varios mecanismos. El más elemental consiste en proporcionar al organismo enfermo sustancias hormónicas, de que carece en proporción suficiente. Esto constituye la *opoterapia sustitutiva*. Un ejemplo típico de esta medicación le tenemos en la opoterapia ovárica a que son sometidas las mujeres ovariectomizadas.

Suele jugar un importante papel en opoterapia otro mecanismo de efectos más duraderos, representado por el estímulo de la glándula deficiente; acción específica unas veces (*opoterapia homoestimulante*), y paraespecífica en otras (*opoterapia heteroestimulante*). Esta génesis terapéutica se ejerce aún con remedios tan aparentemente sustitutivos como la insulina. En efecto, con el preparado de BANTING y BEST es cada vez mayor el número de observaciones demostrativas de la posibilidad de encauzar el páncreas por el camino de su función glucorreguladora, durante un tiempo variable, después de haber terminado el tratamiento.

La opoterapia *heteroestimulante* se realiza por la correlación funcional endocrina. En la parte formularia de este trabajo veremos numerosos casos de esta génesis organoterápica.

En otros casos, los recursos opoterápicos se aplican del mismo modo que otras sustancias farmacológicas, buscando la modificación de un síntoma, aun cuando la glándula administrada no sea la responsable del episodio que tratábamos de modificar (*opoterapia sin-*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tomática). Por ejemplo, cuando propinamos la adrenalina en las crisis nitritoides de los salvarsanes o en el shock y cuando se inyecta la pituína (lóbulo posterior de hipófisis) a un hemoptoico o para modificar la atonía intestinal, ni uno ni otro producto representan sino meras acciones farmacológicas exclusivamente sintomáticas.

Estos mecanismos fundamentales no son los únicos que intervienen en opoterapia; a ellos podemos sumar el de la *sensibilización* de ciertos segmentos del sistema nervioso vegetativo para que el efecto fisiológico se opere aun estando mermada la secreción interna de determinada glándula; el de la *activación* de una glándula que es antagonista de otra (*acción inhibidora* o *antagónica*), y, finalmente, la opoterapia *pluriglandular*, base terapéutica de la mayor parte de los estados morbosos de abolengo endocrino. De la acción inhibidora o antagónica es un ejemplo la opoterapia por el suero antitiroideo (suero de terneras tiroidectomizadas) destinado a los enfermos de hipertiroidismo, cuya terapéutica se basa en la producción en el organismo animal en cuestión, de un equilibrio endocrino opuesto al del basedowiano (PENDE), en el que destaca el incremento de secreción interna de la hipófisis. Corresponde, también, a este modo de actuar la terapéutica hipofisoovárica en el hipertiroidismo, así como la tiroovárica en la hipersecreción de la hipófisis.

Por último, se ha propuesto también la modificación de las hiperfunciones glandulares tratando de despertar anticuerpos para dichas secreciones en exceso, por medio de discretas administraciones parenterales de las glándulas correspondientes (opovacunación de PENDE, acción reguladora de LEVI).

La opoterapia asociada a otros productos terapéuticos.— A todas estas acciones, entre las que descuellan como más importantes la sustitutiva y la homoestimulante, hay que sumar la acción sugestiva, perfectamente explicable por el *modo de ser* de los endocrinópatas, sumamente emotivos y sugestionables.

De la necesidad de asociar ciertas preparaciones opoterápicas a remedios terapéuticos utilísimos, la mayor parte de ellos pertenecientes al arsenal farmacológico de uso clásico, y de la conveniencia de facilitar la medicación reduciendo el número de tomas, ha nacido la idea de ofrecer a la clínica las preparaciones mixtas, algunas de las cuales llenan indicaciones del mayor interés.

La elaboración de productos opoterápicos. Su valoración.— En la actualidad esta especialización biológica se lleva a cabo fundándose en hechos experimentales precisos; al menos para cierto número de preparaciones se dispone en farmacología de medios biológ-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

gicos de estimable exactitud para juzgar de la actividad de las preparaciones opoterápicas y, por tanto, para uniformar su intensidad terapéutica. Así, los extractos de lóbulo posterior de hipófisis (pituína), mediante la observación de su poder contráctil frente al útero de cobayas vírgenes, pueden ser ajustados a una actividad fija, mediante diluciones que consigan equipararlas al patrón internacional. De este modo el clínico puede utilizar en todo caso un preparado idéntico en cuanto a efecto terapéutico, regulable según las necesidades, empleando en cada caso el número de unidades biológicas que estén indicadas.

La adrenalina, por otra parte, no debe considerarse como apta terapéuticamente sin el refrendo de la valoración biológica, que en este caso se funda en su acción sobre la presión arterial.

El tiroides, cuya eficacia terapéutica guarda relación estrecha con su contenido en cuerpos yodados, es bien sabido que en ciertas épocas del año no proporciona preparaciones aceptables para el empleo clínico; sin su valoración biológica, por tanto, puede desvirtuarse una acción terapéutica de las más universales.

Además de todo esto, es preciso que el técnico seleccione las glándulas y realice con la mayor delicadeza las múltiples manipulaciones a que han de ser sometidas para no afectar en lo más mínimo a la estructura hormonal.

La eficacia de los productos opoterápicos, por tanto, depende en gran parte de la técnica empleada en la preparación (elección de especie animal, edad adecuada de los animales, régimen alimenticio de éstos.

DESCRIPCION DE LOS PRODUCTOS OPOTERAPICOS

En los precedentes capítulos se ha tratado de los datos fisiológicos fundamentales de la opoterapia, lo que nos permitirá una exposición más sucinta de la técnica clínica.

Opoterapia por vía digestiva (1).—La dosificación de comprimidos y extractos glicéricos guardan la relación constante de 1 a 10, de modo que cada comprimido representa 10 gotas de extracto glicérico. Esto facilita mucho la administración de unos y otros, recordando que para dar la misma dosis de glándula seca en uno y

---

(1) Las características que se expresarán referentes a comprimidos y extractos glicéricos, así como las que se dirán respecto a las preparaciones inyectables, corresponden a los productos opoterápicos del Instituto Llorente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

otro caso, basta usar un comprimido por cada 10 gotas de extracto glicérico, y viceversa.

Todas las fórmulas están calculadas para la dosis diaria uniforme de cuatro a seis comprimidos, y, por consecuencia, de 40 a 60 gotas de extracto glicérico, cualquiera que sea la glándula de que procedan.

Todas las dosificaciones de dichas preparaciones opoterápicas, tanto en comprimidos como en extracto glicérico, están referidas a glándula seca.

Tanto los comprimidos como los extractos, aconsejamos se ingieran con un poco de agua azucarada y fría. Ambas preparaciones conviene tomarlas repartiendo en dos o tres tomas la dosis diaria, y con preferencia durante las primeras horas del día.

Conviene recordar que en opoterapia, como regla general, deben preferirse las dosis moderadas, administradas con cierta constancia, a las dosis enérgicas empleadas durante poco tiempo.

Opoterapia inyectable. — Los inyectables están dosificados para administrar una ampolla por vía subcutánea como dosis media (1), diariamente o en días alternos. Esto, como los períodos de descanso después de una serie de inyecciones y el número de series que hayan de inyectarse, son extremos que sólo el clínico puede señalar, teniendo en cuenta lo que antes dijimos respecto a la conveniencia de emplear dosis moderadas durante bastante tiempo.

OPOTERAPIA TIROIDEA

Es de las medicaciones organoterápicas cuyo empleo se ve seguido de efectos tan evidentes que hacen de ella un remedio imprescindible.

Está indicada en todas las manifestaciones del *hipotiroidismo*, cuyos síntomas más destacados están caracterizados por infiltración edematosa de la piel (*mixedema*), retardo de la osificación, caries dentaria, disminución del crecimiento de huesos largos, hipotricosis (signo de la ceja), cefaleas, criestesias, obesidad, dolores de tipo reumático, apatía, tendencia al sueño, aplasia genital, metrorragias, alteraciones psíquicas (a veces imbecilidad), etc.

---

(1) A excepción de la adrenalina, insulina, pituína y foliculina, que requieren técnicas especiales.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El *hipotiroidismo* no se manifiesta siempre por síntomas perfectamente acusados y característicos, sino que a veces coexiste con signos que no entran en el cuadro clásico (edemas fugaces, trastornos de la calorificación, estreñimiento, signo de la ceja, cefaleas, obesidad, tendencia hemorrágica, alteraciones sexuales, impotencia, anafrodisia, esterilidad). Ayuda mucho al diagnóstico la determinación del metabolismo basal.

Dentro del cuadro del mixedema hay que distinguir el *infantil* de tan brillantes éxitos con la opoterapia que nos ocupa, y en el que hay que tener en cuenta para el diagnóstico los signos cutáneos (infiltración edematosa), el retardo de la osificación y las alteraciones psíquicas, y el *mixedema del adulto*, con predominio de signos cutáneos (edema duro sobre el que no deja huella la presión), voz ronca por infiltración de las mucosas, caries dentaria, hipotricosis, cianosis en labios y dedos, corazón mixedematoso (dilatación acentuada a causa de infiltración mixedematosa del miocardio por hipotonía del simpático, cuyos signos de insuficiencia ceden ante la tiroidina, en colaboración con la medicación cardíaca), apatía mental, dolores reumatoideos, obesidad, hipometabolismo, etc.

En los niños se puede manifestar el hipotiroidismo sin los caracteres del mixedema, solamente por mero retardo del crecimiento y de la erupción dentaria (MARAÑÓN). Este hipotiroidismo hipoevolutivo cede muy bien con pequeñas dosis de tiroidina.

También se emplea en los hipotróficos y en la caquexia de los lactantes.

Es de advertir que si bien el defectuoso desarrollo físico es privativo, con buenos resultados, de la medicación tiroidea (desarrollo físico retardado, cefalalgias, anorexia, frialdad de extremidades) y si indudablemente los niños mentalmente atrasados, con fondo hipotiroideo, se benefician en extremo, los niños con retardo mental por procesos encefalíticos constituyen contraindicación, ya que se pueden desarrollar estados de excitación (BONILLA).

También se recomienda en la enuresis nocturna.

Está indicada la tiroidoterapia en las *formas endógenas de la obesidad*, que obedecen a insuficiencia tiroidea, ya de un modo exclusivo o bien en colaboración con insuficiencia de las glándulas genitales y de la hipófisis. Los mejores resultados se obtienen en las formas exclusivamente hipotiroideas, pero es también de emplear en las demás, y debe recomendarse, en general, en toda forma de obesidad con metabolismo inferior a — 10 por 100 (BONILLA). Da también exce-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

lentes resultados en la obesidad eunucoide prepuberal de MARAÑÓN, cuando se recurre oportunamente (BONILLA).

El *bocio endémico* con hipotiroidismo, que algunas veces evoluciona con síntomas asociados de hiperfunción, el *cretinismo endémico*, caracterizado por piel arrugada (aspecto de viejos), alteraciones psíquicas y rareza de mixedema y *la caquexia tireopriva* son, desde luego, entidades morbosas justiciables de este fármaco.

La tendencia hemorrágica se modifica muy bien por la tiroidoterapia, incluso en hemoptisis, sobre todo en los niños mixedematosos (BONILLA).

El terreno hipotiroideo abona el desarrollo de ciertas dermatosis (acroasfixias, sabañones, eritema indurado de BAZIN, escrofulodermas y tubercúlides en general, eczema seco, dermatosis secas y escamosas, erisipela, etc.). A título de modificador del terreno se empleará en estos casos la tiroidoterapia.

En el *reumatismo crónico* es muy útil cuando existen signos de hipotiroidismo y se emplea incluso en formas infecciosas con foco séptico dentario (MARAÑÓN y BONILLA).

Finalmente, se emplea con buen éxito para aumentar la tolerancia del organismo para el salicilato en el reumatismo poliarticular agudo (DUQUE y LÓPEZ MORALES).

Tiroidina.—Los compuestos de glándula total, que constituyen la tiroidina, se darán en dosis de 0,20 a 0,60, con arreglo a los casos, pero siempre sin olvidar la conveniencia de dar pequeñas dosis durante bastante tiempo. La tiroidina LLORENTE se prepara en tres formas farmacéuticas: extracto glicérico (una gota equivale a 0,005 de tiroides seco), comprimidos (0,05 de tiroides por comprimido) y ampollas inyectables (0,05 por ampolla) (1). La mayoría de los endocrinólogos prefieren la forma de comprimidos. (Véase pág. 402.)

Contraindicaciones de la medicación tiroidea.—El hipertiroidismo es la verdadera contraindicación. Sin embargo, en ciertos estados hipotiroideos existe cierta susceptibilidad. Así ocurre en el mixedema al principio del tratamiento, donde hay que proceder con pequeñas dosis al comenzar la tiroidoterapia. Para hacer más tolerable la medicación se han recomendado los compuestos arsenicales y la ingestión de un vaso de leche, añadido a la alimentación corriente del enfermo (MARAÑÓN).

Borotirina.—Cuando se prolonga la administración de la tiroidina durante algún tiempo, se tropieza con la contingencia de la hi-

---

(1) Esta tiroidina está normalizada al 2 por 100 de iodo (glándula seca).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

persensibilidad del sistema nervioso de la vida vegetativa. Esto parece haberse subsanado en gran parte asociando a dicha sustancia las sales de boro, que tienen manifiesta acción sedante y están desprovistas de los inconvenientes de la medicación bromurada. Esta asociación es la que constituye el producto denominado *borotirina*, indicado en los mismos casos que la *tiroidina*, sobre todo en los casos que exigen una medicación muy prolongada (obesidad, reumatismo acompañado de signos hipertiroideos, ciertas dermatosis, etc.).

Dosis.—La borotirina contiene por comprimido 0,05 de tiroides (seco) y 0,25 gramos de tartrato bórico potásico. Se empleará a la dosis de 4 a 6 comprimidos por día.

OPOTERAPIA ANTITIROIDEA

Suero antitiroideo.—El suero antitiroideo es simplemente el suero sanguíneo de la ternera operada de tiroidectomía (extirpación total del tiroides), conservado asépticamente, sin introducción de ninguna otra sustancia que pudiera alterar su composición.

En estas condiciones proporciona al enfermo, en toda su integridad, las sustancias antitiroideas elaboradas en el organismo del animal operado.

Estará, pues, indicado, en general, en todos los casos en que la secreción del tiroides esté aumentada, produciendo los variados síndromes del hipertiroidismo. Estos síndromes se pueden, esquemáticamente, agrupar según el cuadro siguiente, que podrá servir de guía para las indicaciones.

ENFERMEDAD DE BASEDOW, CLÁSICA.—Bocio (que puede ser insignificante), exoftalmos (muy inconstante), taquicardia, enflaquecimiento, sudores, etc.

SÍNDROMES DE HIPERTIROIDISMO ATENUADO.—Se presentan habitualmente bajo los siguientes tipos:

1.º *Tipo cardiovascular.*—Predominan los síntomas del aparato circulatorio (opresión, palpitaciones, dolores, etc.). Los enfermos se creen enfermos del corazón.

2.º *Tipo nervioso.*—Predominan los fenómenos nerviosos (intranquilidad, insomnio, temblores, astenia, irritabilidad). Se suelen diagnosticar de histéricos, neurasténicos, etc.

3.º *Tipo nutritivo.*—Predomina el enflaquecimiento tenaz; a veces hay ligera fiebre. Con mucha frecuencia pasan por tuberculosos incipientes.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

4.º *Tipo gastrointestinal.*—Predominan los síntomas de hiperclorhidria. Otras veces hay crisis de diarrea.

Frecuentemente se presentan combinados dos o más de estos tipos clásicos.

Dosis.—1 a 2 ampollas diarias, salvo indicaciones de momento y el consejo del médico. Se administra por vía gástrica, recibiendo el contenido de la ampollita en una cucharada de leche u otro líquido cualquiera, media hora antes del alimento.

NOTA IMPORTANTE.—Este suero no debe administrarse mediante inyecciones.

Antitiroidina.—Esta preparación está constituída por comprimidos de sangre total de ternera tiroidectomizada (0,50 c. c. por comprimido). Se toman a la dosis diaria de 2 a 4 y tienen las mismas indicaciones que el suero antitiroideo.

OPOTERAPIA GENITAL FEMENINA

Es utilísima y ha experimentado progresos admirables durante los últimos años. Su eficacia es un hecho positivo. Será discutible su mecanismo, pero no los resultados, e incluso el factor sugestivo no es desdeñable en modo alguno. Uno de los mecanismos más racionales de su modo de obrar es el de la excitación o estímulo de la glándula en estado de hipofunción (MARAÑÓN).

Para su aplicación es necesario, ante todo, seleccionar bien los casos e instituirla en los síndromes genuinos de insuficiencia ovárica, teniendo en cuenta los datos de la clínica y de los estudios biológicos de nuestros días para fundamentar las indicaciones.

Insuficiencia ovárica.—En ella es muy frecuente la *hipomenorrea* (menstruación escasa), la *oligomenorrea* (menstruación retardada) o la *amenorrea* (falta de mentruación). Pero no es absolutamente constante la coexistencia de insuficiencia ovárica y de insuficiencia menstrual.

Se observa que la hiperluteinización produce amenorrea y la falta de luteinización puede consentir un estado proliferativo sostenido del endometrio, que produzca necrosis en ciertos puntos y hemorragia, constituyendo una seudo-menstruación, ya que no hay ovulación ni formación de cuerpo lúteo. Sobre esto ha insistido brillantemente MARAÑÓN, así como en la posibilidad de que se acompañen los signos hipomenstruales de alteración del mecanismo hormonal que preside el ciclo con un buen estado de las restantes funciones del ovario.

Son signos de hipofunción ovárica, también, la *esterilidad relativa* o *absoluta*, la tendencia al tipo leptosomático, si acaece la insuficienca en edades tempranas (a veces proporciones infantiles del esqueleto): *pie plano*, generalmente *adiposidad* de medio cuerpo hacia abajo, *a veces enflaquecimiento*, dependiendo éste del com-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

portamiento del resto del aparato incretor; *irritabilidad de la reacción afectiva, acrocianosis* en la juventud, *alteraciones tróficas* (úlceras en tobillos, etcétera), *sofocos, manchas en la piel* (cloasma ovárico).

Causas de la insuficiencia ovárica.—Puede estar producida por múltiples causas, acerca de lo que ilustra muy bien el siguiente cuadro, que tomamos de MARAÑÓN:

ESQUEMA DE LOS TRASTORNOS OVÁRICOS

Insuficiencia ovárica . .	Por castración.	
	Constitucional.	Infantilismo.
		Intersexualidad.
	Por lesiones accidentales del ovario	Infecciones, inflamaciones diversas, neoplasias.
	Por enfermedades generales.	Infecciones crónicas.
		Anemias.
		Alimentación deficiente.
		Trastornos psíquicos.
	Por otras lesiones endocrinas	Insuficiencia hipofisaria.
		Insuficiencia suprarrenal.
		Insuficiencia tiroidea.
		Insuficiencia pancreática.
Disfunción ovárica	Hiperfoliculinismo.	
	Hiperluteinismo.	
Dismenorrea.		

Hiperfoliculinismo.—Ya por exceso de foliculina, o por defecto de luteína, es factible que se origine un predominio del sistema folicular, que no se ve seguido de maduración, y, por tanto, no se produce la menstruación, pudiendo originarse quistes ováricos. Sin embargo, la proliferación sostenida del endometrio puede dar lugar a hemorragias de génesis necrótica.

El diagnóstico se basará en la ausencia de síntomas de insuficiencia ovárica y de lesiones clínicamente aparentes en los órganos genitales internos, la investigación de la sobreproducción de foliculina (sangre y orina), el hallazgo de los signos clínicos de la existencia de ovarios quísticos, etc.

Hiperluteinismo.—Puede servir de orientación para establecer su existencia la *amenorrea* que se presenta sin otros procesos que lo expliquen ni signos endocrinos a los que sea imputable, sobre todo cuando se produce después del embarazo.

Foliculina.—Aunque los trabajos biológicos demostraban la extraordinaria importancia de la hormona ovárica, su éxito en clínica humana fué negativo o muy dudoso hasta que KAUFMANN, confirmando lo previsto por PARKES, demostró que es necesario emplear la foliculina a grandes dosis para conseguir efectos terapéuticos de interés.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Mas como la posología debe estar condicionada por el estado patológico de la enferma, es el médico quien debe regular por sí mismo la dosis que corresponde a cada paciente. Por esto se presenta la foliculina LLORENTE en dos formas farmacéuticas de fácil fraccionamiento posológico que permiten al clínico una gran flexibilidad en la medicación.

FORMAS FARMACÉUTICAS.—*Grajeas,* dosificadas a 250 unidades cada una. La foliculina se absorbe bien por vía digestiva.

Viales inyectables, análogos a los corrientes empleados para la insulina. Cada vial contiene 25.000 unidades en 5 c. c. Es decir, que cada centímetro cúbico contiene 5.000 unidades.

La escasa solubilidad de la foliculina en el agua hace que sea necesario el empleo de soluciones oleosas, lo que aconseja la vía intramuscular para la práctica de las inyecciones.

MODO DE EMPLEO.—*Vía bucal.*—Las grajeas pueden ingerirse masticadas o enteras; pero en todo caso conviene espaciar algo la toma de las grajeas que se hayan de administrar cada día y beber agua cada vez que se ingieran. Es conveniente alejar la administración de la foliculina por vía oral de las horas de las comidas.

Inyecciones intramusculares.—Se practicarán de la manera habitual.

La cantidad de líquido que se desee extraer del vial, se saca fácilmente si, previamente, se inyecta en el mismo una cantidad equivalente de aire, utilizando la misma jeringa y una aguja corriente de buen calibre; aguja que se sustituye, más tarde, por una apropiada a la inyección intramuscular. Tanto la inyección del aire como la aspiración de la solución de foliculina, se harán con lentitud.

Como para esterilizar la jeringa se emplea la ebullición y siempre queda aquélla humedecida, puede entrar en el vial de foliculina alguna gota de agua que, al mezclarse con la solución oleosa dé lugar a cierta turbidez. Esto carece por completo de importancia.

POSOLOGÍA.—Variará según la naturaleza de la disfunción ovárica. Una leve oligomenorrea exige dosis muchísimo menores que las necesarias para combatir los trastornos consecutivos a una castración quirúrgica, y entre estos términos extremos las dosis serán tan distintas como lo son las de insulina administradas según el grado de hipofunción pancreática.

Cuando se trate de dosis débiles es preferible la administración de grajeas. En cambio, si se quiere practicar una medicación intensiva pueden inyectarse dosis de 5.000, 10.000 e incluso más unidades de una vez, repitiendo estas dosis diariamente. A veces, resulta más có-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

modo la inyección en días alternos y en los días intermedios la administración de grajeas.

Como pauta debe elegirse una dosis que se administrará diariamente durante quince o veinte días, siguiendo después un período de reposo hasta completar los veintiocho días, repitiendo luego otra serie con la misma dosis o mayor o menor, según el efecto observado. Los períodos de reposo terapéutico deben coincidir con las fechas en que se presenten o debieran presentarse las reglas.

Se han abandonado las dosis de 50 a 100 unidades, recomendando algunos autores dosis de 100.000 a 200.000 unidades por mes; pero en los casos de menor intensidad es suficiente con dosis menores.

Unos autores aconsejan dosis elevadas cada cuatro días, durante tres semanas (de 50.000 a 250.000 unidades cada cuatro días); otros recomiendan, durante quince o veinte días seguidos, 5.000 a 10.000 unidades, seguidas de un período de administración de luteína y descansando durante los días que corresponden al período. El práctico debe inclinarse a emplear dosis diarias, como anteriormente expusimos, distribuídas, a ser posible, en tres o cuatro administraciones, pudiendo, para evitar las molestias de tantas picaduras, practicar dos inyecciones y emplear dos tomas por vía bucal.

No falta quienes se pronuncian por el empleo de las inyecciones durante algunos días y en lo sucesivo administran la foliculina por la boca, o bien alternando, un día por inyección y otro por vía bucal; pero siempre sosteniendo el tratamiento durante quince o veinte días, en cuyo período se propinará el número de unidades anteriormente indicadas.

INDICACIONES.—*Insuficiencias de desarrollo ovárico*, para combatir el *infantilismo de la pubertad*, ocasionado por falta de hormona folicular; *trastornos menstruales*, tanto en las reglas de aparición tardía como en las *amenorreas, dismenorreas* e *hipermenorreas; menopausia*, cuando se instaura el síndrome característico de la llamada edad crítica; *castración quirúrgica o radioterápica; esterilidad*, cuando ésta reconoce por causa una insuficiencia de tipo hormonal; en las vulvovaginitis gonocócicas (NAVARRO y SIGNY), etc.

Ciertos *trastornos nerviosos, dermatosis, obesidad prematura, carencia* o *disminución del apetito sexual, vómitos incoercibles del embarazo*, etc., deben considerarse, etiológicamente, como debidos a una carencia de disminución de la hormona folicular y en ellos una cura con foliculina puede proporcionar buenos resultados.

Para el éxito de la foliculinoterapia es indispensable establecer la existencia de la insuficiencia ovárica, huyendo de hacer el diagnóstico tan sólo por la hipomenorrea o la amenorrea.

En la forma constitucional *hipoevolutiva* (infantilismo) la foliculina no sería eficaz, porque no se fijaría en el aparato genital hipoplásico (MARAÑÓN). En la forma hipoplásica hiperevolutiva (insuficiencia ovárica por intersexualidad) con

Instituto San Isidro de Madrid 2009

hiperfunción de las glándulas virilógenas (suprarrenal, hipófisis anterior) el tratamiento opoterápico foliculínico será inútil.

En las formas de insuficiencia ovárica, debidas a lesiones de los órganos genitales o a procesos generales, habrá que atender a éstos en primer término, así como cuando es debida a otras lesiones endocrinas, en cuyo caso se requerirá a la opoterapia tiroidea, hipofisaria y foliculínica, en la forma hipofisaria, y a los preparados suprarrenales, en la insuciencia de esta glándula, y a la tiroidina en la claudicación de la glándula correspondiente.

En la dismenorrea con hipoplasia genital está indicada la opoterapia tirohipofisaria, asociando la ovarioterapia total cuando hay signos de hipoovarismo (amenorrea).

En el retardo de la pubertad, opinan algunos autores, como más conveniente, acudir al tratamiento del estado general, absteniéndose de la opoterapia ovárica (MARAÑÓN). En el climaterio, la foliculina está indudablemente indicada, pues modifica los trastornos privativos de este estado, especialmente los de orden circulatorio.

Ovarina.—Está indicada en los trastornos hipoováricos de la *menopausia, de la insuficiencia ovárica juvenil* y de la *castración.*

La menopausia se tratará fundamentalmente con *ovarina* o *foliculina,* y a este tratamiento de fondo se asociará la medicación sintomática que cada caso requiera. Si existen síntomas de hipertiroidismo (taquicardia, trastornos vasomotores, adelgazamiento, palpitaciones, temblor, etc.), estará indicado el suero antitiroideo. Cuando dominan los signos de vagotonía, se empleará ovarina belladonada. Y si se aprecian manifestaciones hipotiroideas (obesidad, criestasias, signo de la ceja), se administrará al mismo tiempo que la ovarina, la tiroidina, la borotirina o la tiroovarina. Análogo criterio se seguirá en el tratamiento de la *insuficiencia ovárica juvenil* y *de los trastornos de la castración,* según existen signos hiper o hipotiroideos.

Otras aplicaciones de la opoterapia ovárica.—Se emplea en el tratamiento de la *obesidad* con signos hipoováricos (la grasa se acumula de preferencia en el vientre, acaso por participación hipofisaria) o asociada a la tiroidina cuando claudica esta glándula. Se emplea también en el *hipertiroidismo,* en los *reumatismos,* con manifestaciones hipoováricas, en los *vómitos del embarazo* y en la *clorosis.*

Dosis.—Se emplean de 0,40 a 0,60 gramos, bien en extractos glicéricos, comprimidos o inyectables. Esta última forma sería la más activa. Es muy conveniente asociar las sales de cal a la opoterapia ovárica (MARAÑÓN).

Los preparados ováricos del Instituto LLORENTE contienen las siguientes cantidades de ovarina: el extracto, un centigramo por gota; los comprimidos, 10 centigramos por unidad, y los inyectables, esta misma cantidad por ampolla.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Modernamente se da preferencia a la foliculina en el tratamiento de los trastornos ováricos privativos hasta ahora de la ovarina. En las insuficiencias más definidas e intensas parece justificada esta predilección, reservando la ovarina para los períodos de descanso de la foliculina, las formas más atenuadas, etc., no olvidando la eficacia sugestiva, que llena, naturalmente, una indicación de primer orden.

OPOTERAPIA GENITAL MASCULINA

Orquina.—El período científico de la opoterapia puede decirse que fué inaugurado con el estudio de estas glándulas (BROWN-SEQUARD) ; pero el hecho de existir grandes analogías entre las hormonas de las glándulas genitales de ambos sexos, ha dado por resultado abandonar algún tanto esta preparación opoterápica. Sin embargo, se sigue empleando, fundándose en razones empíricas y sugestivas, puesto que los hechos experimentales (desarrollo de caracteres sexuales en los capones por ingestión de testículo) no se reproducen en la clínica, en oposición a los éxitos brillantes e indiscutibles de la opoterapia ovárica.

Se aconseja en la *claudicación sexual, el hipogenitalismo tardío, eunucoidismo,* etc., a la dosis de 40 a 60 centigramos.

Una gota . . . . . = 0,01 gramos de glándula testis.
Un comprimido . . . . . = 0,10 » » »

Dosis.—Extracto: XL a LX gotas. Comprimidos: IV a VI.

OPOTERAPIA HIPOFISARIA

Se emplean en la clínica el *extracto de lóbulo posterior* (preparado con arreglo a una técnica especial), y los *extractos totales;* el primero veremos que tiene aplicaciones, por así decirlo, heroicas y es de efectos indiscutibles; los segundos se administran *a grandes dosis,* como tratamiento racional *de fondo,* en ciertas hipofunciones hipofisarias, y son de efectos discutidos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

EXTRACTO DE LÓBULO POSTERIOR DE HIPÓFISIS

Pituína (1).—Las propiedades fisiológicas del infundíbulo pituitario se relacionan, las más significadas, con su acción sobre la fibra muscular lisa. De aquí sus aplicaciones terapéuticas, cuando está indicado activar o provocar las contracciones uterinas, la motilidad intestinal, cuando claudica la vejiga en su actividad muscular, en el desfallecimiento de la tonicidad circulatoria, etc.

Sus aplicaciones son de verdadero interés, ya sola o asociada a otros extractos totales y a otras hormonas. Así, la asociación de pituína y adrenalina se manifiesta eficacísima en el *asma*, donde su acción es aparentemente paradójica, puesto que la pituína contrae el músculo bronquial; se explica por una acción sensibilizante que hace eficiente a la adrenalina (KEPINOW).

Comprobación biológica de la pituína.—La valoración biológica, mediante la apreciación de su acción contráctil sobre el útero aislado de cobayas vírgenes, permite manejar en clínica extractos de actividad conocida, que los laboratorios uniforman debidamente.

La pituína está preparada de modo que cada c. c. contiene 10 unidades internacionales, entendiéndose por unidad la actividad que corresponde a medio miligramo de la sustancia glandular seca, adoptada como patrón internacionalmente.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.—POSOLOGÍA.—Sus indicaciones más universalizadas corresponden al campo de la *obstetricia*, en cuya especialidad se emplea en los siguientes casos:

1.º En los partos con *atonía uterina*, siempre que se reúnan estas condiciones: *a*) Encajamiento de la cabeza del feto. *b*) Dilatación completa del cuello uterino. *c*) Ausencia de desproporción entre los diámetros de la pelvis y del feto.

5 a 10 unidades (½ a 1 c. c.) en inyección subcutánea o intramuscular.

2.º En la operación cesárea.

5 a 10 unidades (½ a 1 c. c.) (se inyectará incluso en el músculo uterino).

3.º En las hemorragias a continuación del parto, originadas por atonía uterina (2).

5 a 10 unidades (½ a 1 c. c.).

4.º En las *metrorragias* por endometritis o metritis, miomas,

---

(1) Pituitrina Llorente.

(2) Conviene prolongar esta acción mediante alguna preparación de cornezuelo de centeno.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

inflamación anexial, etc., y en la *menorragia,* incluso debida a hiperovarismo.

10 a 20 unidades (1 a 2 c. c.) durante uno o varios días.

5.º En la atonía de la vejiga urinaria, que surge a continuación del parto.

10 unidades (1 c. c.) cada seis horas en inyección subcutánea o intramuscular.

Además, los tocólogos emplean esta droga para iniciar el parto y en casos de placenta previa, así como en otras circunstancias cuya enumeración sale de los límites de un esquema de aplicaciones fundamentales.

En *clínica médica* tiene las siguientes aplicaciones:

1.º En la *hemoptisis* (por su acción sobre la coagulación).

5 a 10 unidades (0,5 a 1 c. c.) en inyección intramuscular.

2.º *En el asma.* Al iniciarse el acceso se inyectará una mezcla de 0,5 a 1 c. c. de pituína con 0,5 de solución de adrenalina.

En días sucesivos, la reiteración de este tratamiento prolongaría los períodos interaccesionales y disminuiría la intensidad de los accesos.

El mismo tratamiento se recomienda en la fiebre del heno.

3.º En la *enuresis,* donde tiende también a prolongar los intervalos entre las evacuaciones involuntarias y a regularizar la función urinaria.

5 unidades (0,5 c. c.) diariamente. En los niños, en vez de inyectar la *pituína,* puede depositarse debajo de la lengua.

4.º En la *diabetes insípida.* La inyección de 1 c. c. de pituína reduce la poliuria durante doce horas. Su acción es, pues, pasajera.

0,5 c. c. cada doce horas. Se ha aconsejado también aplicarla mediante algodón en las fosas nasales.

5.º En la *atonía intestinal,* sin obstrucción.

5 a 10 unidades (5 a 0,1 c. c.) cada seis u ocho horas (inyección subcutánea).

6.º En la *hipotensión* de los procesos agudos (difteria, fiebre tifoidea, pneumonía).

5 a 10 unidades (0,5 a 1 c. c.) cada seis u ocho horas.

7.º En el *colapso.*

5 a 10 unidades (0,5 a 1 c. c.) en inyección endovenosa.

En *clínica quirúrgica* está indicada:

1.º En la atonía de la vejiga urinaria consecutiva a las operaciones en vientre.

10 unidades (1 c. c.) cada seis horas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

2.º En el shock y en el colapso.
0,5 a 1 c. c. intravenosamente.
3.º Estasis intestinal postoperatorio.
0,5 a 1 c. c. cada seis u ocho horas.

EXTRACTO TOTAL DE HIPÓFISIS

Hipofisina.—Los extractos totales de hipófisis están indicados en la *diabetes insípida,* alternando en su administración con inyecciones de *pituína,* cuyos efectos, indiscutiblemente evidentes, son fugaces: en el síndrome de FRÖLICH (véase su patogenia en el capítulo de la fisiología de las glándulas endocrinas), caracterizado por adiposidad, ya uniforme (aspecto femenino) o limitado a tórax y abdomen, insuficiente desarrollo genital, falta de caracteres sexuales secundarios (bigote, vello, axila, etc.); en el *hipopituitarismo menopáusico* (adiposidad de preferencia en mamas y vientre, etc.); en la *obesidad con síntomas hipofisarios* (grasa en vientre y mamas); en el *infantilismo hipofisario* y en el *eunucoide;* en la *caquexia hipofisaria* (vejez prematura, hipotensión, astenia, impotencia, hipometabolismo), etc.

Dosis y modo de empleo (1).—Hay que emplear dosis de 30 a 40 centigramos, asociando a esta preparación la tiroidina o la ovarina cuando concurren síntomas hipofuncionales de esta glándula. En la caquexia hipofisaria es muy útil la asociación de la insulina (MARAÑÓN).

OPOTERAPIA SUPRARRENAL

Se puede llevar a efecto por el extracto total de la glándula (capsurrenina, etc.) y por la hormona principal aislada por TAKAMINE: la *adrenalina.* Esta última constituye lo fundamental en dicha opoterapia; los demás principios de la glándula contenidos en los extractos totales, sin embargo, son útiles para hacer una medicación asociada en las enfermedades de tipo crónico.

---

(1) La hipofisina del Instituto Llorente tiene la siguiente composición:

Una gota.	=	Hipófisis desecada	0,005	gramos.
Un comprimido.	=	—	0,05	—
Una ampolla.	=	—	0,15	—

Dosis.—Extracto: XL a LXXX gotas. Comprimidos: IV a VI. Inyectables: 1 a 2 ampollas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Adrenalina (un centímetro cúbico = 0,001 gramos de clorhidrato de adrenalina).—La adrenalina es un excitante del simpático; actúa, por tanto, en el mismo sentido que la inervación de dicho segmento del sistema nervioso vegetativo, y ejerce su acción a nivel de la unión de las fibras terminales simpáticas con las fibras musculares.

Los efectos fisiológicos de la adrenalina inyectada son, en primer lugar, incremento del número de contracciones cardíacas y vasoconstricción periférica (excitación de los nervios simpáticos y de los centros automáticos del corazón), y, subsiguientemente, hipertensión y tendencia bradicárdica, atribuíble esta última a mecanismo vagal indirecto por la excitación del centro del pneumogástrico que la hipertensión origina.

Posee además propiedades midriásicas; inhibe los movimientos pendulares y peristálticos y la tonicidad de varios segmentos del tubo digestivo; *relaja la musculatura del bronquio;* goza de virtudes antagónicas frente a la hormona glucoguladora pancreativa y está dotada de otras acciones de interés biológico, pero que no tienen significación terapéutica.

El Instituto LLORENTE prepara su adrenalina al estado de clorhidrato y la expende en solución al milésimo, después de comprobarla por la determinación de sus efectos sobre la tensión sanguínea de perros atropinizados, para descartar la influencia vagal.

Esta solución está esterilizada y puede ser inyectada; sin embargo, una vez abierto el envase, no será prudente su administración parenteral en días sucesivos si las precauciones de asepsia no fueron llevadas a cabo con todo rigor. En caso de duda puede esterilizarse de nuevo, sumergiendo en baño maría la cantidad a emplear en el acto, pues el agente conservador se elimina con el calentamiento.

Es necesario guardar los frascos de adrenalina en lugares frescos y al abrigo de la luz. Con estas precauciones perdura su actividad durante mucho tiempo. La garantía de actividad la acusa la coloración del producto, mientras permanece ligeramente rosado está en buenas condiciones; una solución francamente parda debe ser desechada.

INDICACIONES, DOSIS Y MODO DE EMPLEO.—*Shock y colapso.*—De medio a 1 c. c. en inyección intramuscular o, mejor aún, cinco a seis gotas en 30 c. c. de solución fisiológica en inyección endovenosa, practicada con gran lentitud. En casos de extrema gravedad, incluso en inyección intracardíaca (1 a 2 c. c.) (1).

---

(1) ZUNTZ introdujo este procedimiento en la clínica.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Las propiedades cardiotónicas que se asignan a la adrenalina no se deben exigir sino en las manifestaciones de insuficiencia suprarrenal (infecciones, etc.), pero no cuando la causa es cardíaca o circulatoria, puesto que la hipertensión periférica pone en malas condiciones a un corazón agobiado (MARAÑÓN).

Hemorragias (tratamiento general).—En hemorragias copiosas se inyecta de 2 a 3,5 c. c. incorporada a 400 c. c. de solución salina, utilizando la vía subcutánea o la intravenosa (cuando se emplee ésta se procederá con lentitud). La anestesia clorofórmica constituye contraindicación.

Hemorragias (tratamiento local).—Aplíquese al lugar de la hemorragia una compresa (humedecida con solución fisiológica o agua hervida) sobre la que se vierten algunas gotas de solución de adrenalina.

Asma.—De cinco décimas a 1 c. c., en inyección subcutánea o intramuscular. Es conveniente asociar 5 a 10 unidades de pituína (0,5 a 1 c. c.). Se empleará al iniciarse el acceso.

Fenómenos anafilácticos.—De una a tres décimas hipodérmicamente, dosis que puede repetirse varias veces con intervalos prudenciales.

Crisis nitritoides debidas a los salvarsanes.—Un centímetro cúbico en inyección subcutánea.

Infecciones agudas.—Por vía gástrica, XV a XX gotas, tres veces al día, y en casos graves, *tres a cuatro* décimas hipodérmicamente una o dos veces al día. Conviene asociar la *capsurrenina.*

Hay que ser cautos en la administración de la adrenalina cuando se trata de infecciones agudas con localizaciones pulmonares, como, por ejemplo, la bronconeumonía y la pulmonía, pues es sabida la posibilidad de que la adrenalina determine edema pulmonar, lo que puede ocurrir con dosis moderadas en los mencionados procesos.

Anestesia local.—Para evitar la difusión del anestésico y facilitar la hemostasia. Cuando el volumen de solución anestésica es inferior a 30 c. c., se puede emplear en proporción de 1 por 50.000. Cuando el volumen sea de 30 c. c., no se pasará de V gotas de la solución al milésimo por cada 30 c. c. de solución anestésica.

Fiebre del heno.—Pulverización nasal con una solución preparada diluyendo al décimo la solución de clorhidrato al milésimo.

Vómitos del embarazo. — XV a XX gotas ingeridas con agua muy fría, o *dos* a *tres* décimas por vía hipodérmica, calman el estado nauseoso.

Inflamaciones oculares.—Instilación de algunas gotas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Enfermedad de ADDISON.—Por ingestión, XV a XX gotas tres veces al día, y por inyección, *medio centímetro cúbico* en 200 centímetros cúbicos de suero glucosado. Se asociaría a la adrenalina, la *capsurrenina.*

Tratamiento recalcificante.—Como favorecedor de la fijación de las sales de cal, a la dosis de X a XV gotas, tres veces al día (ingestión).

Insuficiencia suprarrenal atenuada.—Caracterizada por algunos síntomas hipoadrénicos (hipotensión, astenia, pigmentación de la mucosa de la boca) sin constituir el síndrome completo de ADDISON. Se administra a la dosis de XX gotas, tres veces al día, asociada a la *capsurrenina.*

Vagotonía. — Caracterizada por bradicardia, sudores, diarrea, hiperacidez gástrica. Se administra a la dosis de XV a XX gotas tres veces al día, asociada a la *capsurrenina.*

Accidentes hipoglucémicos de la insulinoterapia.—Un centímetro cúbico en inyección subcutánea, a ser posible en vehículo de 10 c. c. de solución fisiológica. Al mismo tiempo, como es sabido, se inyecta en estos casos, por vía endovenosa, 200 a 250 c. c. de solución de glucosa al 10 por 100.

EXTRACTO TOTAL SUPRARRENAL

Capsurrenina.—Como dijimos, es útil asociar al tratamiento de la adrenalina los extractos totales que contienen otros principios hormónicos, de indicación racional en aquellas formas de insuficiencia de tipo crónico; *enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal atenuada,* etc. En estos casos se empleará la capsurrenina (extracto total) a grandes dosis (LX gotas de extracto glicérico o seis comprimidos diarios), asociándola a la adrenalina.

También puede emplearse la capsurrenina en sustitución de la adrenalina, por su contenido en la hormona fundamental, en los *estados adinámicos, insuficiencia suprarrenal de las infecciones,* etc.

OPOTERAPIA PANCREATICA

Insulina.—La insulina está constituída por una solución acuosa del extracto obtenido de los islotes de Langerhans del páncreas, cuya función estriba en regular el aprovechamiento de la glucosa. Al efec-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

to, hace descender la glucemia, capacita al organismo para formar glucógeno a expensas de los hidratos de carbono y disminuye la lipemia y la acidosis. Además, logra, en muchos casos, regenerar en mayor o menor grado la actividad glandular, durante un tiempo variable.

Sus indicaciones son, por consiguiente: *coma diabético; estados acidósicos precursores del coma; diabetes en que no se consigue la aglucosuria sin que surja la acidosis; diabetes aglucosúrica* mediante el régimen, pero con hiperglucemia; *diabetes coexistente con infecciones médicas o quirúrgicas; diabetes en el curso de procesos que exigen una intervención operatoria; diabetes de mediana intensidad o leves en que convenga aumentar la tolerancia y estimular el páncreas; hipotrepsia de los niños;* tratamiento de la *delgadez,* incluso de índole fímica; *acidosis de toda índole* (infantil, etc.) ; *hipertiroidismo; caquexia hipofisaria,* etc.

Su empleo no puede ceñirse a normas uniformes. La idea directriz del tratamiento insulínico es conseguir, en colaboración con el régimen, que el enfermo consuma la ración alimenticia hidrocarbonada requerida para conseguir su peso fisiológico, sin glucosuria ni acidosis. Esto en las formas con desnutrición; y en cuanto a las formas acidósicas, la insulina tiene por objeto degradar debidamente los ácidos grasos mediante la combustión del azúcar.

En términos generales, *una unidad de insulina* (1) *tiene capacidad para conseguir la utilización de uno a dos gramos de glucosa del ingesta;* esto es muy interesante tenerlo en cuenta para la confección de los regímenes que, repetimos, no pueden ajustarse a un patrón único. Sin embargo, puede trazarse una pauta fundamental para orientación del clínico no especializado.

Para instituir el régimen a un presunto diabético, procederemos así: durante tres días consecutivos le someteremos a un régimen conocido, que contenga, por ejemplo, 70 gramos de hidrocarbonados.

Del tercero al cuarto día, se recogerá la orina de veinticuatro horas, con arreglo a esta técnica: a una hora fija de la mañana, el enfermo orinará, sin recoger el producto de esta micción, y todo lo que orine hasta el siguiente día a la misma hora, incluso la orina que emita en esta hora, lo recogerá.

En la mezcla de todas las recogidas de estas veinticuatro horas,

---

(1) La unidad internacional representa el tercio de la cantidad que hace descender la cantidad de azúcar sanguíneo a 0,45 por litro, en el conejo de dos kilogramos de peso, sometido al ayuno durante veinticuatro horas antes de la inyección. Esta cifra glucémica coincide con la producción de convulsiones. La insulina LLORENTE se prepara con dos concentraciones: 20 y 40 unidades por centímetro cúblico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se determina la glucosa, la acetona, y, a ser posible, se completa el examen con otras determinaciones. Además, al cabo de estos tres días de régimen, y tras de un ayuno de doce horas, se determinará la glucemia.

Una cifra de glucemia en ayunas, superior a 1,30, es netamente patológica. En la diabetes sacarina genuína llega a dos gramos, y aun a cifras superiores.

CASOS QUE PUEDEN PRESENTARSE EN CUANTO AL EXAMEN DE LA ORINA.—*a) La orina de las veinticuatro horas, manteniendo el régimen de prueba, no tiene glucosa;* es decir, que la tolerancia es superior a 70 gramos por veinticuatro horas. Para apreciar la tolerancia, se añade al régimen nueva cantidad de hidratos; por ejemplo, se aumentan diez gramos de pan en cada comida y cada veinticuatro horas, y en la orina de estos plazos se investiga de nuevo la glucosa. Después se reducen los hidratos, hasta que desaparezca el azúcar, y así, por tanteos, se precisa la tolerancia para los hidrocarbonados.

b) La orina contiene más glucosa que la que contienen los hidratos de carbono ingeridos. Esto supone que la tolerancia es negativa y que el enfermo no asimila los hidratos de carbono de las proteínas y grasas.

c) Presencia de acetona y ácido diacético con tolerancia positiva o negativa. Se trata de una forma acidósica.

FUNDAMENTOS DEL RÉGIMEN ALIMENTICIO.—El régimen tiene que tener una cantidad de hidrocarbonados en relación con la tolerancia y una cierta proporción de proteínas y grasas, de modo que su capacidad energética cubra las necesidades calorificas del enfermo, advirtiendo, sin embargo, que el *diabético debe someterse a un régimen con menos potencia energética que un sujeto no diabético, y que los hidrocarbonados, por mucha que sea su tolerancia, no pasarán de los cien gramos en las veinticuatro horas.*

Las proteínas se administran en cantidades variables (de 0,77 a 2 gramos por kilo de peso del enfermo y período de veinticuatro horas). En los adultos es conveniente una cifra que oscile entre 1 y 1,5, cuando más. Las grasas, que pueden completar las necesidades energéticas del sujeto, no se suelen tolerar muy bien entre nosotros cuando pasamos de ciertos límites.

INSTITUCIÓN DEL RÉGIMEN (1).—Queriéndole fundamentar

---

(1) Para la institución del régimen pueden seguirse las normas aquí expuestas o el esquema de LAWREŃCE que exponemos en nuestra publicación "Insulinoterapia y otras medicaciones de la Opoterapia de Urgencia".

Instituto San Isidro de Madrid 2009

científicamente, debemos tener en cuenta la necesidad de ajustarse, no al peso del enfermo, sino al que debe tener, a su peso teórico. Se establece éste muy detalladamente en el cálculo que aconseja ESCUDERO.

El procedimiento es riguroso, pero algo complicado para los que no están dedicados de lleno a esta clase de enfermos. Por esto, y con objeto de aproximarse con cierta sencillez a las ventajas de contar con el factor del peso teórico, *se puede calcular éste considerando como tal, en kilogramos, el exceso en centímetros sobre el metro de la talla del enfermo.*

Con arreglo al peso teórico así hallado, se calcula la proteína entre 0,75 y 1,5 gramos, según el estado del riñón, y los hidratos de carbono y la grasa por estas fórmulas:

Fórmula de BANTING *para los hidratos de carbono:*

$$\text{H. de C.} = \frac{\text{Diferencia entre las calorías totales necesarias y las calorías proteicas}}{30}$$

Fórmula de WOODYEATT *para la grasa:*

$$\text{Grasa} = 2\,\text{H. de C.} + \frac{\text{Proteína}}{2}$$

Rectificaremos la cifra de hidratos con arreglo a la tolerancia (no olvidemos que estamos calculando las necesidades calorígicas), pero nunca se pasará de 100 gramos, aunque los toleren, porque esta restricción le es sumamente útil al diábetico.

Un ejemplo aclara la marcha aconsejada.

Sujeto de 50 kilos y 1,60 de talla, que ha de realizar un trabajo de mediana intensidad.

Según la tabla de RUBNER.

Un sujeto en reposo necesita.	32,9	calorías por kilo.
» » que realiza un trabajo corporal pequeño.	34,9	» »
» » » » » mediano.	41	» »
» » » » » intenso.	48	» »

Nuestro enfermo necesita 41 calorías por kilo. Su peso teórico son 60 kilos; necesita, por consiguiente, 2460 calorías. Si su estado renal es bueno, se le administran 1,5 de proteínas por kilo: $1{,}50 \times 60 = 90$. Los hidratos de carbono serán:

$$\frac{2460 - 360}{30} = 70, \quad \text{y la grasa será:} \quad 2 \times 70 + \frac{90}{2} = 185.$$

Proteína	$90 \times 4 =$	360	calorías.	1 gramo de proteína = 4 calorías.
H. de C.	$70 \times 4 =$	280	»	1 » de H. de C. = 4 »
Grasas	$185 \times 9 =$	1665	»	1 » de grasa = 9 »
		2305		1 » de alcohol = 7 »

En este cálculo se aprecia la aproximación del número de calorías que resultan (2305) con la cifra teórica que hemos establecido antes (2460).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Con estos datos se confecciona un régimen alimenticio distribuído en desayuno, comida, merienda y cena, con arreglo a la tabla de composición de alimentos y al gusto del enfermo, *sin olvidar que la proporción de hidrocarbonados dependerá de la tolerancia,* de modo que, en nuestro caso, que según el cálculo necesita el enfermo 70 gramos de hidrato de carbono para atender a sus necesidades energéticas teóricas, si su tolerancia es 60, daremos esta cantidad o algo menos, a no ser que, por razones especiales, se le administre insulina desde luego, en cuyo caso se procederá como después diremos.

En general, cuando el enfermo no se hace aglucosúrico con la reducción de H. de C. en relación con su necesidad energética, debe ser sometido a la insulinoterapia, así como si, haciéndose aglucosúrico, surge la acidosis con la reducción de hidrocarbonados.

El régimen provisional, cuando está en armonía con las necesidades calorífica del sujeto (téngase en cuenta el peso, clase de trabajo, etc.), puede constituir el definitivo durante una temporada, máxime si la hiperglucemia mínima se ha reducido. En caso contrario, se le da insulina, y con la ayuda de ésta se le puede aumentar algo la alimentación, sobre todo por lo que a hidratos de carbono se refiere. Pero no se crea que ni con insulina, es decir, aprovechando bien los hidrocarbonados, es conveniente sobrealimentar a estos enfermos.

Todo cuanto va dicho demuestra que hay enfermos que, en rigor, pueden prescindir de la insulina. Sin embargo, en ellos sería conveniente hacer curas periódicas con diez unidades diarias (antes de la cõmida, por ejemplo), durante quince días, con descanso de un mes. Esto estimula la actividad pancreática. Mas hay enfermos que pueden quedar aglucosúricos, pero con hiperglucemia mínima, y éstos serán justiciables también de pequeñas dosis de insulina, en ayunas.

El diabético ha de hacerse a la idea de que no puede prescindir de la balanza para pesar los alimentos, singularmente los de mayor predominio en hidrocarbonados.

Una vez confeccionado el régimen con arreglo al criterio científico expuesto y aproximándonos lo más posible a los gustos del enfermo, se podrán hacer modificaciones, teniendo en cuenta las equivalencias. Tratándose de un enfermo inteligente, puede hacerlas él mismo.

Es sumamente cómodo, para instituir el régimen, el esquema de LAWRENCE (1).

(1) Véase *Insulinoterapia y otras medicaciones de la opoterapia de urgencia,* 1933.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Cuando la tolerancia es inferior a la proporción de hidrocarbonados que se calcula con arreglo a sus necesidades energéticas, precisa recurrir a la insulina. (Véase capítulo *Insulina.*)

Si aun no habiendo glucosuria el sujeto es hiperglucémico, no nos daremos por satisfechos con lo hecho. Es necesario, cuando el sujeto es ya aglucosúrico por el régimen, ver la glucemia en ayunas, y si, aun habiéndose reducido, no ha alcanzado el nivel normal, se administrarán en ayunas 5 a 10 unidades. Si el sujeto en estudio elimina en la orina de las veinticuatro horas un poco de glucosa, con un régimen suficiente de hidrocarbonados y adecuado a su trabajo, habrá que ponerle insulina, pero variará el criterio de la dosis y del momento oportuno.

Algunos autores aconsejan prescindir de la insulina en aquellas formas que permanecen sin glucosuria con un total de hidrocarbonados pequeño, siempre que el peso y el estado general no se afecten y cubriendo las necesidades calorígenas con grasa. Esto no siempre se tolera (acidosis o repugnancia por las grasas). Actualmente se tiende a tratar con insulina a todo enfermo que no tolere la cantidad de hidrocarbonados que corresponde a sus necesidades energéticas.

Como se ve, hay que proceder por tanteo, pero siempre guiándonos en primer lugar por las necesidades energéticas teóricas, tantas veces citadas (talla, peso, número de calorías con arreglo a la clase de vida), y después por el peso, la glucosuria y, finalmente, la glucemia.

Si el peso se reduce en un obeso y se reduce paulatinamente, mantendremos el régimen hasta conseguir su peso teórico, y si baja éste, aumentaremos un poco la ración total de hidrocarbonados (dentro de la tolerancia), proteína y grasas (una ración del esquema de LAWRENCE, por ejemplo), y si la tolerancia está ya cubierta, aumentando de un modo adecuado la insulina, si precisa por la tolerancia, o, en todo caso, estando bien cubiertas las necesidades energéticas, se aumentarán un poco las proteínas (7,5, 14 gramos, etc.), siempre que el riñón funcione bien.

Para aumentar hidratos, proteínas y grasas, separadamente, en los tanteos que a veces hay que hacer, es de aconsejar el empleo de aquellos alimentos con marcado predominio de cada una de dichas clases de principios inmediatos.

Hidratos de carbono	Manzana	15 por 100	hidratos.
	Naranja	10 » »	»
	Ciruela	20 » »	»
	Plátano	20 » »	»
Proteína	Pescado magro	20 por 100	proteína.
	Pollo	20 » »	»
	Una clara de huevo	4 » »	»
	Gelatina	90 » »	»
Grasas	Aceite	100 por 100	grasa.
	Mantequilla	85 » »	»
	Tocino	68 » »	»

TÉCNICA DE LA INYECCIÓN DE INSULINA.—La insulina se administra exclusivamente por vía parenteral; en general, mediante inyección subcutánea, pero en el coma diabético por vía intramuscular o intravenosa.

Las inyecciones subcutáneas se practican, con todos los detalles

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de asepsia, en el muslo, nalga, región escapular, brazos, abdomen, etcétera, *de un cuarto de hora a media hora antes de las comidas.* Es del mayor interés no inyectar la insulina con excesiva anticipación a la comida.

No conviene que el enfermo haga mucho ejercicio. Si el sujeto inyectado tuviera vómitos después de la comida, quedará expuesto a los acccidentes hipoglucémicos y deberá tomar nuevo alimento o una solución de azúcar.

Cuando hay que inyectar grandes cantidades de insulina (coma diabético), puede emplearse una jeringa corriente de 1 c. c. bien calibrada, pero para los demás casos en que se emplean dosis moderadas o pequeñas y en los que precisa dosificar bien el fármaco, deben emplearse las jeringuillas *ad hoc,* con aguja fina.

La esterilización se hace por ebullición durante cinco a diez minutos.

Para tomar la cantidad de solución insulínica a inyectar, previamente se frota con algodón y alcohol la superficie del tapón de caucho que ocluye el frasquito, o se da simplemente una pincelada de tintura de iodo, y a continuación se perfora aquél con la aguja adaptada a la jeringuilla.

Antes de perforar el tapón, y estando, naturalmente, vacía la jeringa, se coloca el émbolo a la altura que indique la cantidad que vayamos a tomar; entonces se perfora el tapón, se inyecta el aire y después se hace la aspiración de la insulina hasta obtener el volumen deseado.

ACCIÓN DE LA INSULINA.—Obra por vía parenteral. *La vía oral, pese a las propagandas comerciales, está completamente desacreditada.* Tiene acción hipoglucemiante, que comienza de cinco a treinta minutos después de la inyección y persiste de un modo variable (cuatro a seis horas).

Se considera que cada unidad de insulina metaboliza de uno a dos gramos de hidratos de carbono. El mecanismo de su acción parece estribar en la síntesis del glucógeno hepático y muscular, en cierta acción inhibidora de la glucogenolisis y en presidir el metabolismo intermedio de los hidrocarbonados. También posee la insulina acción favorecedora indirecta del metabolismo intermedio de grasas y proteicos.

DOSIS DE INSULINA Y CRITERIO DE ADMINISTRACIÓN.—Es, por desgracia, muy corriente aún atribuir a la insulina una acción curativa que no tiene y exigir de ella lo que no puede dar; esto es, administrarla con independencia del régimen buscando una acción

Instituto San Isidro de Madrid 2009

modificadora, como puede esperarse de unos inyectables corrientes.

Metaboliza la insulina una cantidad determinada de hidratos y no es lícito aplicarla con buen éxito sin dosificarla en relación con la cantidad de hidrocarbonados del ingesta y sin tener en cuenta la tolerancia, necesidades energéticas, etc.

Es cierto que, empleada durante algún tiempo, deja al páncreas en mejores condiciones, como ocurre también cuando, tras de un régimen adecuado, esta glándula se beneficia del reposo a que se le somete. Pero una acción decididamente curativa no se ha podido demostrar.

Las dosis son muy variables; desde 10 ó 15 unidades por día en los estados diabéticos, en los que, una vez hechos aglucosúricos por el régimen, conviene reducir la ligera hiperglucemia que aún persiste, o, cuando se trata simplemente de estimular al páncreas, hasta 200, 300 y hasta 1.000 unidades, como es necesario, a veces, en el coma.

No debe guiarnos la edad y el peso del enfermo para marcar la dosis de insulina que haya de administrarse. Así, el niño ha de ser sometido a dosis casi iguales a las del adulto.

Corrientemente, el médico se guía por el grado de glucosuria y calcula la dosis de insulina de veinticuatro horas, hallando la cantidad de glucosa eliminada en este período de tiempo y administrando la mitad de esta cantidad en unidades de insulina. Otros autores empiezan por algo más de una unidad por gramo de glucosa. ESCUDERO empieza por tantas unidades diarias como indica el cociente de dividir por 1,5 la cantidad de glucosa por veinticuatro horas. En general, hay que proceder por tanteo, elevando las dosis iniciales cada dos o tres días hasta que desaparezca la glucosuria.

Invocando un laudable criterio científico, se ha intentado la dosificación por el cálculo de la glucemia; pero los procedimientos han resultado, además de discutibles, de gran delicadeza en su manejo. Hay en esto que ajustarse a un criterio ecléctico, no despreciando el factor glucemia, pero tampoco empleándole como única guía para el cálculo, lo que, sobre todo lo expuesto, tendría siempre el inconveniente de limitar el uso de este remedio.

Se debe determinar después de qué comida hay glucosuria y en qué proporción. Para esto se recoge la orina emitida entre el desayuno y la comida, entre la comida y la merienda, entre la merienda y la cena y entre la cena y el desayuno, para dar la insulina a las comidas que convenga y en la proporción necesaria. A veces, por ejemplo, sólo hay glucosuria entre la comida y la merienda, y en

Instituto San Isidro de Madrid 2009

este caso se da la insulina a la comida, en el número de unidades necesario. Después de corregida la glucosuria, conviene saber el estado de la glucemia y si ésta es aún anormal (determinada a las dos horas de cada comida y en ayunas) y se trata de un caso de umbral elevado, conviene administrar pequeñas dosis a la comida que nos determina el estado de la glucemia.

Las dosis de insulina que pasan por día de las veinte unidades, se dan en dos veces o más; generalmente a la comida y a la cena, pues la mayor parte de los diabetólogos prefieren dar dos comidas principales (ESCUDERO, IZQUIERDO, BLANCO SOLER, CARRASCO, etc.), y cuando hay que darla una sola vez, a la hora de la comida, y en ésta se prescribirá la parte más importante de los hidrocarbonados. Es primordial la uniformidad de la comida y la cena y del desayuno y la merienda, así como el número de horas entre las comidas. Cuando la intensidad del caso lo requiere, hay que dar tres comidas iguales con las cantidades necesarias de insulina. Hay casos en que la glucemia se eleva con rapidez y en ayunas está alta, siendo la orina de la noche la única que tiene glucosa. En estos casos se aconseja una inyección de insulina a media noche.

Obtenida la aglucosuria, se mantiene la cantidad de insulina durante el tiempo que se crea oportuno. En buena práctica diabetológica, no basta con hacer aglucosúrico a un diabético, sino que es necesario, además, que la glucemia se normalice. En los aglucosúricos por el régimen, que no tienen glucemia normal en ayunas, se administran 10 unidades en ayunas, y si se trata de aglucosúricos en tratamiento con insulina, se aumenta ésta. Si, por ejemplo, el enfermo recibía 20 unidades a la comida y 20 a la cena, se le dará una dosis de 10 al desayuno y se aumentarán cinco unidades a la comida y a la cena, y si la glucemia se eleva durante la noche, se le inyectan 15 a 30 unidades a media noche.

COMA DIABÉTICO.—En estos casos se inyecta a la dosis de 20 unidades cada media hora, hasta que se percibe cierta mejoría, traducida en elevación del pulso, despejo intelectual, o cesación de la disnea, en cuya situación es lícito ya espaciar las dosis (20 unidades por hora), elevando a dos horas los intervalos cuando los cuerpos cetónicos de la orina existen en mínima proporción. Al cabo de veinticuatro horas, los signos cardinales del coma suelen haber cedido, y es posible reducir aún más la cantidad de insulina (20 unidades cada tres horas); al segundo día se separan las inyecciones por intervalos de cuatro horas, y en días sucesivos se reduce la medicación a 100, 80 y 60 unidades por veinticuatro horas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Durante la realización de esta terapéutica se administran al enfermo bebidas confeccionadas con agua, azúcar y zumo de frutas (naranja), y en cuanto el paciente apetece algún alimento, se le darán farinaceos en puré (patata), caldo de legumbres, etc. En las primeras horas, en que el enfermo no puede tragar, se le inyectará suero glucosado.

Si surgen síntomas hipoglucémicos, se inyecta en vena, o subcutáneamente, solución de glucosa al 5 por 100. Este accidente no surge propinando la cantidad de hidratos de carbono en proporción de un gramo por unidad de insulina.

El coma hipoglucémico se diferencia del diabético en que en el primero la piel está cubierta de sudor, la respiración es superficial y hay hipoglucemia. En el segundo, la piel está seca, el globo ocular blando, hay respiración de KUSSMAUL, hiperglucemia y reserva alcalina baja.

OTRAS APLICACIONES.—En el tratamiento de la *delgadez esencial*, e incluso en las *formas tuberculosas* aún avanzadas y en el *hipertiroidismo*, se emplea la insulina, con buen éxito, a la dosis de 10, 20, 30, 40 y hasta 80 unidades, administrando sobre la ración alimenticia habitual 2 a 2,5 gramos de hidratos de carbono por unidad de insulina, en forma de pan, patata, azúcar, etcétera.

En la *hipotrepsia infantil* y en la *acidosis infantil*, se empleará la insulina a dosis prudentes y con régimen hiperhidrocarbonado.

A los niños hipotróficos de menos de dos años se les darán tres unidades a cada comida, y a los de más de dos años, cinco unidades; aumentando moderadamente los hidrocarbonados.

CONTRAINDICACIONES.—Hay que ser precavidos cuando tratemos a los enfermos caquécticos y agotados que tienen gran sensibilidad para la insulina. No se aplicará a los glucosúricos con glucemia normal (diabetes renal).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO INSULÍNICO.—El tratamiento por la insulina se mantendrá durante mucho tiempo. Si el caso es grave, no es lícito suprimirla. Si se trata de formas de intensidad media, se podrán hacer descansos, empleando sintalina y reduciendo los hidrocarbonados. Pero si el páncreas ha recuperado su actividad y el régimen basta (se producen en estos casos algunos signos hipoglucémicos), es decir, si se ha operado una curación o remisión de gran intensidad, será lícito suspender la insulina y seguir con el régimen, haciendo la supresión de un modo paulatino, con vigilancia de la glucosuria y de la acetosis.

La supresión brusca de insulina es peligrosa, sobre todo en los

Instituto San Isidro de Madrid 2009

casos graves. Fácilmente puede presentarse una acidosis que ponga en difícil trance al enfermo. Antes de la supresión se limitará la alimentación a un régimen hiponutritivo (reducción del alimento a una mitad y restricción de grasas).

Accidentes hipoglucémicos.—Es asimismo del mayor interés, en evitación de estos accidentes, no inyectar la insulina con excesiva anticipación a la comida. Tampoco es lícito que el sujeto tratado haga excesivo ejercicio.

Del mismo modo y si el individuo inyectado tuviera vómitos después de la comida, quedará lógicamente expuesto a la contingencia en cuestión y se le administrará nuevo alimento o una solución de azúcar.

Los síntomas hipoglucémicos de las formas benignas son: malestar, agitación, sudor y sensación de mareo. En las formas intensas se observa palidez o sensación de calor y sudores profusos, temblor, taquicardia, midriasis, convulsiones y, a veces, coma.

La terapéutica de estas manifestaciones se lleva a cabo del siguiente modo: Cuando el enfermo percibe síntomas de malestar, se le hace ingerir el zumo de una naranja; si no desaparecen, se le administran 30 gramos de glucosa con un poco de zumo de limón (o un par de cucharadas de azúcar común), y si a pesar de esta conducta los signos se acentúan, se recurre a inyectarle, al mismo tiempo, 200 a 250 de solución de glucosa al 10 por 100, esterilizada, y 1 c. c. de solución de adrenalina al milésimo (1).

EXTRACTO TOTAL

Pancreatina.—Sus indicaciones están en relación con los fermentos de secreción externa que contienen los extractos pancreáticos. Se empleará en las *pancreáticas crónicas* (heces fétidas, esteatorrea e imperfecta digestión de fibras musculares), *pancreatitis aguda, neoplasias pancreáticas,* etc., a la dosis de 40 a 60 gotas del extracto glicérico o de cuatro a seis comprimidos (una gota equivale a 0,025 y un comprimido a 0,25 de glándula pancreática).

OPOTERAPIA MAMARIA

Lacthormon.—La glándula mamaria posee una secreción interna que actúa moderando la actividad ovárica, hecho demostrado por la infrecuencia de la menstruación en las lactantes y por la regulación del menstruo en cuanto a la hemorragia y orden cronológico,

---

(1) Para el tratamiento de las distintas formas de diabetes y otros pormenores relacionados con este asunto, remitimos al lector a nuestra publicación *Insulinoterapia,* etc., ya citada.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mediante la ingestión de glándula mamaria. Su acción sobre el útero da lugar a veces a la hiperinvolución uterina en la lactancia prolongada. Tendría, además, acción hemostática debido a hipertrofia suprarrenal con hiperadrenalinemia (VIGNES). Finalmente, de un tiempo a esta parte, la clínica admite la acción galactógena en dicha opoterapia.

Los comprimidos de LACTHORMON, que contienen 0,15 gramos de glándula por unidad, se prescribirán a la dosis de cuatro a seis por día en dos o más tomas, quince minutos antes de ingerir alimento, y están indicados en la *mujeres que lactan,* para estimular la secreción de la leche; en los casos de *fibroma uterino;* en las *metrorragias* y siempre que se trate de *moderar* y *regularizar el flujo menstrual,* dado el antagonismo de la glándula mamaria para el ovario.

OPOTERAPIA ANTIANEMICA Y HEMATICA

Eritrosán.—WHIPPLE, en 1920 y en 1922, publicó sus interesantes trabajos sobre el papel antianémico del hígado. Estos estudios, hechos con animales, fueron comprobados en la especie humana por MINOT y MURPHY en 1926. Sus concienzudas investigaciones han sido realmente el punto de partida de la moderna hepatoterapia.

La llamada *respuesta reticulocítica,* es decir, el aumento de hematíes jóvenes, es el efecto más notable producido en el cuadro hemático por un buen preparado de hígado.

Las dietas de hígado usadas por estos investigadores tenían el inconveniente grave de la gran cantidad de masa hepática que habían de ingerir los enfermos (de 250 a 500 gramos de hígado fresco o ligeramente cocido), teniendo que asociar una alimentación rica en prótidos; todo lo cual daba lugar a frecuentes intolerancias gástricas y a una marcada repugnancia por parte de muchos enfermos.

COHN y MINOT intentaron eliminar este inconveniente analizando y extrayendo el principio activo del hígado, y sus trabajos, coronados por el buen éxito, han permitido la introducción en terapéutica de este principio activo, que es el principal componente del *Eritrosán.*

Pero en el *Eritrosán* existe, además, el *hierro* como componente importante, por ser bien notoria su eficacia hemoglobinizante, ya que entrando el hierro en la molécula de la hemoglobina es necesario el aporte de este elemento para la adecuada formación del pigmento sanguíneo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Investigaciones llevadas a cabo en estos dos últimos lustros han asignado un papel importantísimo al cobre, que actuaría a modo de un catalizador del hierro, permitiendo la asimilación de aquel metal de un modo eficaz (HART, STEENBOCK, WADELL).

Teniendo en cuenta cuanto antecede, en el *Eritrosán* líquido existen asociados, de un modo óptimo, el principio antianémico del hígado, desprovisto de materias inertes, y el hierro y el cobre, en las dosis más adecuadas.

* * *

Aunque los descubrimientos apuntados anteriormente tuvieron gran trascendencia, se echaba de menos un preparado activo de hígado que fuese eficaz por vía parenteral, sin dar lugar a reacciones desagradables. En 1930 el profesor GÄNSSLER, de Tubinga, demostró de un modo concluyente la mayor eficacia antianémica de los extractos hepáticos susceptibles de ser administrados por vía intramuscular.

El *Eritrosán* inyectable contiene el principio antianémico del hígado en gran estado de pureza asociado al *arsénico* al estado de monometilarsinato de sodio. Esta combinación permite incrementar el efecto antianémico del hígado por vía parenteral.

DOSIS.—*Líquido.*—De tres a cinco cucharaditas en el día sin diluir o diluído en un poco de agua.

Inyectable.—De una a tres ampollas diarias, de preferencia en inyección intramuscular.

INDICACIONES.—*Anemia perniciosa.*—Puede considerarse como el tratamiento específico del proceso. En esta enfermedad conviene iniciar el tratamiento con dosis elevadas, y cuando se consiga normalizar el número de hematíes, se irá reduciendo la dosis de un modo gradual, hasta encontrar la necesaria para la buena marcha del enfermo.

Anemias secundarias.—*Estados caquécticos* por radiotermia, radioterapia, etc.; *agranulocitosis; hipertensión esencial;* en ciertos *estados eclámpsicos; colangitis* y *cirrosis hepáticas;* como *antitóxico* (salvarsán, plomo y bismuto); *uremia* de origen cloropénico; en las *polinosis* (fiebre del heno, asma, etc.); en los *basedowianos* sin bocio, etc., etc.

Hemotón (suero hematopoyético).—El hemotón (suero hematopoyético), obtenido de la sangre de caballos previamente sometidos a sangrías periódicas, y, por tanto, en plena crisis de renovación sanguínea, goza de todas las propiedades asignadas al suero nor-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mal, exaltadas al máximum, sobre todo por lo que a la acción neoformativa de glóbulos rojos se refiere.

De lo expuesto se deducen las indicaciones. Se empleará en las *anemias* (posthemorrágicas, postinfecciosas, tóxicas parasitarias, perniciosa, etc.); en la *clorosis;* en las *hemorragias* (epistaxis, gastrorragias, hemoptisis, metrorragias, hemorragias gingivales, etc.); en las *diátesis hemorrágicas* (hemofilia, púrpura hemorrágica, escorbuto, hemoglobinuria paroxística, ictericias hemolíticas); en la *hemoglobinuria;* en las *hematurias;* en las *infecciones;* en las *heridas infectadas;* en las *quemaduras,* etc.

Hemotón líquido (frascos de 10 c. c.).—Es preferible la vía gástrica, ingiriéndole con un poco de leche, agua azucarada o una infusión cualquiera, teniendo precaución de que el líquido con que se mezcle esté frío.

Se tomará a la dosis de 10 a 20 c. c. (uno a dos frascos) diariamente, repartidos en dos o más tomas, que se administrarán media hora antes de las comidas. En los niños, la mitad o tercera parte de esta dosis, según la edad.

En las úlceras de estómago y duodeno se aconseja tomar el Hemotón puro y a la dosis de 10 c. c.

Cuando por alteraciones gástricas no se pueda utilizar esta vía, se puede emplear por vía rectal, mezclando el Hemotón con 30 a 40 centímetros cúbicos de agua templada.

En casos de urgencia, por hemorragia copiosa o tratándose de ciertos casos, como las hemoptisis, y, en general, siempre que se quiera intensificar su acción, se empleará en inyecciones subcutáneas o intramusculares a la dosis de 20 a 30 c. c. (dos a tres frascos).

Hemotón en comprimidos.—Se prepara desecando el suero hematopoyético a temperatura tal, que conserva íntegras todas las propiedades terapéuticas del suero fresco. Se tomarán a la dosis de cuatro a seis comprimidos, que se ingerirán con un poco de agua, leche o tisana, frías.

Están indicados estos comprimidos en los mismos casos exactamente que lo está el Hemotón por vía gástrica.

Suero equino normal.—Hace bastantes años que el suero equino normal, que es simplemente suero de sangre de caballos vigorosos, se ha venido utilizando en numerosos procesos, principalmente en las infecciones de causa indeterminada como activador de las defensas orgánicas, coagulación, hematopoyesis, etc.

Se administra principalmente por vía subcutánea o intramuscular y a la dosis diaria de 20 a 40 c. c. Por vía digestiva se admi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nistra la misma dosis, que se distribuye en dos o tres tomas, ingiriéndose en medio cortadillo de agua azucarada y fría.

Suero equino adrenalínico.—El suero equino adrenalínico está constituído por la incorporación de la adrenalina al suero procedente de la sangre de caballos vigorosos, recogida en el momento que la renovación hemática es mayor por el estímulo de sangrías anteriores. Realiza, por consiguiente, este producto la suma de las acciones de la adrenalina, excitante del simpático y del suero equino hemopoyético.

Indicaciones.—El empleo del suero equino adrenalínico estará indicado en las *hemorragias, estados anémicos, diátesis hemorrágicas, infecciones;* en los *grandes traumatismos* y después o antes de las *operaciones quirúrgicas* cuya importancia determine o se sospeche pueda determinar cierto grado de depresión nerviosa, etc., etc.

Modo de empleo y dosis.—Cada centímetro cúbico del suero adrenalínico LLORENTE contiene 0,00005 gramos de adrenalina: por consiguiente, al contenido de una ampolla corresponde medio miligramo.

Puede administrarse en inyección hipodérmica a la dosis de una a dos ampollas diarias, aumentando esta dosis en los casos que por tratarse de grandes hemorragias o intensa depresión nerviosa, infunda el caso serios temores.

Las indicaciones de la vía intravenosa, así como la dosis que haya de emplearse mediante ella, debe determinarlas el clínico, teniendo en cuenta la cantidad de adrenalina del suero, su enérgica acción por esta vía y el estado del enfermo.

OPOTERAPIA HEPATOBILIAR

Hepatina.—En el tratamiento de la *insuficiencia hepática* (indicanuria, urobilinuria, descenso del cociente nitrogenúrico, hemorragias, neuralgia del trigémino, etc.) y, por tanto, en los procesos donde de un modo más o menos ostensible pueda existir, aunque parcialmente, tal síndrome (*cirrosis hepática, enfermedad de* BANTI, etcétera) la terapéutica por extractos hepáticos tendrá un fundamento racional.

Se empleará a la dosis de 1 a 1,5 gramos en dos o más tomas, media hora antes del alimento. También se emplea en forma inyec-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

table. Se administrarán 40 a 60 gotas de extracto glicérico, cuatro a seis comprimidos o una a dos ampollas (1).

Colagobil.—Como es sabido, la bilis estimula la secreción biliar normal y la motilidad intestinal, interviene en la digestión y absorción de los alimentos grasos y tiene propiedades antitóxicas, antisépticas y antipútridas, y al extracto hepático se viene considerando como indicado para estimular o sustituir las funciones del hígado.

Sumando estas dos sustancias y asociándolas ciertos cuerpos colagogos, se aspira a ejercer una opoterapia hepática lo más completa posible, intensificando por estas últimas sustancias la acción de las sales biliares.

Por consiguiente, la colaboración de todos estos factores será muy útil para completar acciones terapéuticas de gran importancia.

Está indicado el Colagobil en el estreñimiento, en todas sus formas; litiasis biliar; enteritis mucomembranosa; ictericia por retención; ictericia catarral; cirrosis hepática, etc.

Los comprimidos (2) de Colagobil se ingerirán con un vaso de agua, a la dosis de seis a ocho en las veinticuatro horas, sin masticarlos, y distribuyendo esta dosis en dos o más tomas, que se darán quince minutos antes de ingerir alimento.

OPOTERAPIA PANCREOENTERICA

Enteropancreol.—Se ha considerado muy útil la colaboración de los fermentos pancreáticos y los extractos de sustancia entérica en el tratamiento de los procesos en que está indicada la Pancreatina, y especialmente en los *trastornos intestinales de los niños* relacionados con *insuficiencia pancreointestinal*, que dan lugar con frecuencia a cólicos abdominales.

Esta preparación, constituída por extracto glicérico, se emplea en dosis de XL a LX gotas diarias, repartidas en tres o cuatro tomas, que se administran después del alimento.

---

(1) Una gota de extracto glicérico equivale a 0,025 g., un comprimido a 0,25 y una ampolla a 0,25 g. de glándula hepática.

(2) Un comprimido contiene: bilis desecada, 0,112; hígado, 0,08; boldo (extracto), 0,042; podofilino, indicios.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

OPOTERAPIA RENAL

Nefrina.—Es clásico atribuir a los extractos renales la producción de una cierta acción estimulante sobre el riñón, que se traduciría en aumento de diuresis y de excreción de los compuestos urinosos y disminución de la albuminuria. Por esto se aconsejan en las *nefritis agudas* y *crónicas, albuminuria gravídica,* etc.

En las formas agudas se asociará al *suero de vena renal de cabra.*

La Nefrina se puede administrar en extracto glicérico (40 a 60 gotas) ; comprimidos (cuatro a seis) y mediante inyección (una a dos ampollas) ; todas estas dosis por día (1).

Suero de vena renal de cabra.—Actúa como estimulante del funcionalismo renal y como antitóxico, por neutralizar los venenos circulantes que no han sido descartados de la economía por la orina.

Modifica las manifestaciones urémicas de las nefritis: cefalalgia, disnea, hipertensión arterial, edemas, etc.; pero su acción más interesante es, sin duda, la ejercida sobre la secreción urinaria, que se caracteriza por diuresis y descarga de cloruros.

Se emplea en la uremia, ejerciendo su acción beneficiosa en las manifestaciones gastrointestinales, nerviosas y respiratorias.

Estará, pues, indicado en los accidentes agudos que acaecen en el curso de las nefritis crónicas, en la anuria calculosa, en las manifestaciones urémicas de las nefritis agudas y subagudas, en los accidentes convulsivos de la eclampsia, etc.

En los casos de gravedad se pueden administrar diariamente de una a tres inyecciones de 20 c. c., y después 10 c. c. cada dos o tres días, aumentando más tarde la duración de los intervalos.

En los casos leves se inyectará una ampolla de 10 c. c. durante tres o cuatro días, descansando cuatro o cinco días y volviendo a inyectar 10 c. c. durante dos días.

Esta pauta sólo puede servir de orientación, debiendo ser modificada por el médico según las circunstancias que concurran en cada caso.

Las inyecciones deben ser subcutáneas, practicándose, preferentemente, en la región abdominal.

---

(1) Una gota de extracto equivale a 0,025 g.; un comprimido, a 0,25, y una ampolla, a 0,25 g. de glándula renal.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

OPOTERAPIA RECALCIFICANTE

Incretocal.—FISIOLOGÍA DEL CALCIO.—La importancia fisiológica del calcio justifica el extraordinario interés que su estudio ha despertado en farmacología y terapéutica. Dicho elemento, además de ser el constituyente principal de los huesos, regula, como antagonista iónico del sodio, la permeabilidad de la membrana celular, y, por consiguiente, es esencial para el normal funcionamiento del elemento histológico; también lo es para la fisiología cardíaca. En la coagulación de la sangre y de la leche y en el mantenimiento del equilibrio acidobásico juega un papel de primer orden. Influye, asimismo, sobre la permeabilidad de los capilares, y como consecuencia de esta propiedad y de su influjo sobre la capacidad de hidratación de los coloides, actúa de una manera bien manifiesta sobre el metabolismo del agua. Finalmente, señalaremos su importancia especial en la excitabilidad muscular y nerviosa.

CALCITERAPIA "PER OS".—El calcio es, sin embargo, uno de los elementos más discutidos en terapéutica, especialmente por lo que se refiere a su eficacia administrado por vía oral. Sus detractores, a este respecto, arguyen el hecho bien probado de la eliminación por las heces de los preparados cálcicos al estado de fosfatos y jabones de calcio insolubles, por lo cual se evidencia que dicho elemento no se absorbe administrado de la manera expresada. Por otra parte, aun aceptando la absorción del calcio por la vía oral, se aduce su eliminación por la orina sin haber ejercido efecto terapéutico aprovechable. Por consiguiente, son dos los problemas que debe resolver un buen preparado para ejercer la calciterapia por vía gástrica: la *absorción* y la *fijación*.

En el *Incretocal*, la absorción se encuentra facilitada mediante el empleo de una sal de calcio soluble, lo que tiene suma importancia, según los trabajos de CANTAROW, y, además, y de un modo muy notable, por la acidificación del medio intestinal, que es altamente favorable para la absorción, mediante la administración combinada de lactosa, que según los estudios de BERGEIM, origina el mencionado incremento de la acidez entérica.

El segundo requisito que exige la terapéutica recalcificante a un producto encaminado a ejercer este efecto se logra en el *Incretocal* por su contenido en vitamina D, que en unión de las glándulas endocrinas que más directamente influyen en el metabolismo del

Instituto San Isidro de Madrid 2009

calcio, hace factible conseguir la acción apetecida en armonía con los más recientes conocimientos sobre la materia. La importancia de la vitamina D es bien sabida: fija el calcio en los huesos, determinando la osificación normal, y su carencia produce el raquitismo. En ocasiones, es suficiente su empleo para conseguir una recalcificación adecuada, sobre todo en los estados avitaminósicos; en estos casos puede emplearse la *vitamina D* (solución oleosa).

VALORACIÓN DE LA VITAMINA D.—Es hacedero producir el raquitismo de un modo experimental en diversas especies animales. En las ratas se logra originar esta enfermedad alimentándolas simplemente con dietas carentes en vitamina D. La enfermedad puede apreciarse mediante la observación de los huesos en la pantalla de rayos X. Si de los huesos raquíticos se hace un corte y se tiñe con nitrato de plata, tendremos una imagen que nos informará del grado de raquitismo existente.

Este *test* (*line test de* STEENBOCK) es el que permite la normalización biológica de la vitamina D contenida en el *Increto*cal.

COMPOSICIÓN DEL INCRETOCAL.—Cada comprimido contiene:

Vitamina D.	500	unidades biológicas.
Gl. suprarrenal seca	0,013	gramos.
Gl. hipófisis.	0,003	»
Gl. paratiroides	0,001	»
Gluconato cálcico.	0,100	»
Lactosa	0,037	»

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL INCRETOCAL.—1. En el *raquitismo* y en la *osteomalacia*, por el efecto específico de la vitamina D.

2. En la *caries dentaria*, en la que MELLAMBY ha demostrado el papel esencial que la falta de vitamina D tiene en su etiología.

3. En los *procesos fímicos*, en los que el calcio facilita el encaustramiento del bacilo infectante.

4. En las *hemorragias* (hemoptisis, hematemesis, hemorragias intestinales, uterinas, etc.).

5. En las *diatesis exudativas* (procesos exudativos e inflamatorios, derrames serosos, etc.).

6. En el *desequilibrio vagosimpático* y en la *anafilaxia*.

7. En las *dermatosis* (eczemas, pruritos, etc.).

8. En la *hipocalcemia* (hemofilia, tetania, etc.).

DOSIS Y MODO DE EMPLEO.—Las grajeas de *Increto*cal se deben ingerir de media a una hora antes de las comidas y, salvo indicación especial del médico, a las siguientes dosis:

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Niños: Hasta cinco años, dos a cuatro por día. De cinco años en adelante, dos a seis por día.

Adultos: De 8 a 12 por día.

Vitamina D (1 c. c. = 15.000 unidades internacionales).—En pocos capítulos de la Biología han sido tan notables los progresos realizados en estos últimos años como en el campo de las vitaminas. En 1897, publicó EIJKMAN sus sagaces observaciones sobre el beriberi, demostrando que era una enfermedad producida por carencia de algún factor necesario, existente en la cutícula del arroz. La palabra Vitamina aparece por primera vez en 1912 (FUNK). Hace diez años sólo se conocían tres vitaminas y de una manera muy imperfecta, mientras que hoy podemos asegurar que este número se ha triplicado.

La vitamina D se separó en 1922 de su acompañante la vitamina A, que es mucho menos resistente a la oxidación. Ambas existen en gran proporción en el aceite de hígado de bacalao y son químicamente muy diferentes, pues mientras la vitamina A tiene íntima relación con el caroteno, la vitamina D puede producirse sometiendo a la irradiación ultravioleta el ergosterol, que en estas condiciones da lugar a los siguientes cuerpos:

Lumisterol
↓
Taquisterol
↓
VITAMINA D (Calciferol)
↓
Sustancia 248 (Toxisterol)
↙ ↘
Suprasterol I Suprasterol II

El lumisterol carece de propiedades antirraquíticas. El taquisterol tampoco las posee y en todo caso en grado mínimo y es muy poco tóxico. El toxisterol, llamado también sustancia 248, por aparecer cuando se produce una banda de absorción de 248 mμ de longitud de onda, no ha sido aislado todavía, pero a su presencia se deben las propiedades tóxicas de algunos preparados comerciales de vitamina D. Por lo demás, los dos suprasteroles, que son isomeros, no son activos y son prácticamente innocuos. Finalmente, debemos decir que algunos autores admiten la existencia de un cuerpo intermedio: el protaquisterol, como antecesor del taquisterol.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D.—Están íntimamente relacionadas con el metabolismo del calcio y del fósforo. El calcio se encuentra en el organismo en estado sólido, en solución iónica y coloidal. La fórmula de RONA-TAKAHASHY ($Ca'' = K\frac{H}{CO_3H}$;

Instituto San Isidro de Madrid 2009

K = 350) se refiere al calcio al estado de bicarbonato, que es como principalmente se encuentra en la sangre, sin tener en cuenta sus combinaciones con el fósforo y con los albuminoides; sin embargo, los albuminatos de calcio representan la mayor parte del calcio no difusible. FREUNDEMBERG y GYÖRGY estiman que el proceso de osificación tendría lugar mediante la fijación del calcio por los prótidos tisulares, con alteración del siguiente equilibrio:

$$3\,Ca'' + 2\,PO_4''' \rightleftarrows (PO_4)_2\,Ca_3 \rightleftarrows (PO_4)_2\,Ca_3$$

(ionizados) (no disociado) (disociado)

En los huesos, sin embargo, no es el fosfato de calcio el principal compuesto de este metal, sino el complejo *hidroxiapatita* $(P_2O_8Ca)_3Ca(OH)_2$, y, además, el problema tiene mayor complejidad al admitir como innegable el influjo que, según los notables trabajos de ROBINSON, tendría la fosfatasa en el proceso de osificación.

La Vitamina D actúa aumentando la calcemia, propiedad que comparte con la hormona paratiroidea, si bien por distinto mecanismo, pues, según BENJAMÍN y HESS, mientras la primera actúa a expensas del calcio no difusible, la segunda lo hace a expensas del ionizado.

Como es natural, surge la siguiente cuestión previa: ¿cuenta el organismo con bastante calcio movilizable? Si recibe suficiente cantidad de este elemento con los alimentos, la Vitamina D puede desempeñar un adecuado papel biológico, pero en caso contrario sus efectos no serán tan beneficiosos como fuese de desear. SHERMAN ha comprobado que por cada seis personas examinadas, una no recibía bastante calcio en su alimentación habitual, por lo que, según este autor, sería aconsejable la adición de cierta cantidad de sales de calcio a las dietas de estos sujetos. Esta indicación terapéutica la cumple el INCRETOCAL, en el que la Vitamina D se asocia a sales eficaces de calcio juntamente con las glándulas de secreción interna que intervienen en la fijación normal de este elemento.

El *raquitismo*, que tantas deformaciones óseas produce en la infancia, depende de la alteración metabólica de la relación Calcio : Fósforo, producida por la carencia de Vitamina D.

Valoración biológica de la vitamina D.—El raquitismo puede producirse experimentalmente en los animales de laboratorio y basta agregar vitamina D a la dieta para prevenir o curar la enfermedad. Comparativamente, puede establecerse por este medio una relación cuantitativa entre el preparado que se estudia y la vita-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mina D suministrada como *standard* o tipo de comparación internacional, lo que nos permite realizar de una manera adecuada la valoración y normalización de la vitamina D.

APLICACIONES CLÍNICAS.—En el *raquitismo* constituye la Vitamina D un medicamento específico. De igual manera actúa en la *osteomalacia* y en la *osteoporosis*.

En la *dentición*, según los modernos trabajos de la señora de MELLAMBY (realizados primero en perros y luego en niños), contribuye la Vitamina D a la formación normal del diente, así como también a evitar la caries dentaria.

En las *fracturas óseas*, el aporte de Vitamina D estimula la rápida formación del callo, reduciendo el tiempo de consolidación.

En la *tetania infantil* y en la *espasmofilia*, normaliza la calcemia, anormalmente disminuída en estas enfermedades.

En la *tuberculosis*, en donde el calcio se halla tan recomendado, puede emplearse ventajosamente la Vitamina D, sola o asociada al INCRETOCAL; de igual manera está indicada esta medicación en los *estados pretuberculosos (escrofulismo, adenitis, linfatismo*, etc.).

Como profiláctica, debe emplearse la Vitamina D de un modo general, tanto durante el *embarazo* como en la *lactancia*, según se desprende del estado actual de la Ciencia.

DOSIS Y MODO DE EMPLEO.—No tiene sabor ni olor desagradable: por eso puede agregarse a un poco de leche, pan, sopa, zumo de naranja o cualquier otro alimento en las dosis que prescriba el médico o en las siguientes:

Dosis profilácticas: Adultos, X a XV gotas. Niños, V a X gotas. Lactantes, de II a V gotas diarias.

Dosis curativas: Adultos, XV a XX gotas diarias. Niños, X a XV gotas. Lactantes, V a X gotas.

Estas dosis diarias pueden administrarse de una vez o repartidas a las horas de las comidas. *Las gotas pueden contarse perfectamente con el cuentagotas incluído en el tapón de rosca de la Vitamina D Llorente.*

Durante el invierno, a veces, se enturbia el contenido de los frascos de Vitamina D; esto no supone alteración ninguna y basta calentar el frasco ligeramente para que desaparezca el enturbiamiento.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

OPOTERAPIA ASOCIADA

Su objeto es simplificar la medicación cuando está indicada más de una preparación monoglandular. Se preparan, además, asociaciones de productos opoterápicos a otras sustancias de eficaz colaboración.

Tiroovarina.—Se empleará cuando coexiste hipofunción de tiroides y ovario, a saber: *menopausia con hipotiroidismo, insuficiencia ovárica juvenil con hipotiroidismo, reumatismo y obesidad con signos hipofuncionales de la índole mencionada, etc.* (véase lo dicho respecto a las oporatepias ovárica y tiroidea.

Se prescribe a las siguientes dosis diarias: XL a LX gotas de extracto glicérico, cuatro a seis comprimidos o una o dos ampollas en inyección (1).

Suero antitiroideo y ovarina.—Este producto es una asociación de sangre total de ternera tiroidectomizada y ovario, y está indicado en la reacción hipertiroidea de la menopausia, las alteraciones nerviosas de la edad crítica y de la pubertad, etc., etc.

Se presenta en comprimidos con 0,5 c. c. de sangre de ternera y 0,05 de ovario por unidad, de los que se ingieren cuatro a seis por día, con preferencia durante las primeras horas del día, en una o más tomas.

Polihormina.—La opoterapia pluriglandular en la medida de esta preparación es muy discutida. Tiene, no obstante, valor cuando se emplea en síndromes discretos de hipofunción tirogenital y, además, porque contribuye por su fuerza de razón biológica a la curación de aquellas enfermedades en que más importa obrar por sugestión *(astenia, neurastenia, impotencia, neurosis,* etc.).

Se emplea a las dosis uniformes ya citadas (XL a LX gotas, cuatro a seis comprimidos, una a dos inyecciones) (2).

---

(1) La constitución de la tiro-ovarina es la siguiente:

	Por gota	Por comprimido	Por ampolla
Ovario.	0,005	0,05	0,10
Tiroides.	0,002	0,02	0,05

(2)

	Por gota	Por comprimido	Por ampolla
Ovario desecado.	0,005 g.	0,05 g.	0,10 g.
Testis »	0,005 »	0,05 »	0,10 »
Hipófisis »	0,002 »	0,02 »	0,02 »
Tiroides »	0,001 »	0,01 »	0,01 »
Suprarrenal »	0,005 »	0,05 »	0,05 »

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Ovarina belladonada.—La asociación del ovario y la belladona es muy útil para modificar los desórdenes endocrinovegetativos del climaterio. Está indicada siempre que existe insuficiencia ovárica con síntomas de vagotonía, estado que se caracteriza por síntomas hipoováricos y signos de hipertonía del neumogástrico (hiperacidez gástrica, diarrea, *asma,* melancolía de involución, fenómenos vasomotores, *sofocos,* etc.). Se elabora en forma de extracto glicérico, del que se toman XL a LX gotas por día, y en comprimidos, que se administran a la dosis de cuatro a seis. Ambas formas farmacéuticas se distribuyen en dos o más tomas, para ingerirlas media hora antes del alimento (1).

Ferrovarsina. — Los estudios endocrinológicos modernos han demostrado el origen ovárico de los *estados cloróticos,* ya sospechado por los autores antiguos. De esta demostración ha surgido la idea de asociar los preparados ováricos a la clásica terapéutica arsenical y ferruginosa en el tratamiento de dichos estados.

Por otra parte, la experiencia clínica enseña, a partir, sobre todo, de los trabajos de NOORDEN y MARAÑÓN, que el número de los *estados cloróticos* es extraordinariamente más grande de lo que antes se suponía, cuando sólo se diagnosticaban las clásicas clorosis, de sintomatología muy definida e intensa: palidez de mucosas y piel (tinte verdoso); infiltración edematosa del tejido subcutáneo (aspecto fofo); ojeras; palpitaciones; anorexia; ruidos anémicos; dismenorrea; amenorrea; menorragias; zonas anestésicas; neuralgias; hiperestesias; paresias; signos hemáticos (disminución de la hemoglobina y valor globular, mononucleosis, anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia, etc.)

Hoy agrupamos en torno de estos casos típicos y relativamente raros, un gran número de *estados cloróticos,* de sintomatología atenuada, unidos entre sí por el carácter común de la perturbación ovárica, a la que acompañan los síntomas hemáticos (a veces muy atenuados) y la diversa y poco característica sintomatología general, de localización principalmente nerviosa y digestiva, propia de la clorosis general.

Estos nuevos conceptos respecto a la patogenia y a la frecuencia de los *estados cloróticos,* han inducido a preparar la Ferrovarsina, en

---

(1)

Una gota.	= Ovario desecado	0,005	gramos.
	Extracto acuoso de belladona . . .	0,0005	»
	Ovario desecado	0,05	»
Un comprimido.	= Extracto acuoso de belladona . . .	0,005	»

Instituto San Isidro de Madrid 2009

la que se encuentran reunidas las hormonas ováricas con los compuestos arsenoférricos.

Las tres formas farmacéuticas de este producto se propinan en dosis diarias de XL a LX gotas, cuatro o seis comprimidos y una o dos ampollas (1), según la forma farmacéutica que se prefiera.

Ovarsil.—Esta preparación está indicada en los síndromes de insuficiencia ovárica acompañada de estados que requieren medicación reconstituyente, manifestaciones muy frecuentes en la pubertad. En estos casos, que suelen ostentar cuadros de los llamados *estados cloróticos,* privativos de las medicaciones del tipo de la *Ferrovarsina,* se descubren a veces signos cierta o sospechosamente fímicos. Por esto, teniendo en cuenta la contraindicación del hierro que algunos clínicos señalan en los procesos bacilares, se ha preparado el Ovarsil, que está exento dc hierro.

Se presenta en ampollas inyectables para administrar de una a dos por día (2).

---

(1)

	Una gota	Un comprimido	Una ampolla
Ovario desecado.	0,01 g.	0,10 g.	0,10 gr.
Arsénico.	0,00005 »	0,0005 »	0,05 de metilar-
Hierro.	0,00025 »	0,0025 »	sinato de hierro.

(2) Cada ampolla contiene 0,10 gramos de ovario (glándula seca) y 0,05 de Arrhenal.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

DATOS PARA LA PRÁCTICA E INTERPRETACIÓN DE LOS ANÁLISIS CLÍNICOS

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO PRIMERO

COMO SE RECOGEN LOS PRODUCTOS PARA SU ANALISIS CLINICO Y COMO SE ENVIAN AL LABORATORIO

ANALISIS DE SANGRE.—Punción venosa.—Punción dactilar.—Punción venosa de la yugular externa.—Punción del seno longitudinal superior.—Obtención de sangre por ventosas escarificadas.—Modo de recoger la sangre obtenida y cantidades adecuadas para cada determinación.—Horas más convenientes para la recogida de sangre.—Análisis de orina.—Examen químico y microscópico.—Constante ureosecretoria de AMBARD.*—Análisis de pus y líquidos patológicos.—Análisis de esputos.—Examen de tumores.—Biopsia.—Sus reglas.*

ANALISIS DE SANGRE

Punción venosa.—Se practica, de preferencia, en una de las venas de la flexura del codo. Se coloca una venda o tubo de goma comprimiendo suavemente el brazo, y una vez conseguida la ingurgitación venosa y efectuada la desinfección de la piel con iodo, alcohol o éter, se hace la punción con una aguja de mediano calibre, aplicada a la jeringa (anteriormente esterilizadas por ebullición), procurando que una vez atravesada la piel recorra la punta de la aguja un cierto trayecto entre piel y vena antes de puncionar ésta. Atacada la vena y obtenida la sensación de resistencia vencida, se hace tracción del émbolo lentamente, hasta conseguir la cantidad de sangre deseada. Sólo resta después soltar la ligadura que comprime el brazo, retirar la aguja y aplicar un algodón que comprima unos instantes la puntura; después se aplica una gota de colodión (1).

Obtención de sangre por punción dactilar.—Se desinfecta el pulpejo de un dedo con éter o alcohol puros, y una vez seca la piel se

---

(1) Cuando se trata de obtención de sangre para determinar la reserva alcalina por el método colorimétrico o el pH. hay que soltar la ligadura antes de hacer la aspiración.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

punciona con una lanceta esterilizada cualquiera, o mejor todavía con la aguja de FRANKE.

Obtención de sangre por punción venosa de la yugular externa.—Es un método seguido en los niños pequeños, en los que las demás venas son difícilmente atacadas. Se coloca el niño echado, con la cabeza inclinada hacia el lado contrario al que vayamos a utilizar. Se aseptiza la piel y se favorece la ingurgitación comprimiendo la vena hacia la base del cuello.

Obtención de sangre por punción del seno longitudinal superior.—En los lactantes se puede recurrir a esta vía con buen resultado, atacando por la fontanela bregmática o lambdoidea; ésta de preferencia. Se procede introduciendo la aguja de atrás adelante con una inclinación de 45° sobre la tangente craneal, previa desinfección cuidadosa de la región (tintura de iodo).

Esta vía proporciona con mayor facilidad que la punción de las yugulares, puesto que éstas son venas movibles, cantidad de sangre para las determinaciones que requieren proporciones de alguna consideración, como el hemocultivo, por ejemplo.

Obtención de sangre por ventosas escarificadas.—Lo mejor es practicarla con los aparatos que para el objeto expende el comercio, y cuyo manejo es de todos conocido. Sólo puede obtenerse por este medio la sangre para contadas investigaciones.

Modo de recoger la sangre obtenida.—Se recoge en tubos o frascos de tapón de vidrio, previamente esterilizados. Cuando la esterilización no puede llevarse a cabo por los aparatos de los laboratorios, puede hacerse por ebullición. Si no se dispone de envases con tapón de vidrio, nos podremos servir de frascos con tapones de corcho (esterilizados).

Para el serodiagnóstico de la sífilis se obtendrán por punción venosa de 6 a 8 c. c. De este modo el laborista dispone de suero suficiente para practicar el Wassermann con más de un antígeno y las reacciones complementarias hemolíticas, como el Hecht, y de opacificación y floculantes (Meinicke, Kahn, etc.).

Para la reacción de Weinberg, desviación del complemento para tuberculosis y gonococia, se obtendrán también de 6 a 8 c. c.

Para el serodiagnóstico de la fiebre tifoidea, infecciones paratíficas, tifus exantemático y fiebre de Malta por la reacción aglutinante, se obtendrán por punción venosa, dactilar o ventosas escarificadas, de 1 $^1/_2$ a 3 c. c.

Para practicar hemocultivo para el diagnóstico de la fiebre tifoidea, sólo puede ser extraída la sangre por punción venosa, extre-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mando las precauciones de la asepsia. Se obtendrán de *8 a 10 c. c.*, depositando 2 c. c. en cada uno de los tubos de bilis que para el efecto prepara el comercio.

Es también una buena práctica y, desde luego, de más fácil ejecución para el clínico, recoger la sangre para los hemocultivos (10 c. c.) en un tubo esterilizado que contenga $^1/_2$ c. c. de solución al 5 por 100 de citrato sódico (1), cuya adición impide la coagulación sanguínea y evita la siembra inmediata.

Cuando se trata del examen de frotes (fórmula leucocítica, parásitos, etc.), se remitirá la sangre, extendida en portaobjetos limpios con éter o alcohol purísimos, secándolos sin pasarlos por la llama, en los cuales se depositará una tenue capa de sangre, de la manera siguiente:

Se le aseptiza al enfermo el pulpejo de un dedo con éter y se

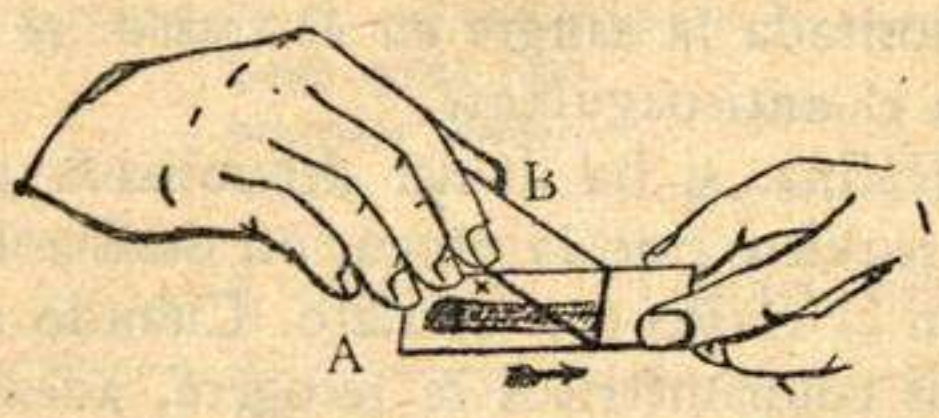


FIG. 48.

deja secar. Inmediatamente se le punciona con una lanceta fina, un alfiler, o mejor que nada con la aguja de FRANKE; se procurará no comprimir el dedo, enjugando la primera gota de sangre con un algodón seco. De las gotas sucesivas se colocará una en un punto de un portaobjetos (A), y se apoya sobre él un borde corto de otro (B), tocando la gota de sangre, que inmediatamente se corre a lo largo de la línea de intersección de ambos (véase la fig. 48). A continuación, al porta segundo (B) se le hace avanzar, *rápidamente*, en la dirección de la flecha, y cuidando siempre de que la sangre quede por detrás del porta que movemos, resultando, por así decirlo, que el porta hace tracción de la sangre, pero no lo aplasta. Después se agitan los frotes en el aire para acelerar la desecación. Pueden mandarse sin fijar, pero conviene hacerlo depositando una gota de alcohol metílico o alcohol-éter, que se dejará secar.

Para la investigación del paludismo es necesario tener en cuenta

---

(1) Se esterilizará el tubo al autoclave después de agregar la solución de citrato.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

que conviene recoger la sangre hacia el final del intervalo apirético. En las formas estíootoñales es aconsejable practicar dos extracciones: una, al terminar el descenso de la fiebre, y otra, unas horas después.

Para las determinaciones químicas de la sangre, se dispondrá de un frasco esterilizado que contenga un anticoagulante en polvo. Los anticoagulantes que se emplean para estos fines son: fluoruro sódico, citrato sódico y oxalato sódico o lítico. *No conviene un exceso de anticoagulante. A cada 10 c. c. de la sangre se agregarán, aproximadamente, 20 miligramos de oxalato sódico o lítico, pulverizando cuidadosamente la sustancia anticoagulante.*

Para la determinación del ácido úrico se empleará oxalato de litio, pues el de sodio dificulta la reacción.

Para la determinación del azúcar se empleará el fluoruro sódico, el cual evita, durante algún tiempo, la variación de la cifra glucémica.

Una vez depositada la sangre en el frasco, se agita suavemente para incorporarla el anticoagulante.

La reserva alcalina, si ha de ser deteminada por el método de VAN SLYKE, no requiere sino la obtención de 8 a 10 c. c. de sangre, que se recogerá en el frasco con oxalato. Cuando se haya de investigar por métodos colorimétricos se recogerá, además, bajo capa de parafina líquida. De todos modos, se extraerá *sin comprimir* el brazo del paciente más que para el acto de la punción; una vez cerciorados de haber atacado la vena, se suelta la ligadura antes de aspirar la sangre.

La hemoglobina se puede determinar con 2 c. c. de sangre mezclada con el anticoagulante.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

INVESTIGACIONES	Cantidad de sangre	Modo de obtenerla	Hora de recogerla
WASSERMANN, WEINBERG, desviación del complemento para tuberculosis y gonococia.	6 a 8 c. c.	Punción venosa.	En ayunas preferentemente.
Seroaglutinaciones (fiebre tifoidea, fiebres paratíficas, fiebre de Malta)	1,5 a 3 c. c.	Idem.	Se recogerá después del séptimo día de fiebre, preferentemente.
Paludismo	Unas gotas para practicar frotes.	Punción dactilar	Hacia el fina del intervalo apirético.
Fórmula leucocítica.	Unas gotas para practicar frotes.	Idem.	En ayunas.
Urea y nitrógeno residual de la sangre.	8 c. c. (1).	Punción venosa.	Idem.
Glucosa (2)	0,5 c. c. (1).	Idem.	Idem.
Colesterina	4 c. c. (1).	Idem.	Idem.
Acido úrico.	5 c. c. (1).	Idem.	Idem.
Bilirrubina	3 c. c. (1).	Idem.	Idem.
Creatinina.	2 c. c. (1).	Idem.	Idem.
Hemoglobina	1 c. c. (1).	Idem.	Idem.
Reserva alcalina.	10 c. c. (1).	Idem (3).	Idem.
Calcio	5 c. c. (sin anticoagulante).	Idem.	Idem.
R. de BECHER.	4-5 c. c. (1).	Idem.	Idem.
Cloruros.	4-5 c. c.	Idem.	Idem.

(1) Mezclada con el anticoagulante adecuado, como se ha dicho anteriormente.

(2) Se ha de determinar lo antes posible después de extraer la sangre para eliminar el error de la glucolisis.

(3) Téngase en cuenta lo dicho anteriormente a este respecto.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ANALISIS DE ORINA

Examen químico y morfológico del sedimento.—Se ha de recoger en depósitos perfectamente limpios, y a ser posible, asépticos por la ebullición. Refiriéndose las observaciones al volumen de veinticuatro horas, se ordenará al enfermo que vacíe su vejiga en el momento de levantarse (cuya orina tirará), y que el producto de todas las micciones hasta el día siguiente a la misma hora le recoja. Del volumen total, previamente medido y previa agitación de la orina que le constituya, se enviarán para su análisis 100 c. c. cuando menos.

Con objeto de simplificar algunas operaciones que dan por resultado entregar con más prontitud los informes, conviene indicar el régimen farmacológico a que el enfermo se encuentra sometido.

Cuando por determinadas circunstancias no pueda enviarse la muestra de orina inmediatamente, se le agregará, para evitar su descomposición, 0,10 gramos de cianuro de mercurio por litro o un poco de timol. Esta práctica es bueno realizarla siempre; pero cuando sea factible remitir la orina prontamente, y siempre que no se trate de una determinación de acidez, puede prescindirse de ella, sobre todo en tiempo fresco. En todo caso se indicará si se ha efectuado.

Examen bacteriológico.—Para este examen se recogerá la orina en frascos esterilizados, provistos de tapón de vidrio. Cuando se trate de investigar el bacilo de Koch, basta simplemente recoger la orina emitida. Para otra clase de gérmenes que se trate de investigar conviene obtener la orina por sondaje, previa desinfección del glande y la uretra anterior en el hombre, y de la vulva en la mujer. Remítase la orina inmediatamente sin agregar antisépticos.

CONSTANTE UREOSECRETORIA DE AMBARD

Se ordenará al enfermo que orine, procurando expulsar toda la orina que su vejiga contenga, y cuando por la edad del enfermo, o por alguna circunstancia especial, se sospeche que este requisito no será cumplido en la medida necesaria, se le practicará un sondaje; esta orina se tira. Se anotará la hora exacta en que ha sido vaciada la vejiga, y a los quince minutos se le extraerán de una vena o por ventosas escarificadas 8 c. c. de sangre, y a los treinta y seis minutos de vaciar la vejiga se le volverá a invitar a vaciarla o se practicará un nuevo sondaje. Esta orina se recogerá escrupulosamente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Ambos elementos se remitirán inmediatamente, habiendo agregado a la orina un cristal de timol ó 0,10 gramos de cianuro de mercurio por litro, consignándolo.

ANALISIS DE PUS Y LIQUIDOS PATOLOGICOS

En tales casos se extremarán las prácticas asépticas con objeto de no contaminar los productos que han de ser analizados.

Para practicar siembras de pus, se recogerá éste por medio de una jeringuilla esterilizada, depositándole después en un tubito o frasco pequeño esterilizados, siquiera sea por ebullición. Si la cantidad de pus de que se dispone es tan pequeña que no permite esta práctica, se puede remitir impregnando un trocito de algodón, que será depositado en un tubo aséptico.

Cuando se trate de examen de frotes como en el caso de investigación del gonococo, por ejemplo, se confeccionarán aquéllos extendiendo una gota de pus sobre un portaobjetos, del mismo modo que expusimos para la obtención de frotes sangre, procurando cuidadosamente que la capa extendida sea muy tenue.

Para el análisis de líquidos patológicos, y no olvidando las precauciones asépticas, se enviarán cantidades variables, según el producto extraído; así, por ejemplo, en las grandes evacuaciones de líquido ascítico se remitirá solamente una parte de la masa total (alrededor de 100 c. c.).

EXAMEN DE LOS PRODUCTOS DE EXPECTORACION

Conviene que el enfermo haga una limpieza previa de la boca, sirviéndose de cepillo y una solución antiséptica (perborato de sosa, agua oxigenada al tercio, etc.). Conviene también que haga gargarismos con las mismas soluciones. Estas prácticas las debe hacer, a ser posible, repetidas veces durante el día antes de la recogida e inmediatamente antes de expectorar, para recoger el esputo. Es aconsejable que expectore por la mañana, procurando que lo recogido no sean secreciones nasales ni bucofaríngeas. Lo mejor es que expectore en un recipiente esterilizado (frasco de boca ancha, placa de PETRI, etcétera) y que inmediatamente se proceda al estudio de laboratorio. Cuando esto no sea factible y siempre que no se trate de practicar

Instituto San Isidro de Madrid 2009

siembras, es recomendable agregar al producto un volumen igual de solución de ácido fénico al 5 por 1.000. Una concentración mayor de ácido produce precipitaciones que dificultan o imposibilitan el estudio.

EXAMENES HISTOLOGICOS *(Biopsia)* (1).

Para obtener el máximo de garantías de los exámenes histológicos, es indispensable observar algunas reglas:

a) Se darán preferencia en la toma de tejidos a los instrumentos poco contundentes: bisturíes finos de cataratas, por ejemplo. Las pinzas sacabocados traumatizan excesivamente, y sólo se emplearán en los casos en que no se pueda hacer de otro modo.

b) La anestesia local no conviene hacerla por inyecciones, que modifican los tejidos. Hágase mediante el cloruro de etilo, si se interviene en piel, y si en mucosas, pincelando con una solución de clorhidrato de cocaína al 5 por 100.

c) La obtención de la pieza se hará sujetándose a ciertas prescripciones. Se tomará de los bordes de la lesión, o sea en los lugares donde el proceso está en actividad, y mejor aún, recogiendo parte de la zona sana; jamás del centro de la lesión, donde los fenómenos necrobióticos alteran las texturas.

En las ulceraciones, se cortará la pieza perpendicularmente al borde. Cuando existen mamelones, se extirpa uno que no esté esfacelado.

La hemorragia se contiene con un taponamiento aséptico.

El tamaño de estas piezas puede ser pequeño (volumen de un guisante).

En los tumores subcutáneos se hará incisión de piel, y después de extraer la pequeña porción tumoral se hará una sutura. Precisa, en este caso, anestesia local por inyección.

Las biopsias de cuello uterino se harán obteniendo una pieza cuneiforme que comprenda partes de las mucosas cilíndrica y pavimentosa.

d) Las piezas se sumergirán inmediatamente en alcohol rectificado.

No deben enviarse en agua, y menos aún entre gasas.

e) Es conveniente indicar la procedencia de las piezas, para ayudar al esclarecimiento diagnóstico.

---

(1) Se deriva del griego (*bios* = vida y *opis* = vista).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO II

DATOS PARA LA PRACTICA DE LOS METODOS DE LABORATORIO MAS INDISPENSABLES EN LA CLINICA

SANGRE. — Reserva alcalina.— Urea.— Nitrógeno extraproteico.— Creatinina.— Acido úrico.— Glucosa.— Colesterina.— Calcio.— Cloruros.— Bilirrubina.— (R. de VAN DEN BERGH) *.—Hemoglobina.—Indoxilo.—Reacción xantoproteica de* BECHER.*—Prueba de* KÜRTEN.*—Reacción de* TAKATA-ARA.*—Viscosidad.—Tiempo de coagulación.—Resistencia globular.—Velocidad de sedimentación.—Cuenta de glóbulos.—Alteraciones morfológicas de los hematíes. Fórmula leucocítica.—Examen parasitológico.—Investigaciones bacteriológicas.*

Reserva alcalina.—Método de VAN SLYKE.—Se funda en saturar el plasma de ácido carbónico a la tensión alveolar, con la cual el álcali disponible pasa a bicarbonato sódico. Ulteriormente, por adición de ácido sulfúrico, se mide este bicarbonato por el ácido carbónico desprendido. La cifra de reserva alcalina nos expresa el tanto por ciento, en volumen, del ácido carbónico que ha sido capaz de fijar el plasma para la formación del bicarbonato con el álcali libre.

El plasma se obtiene extrayendo sangre venosa, *sin comprimir el brazo* para la búsqueda de la vena. La sangre se mezcla con oxalato potásico (0,05 gramos de oxalato por 10 de sangre). Se centrifuga hasta conseguir el plasma transparente. Para saturarle de ácido carbónico a la tensión alveolar, se depositan 3 c. c. en un embudo de llave E (fig. 49), que va unido por un tubo de goma a un frasco que contiene granalla de vidrio. Por la abertura *O* se sopla con lentitud diez o doce veces, mientras el tapón *d* del embudo de llave se mantiene entreabierto. Después de cada espiración, se cierra el tapón hasta que se inicia la siguiente. Entonces, se cierra el tapón *d* y la llave *a*, y separando el embudo del tubo de goma, se le imprimen a aquél movimientos en todos sentidos para que el plasma se sature de ácido carbónico. Conviene dejar en reposo el aparato unos segundos e insistir otra vez en todas estas operaciones.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Es necesario comprobar, previamente, la buena marcha del aparato de VAN SLYKE (fig. 50) para asegurarse de que las llaves ajustan perfectamente, debiendo estar cuidadosamente embadurnadas con vaselina pura. Una vez lleno el aparato de mercurio hasta un poco por encima de las perforaciones de la llave E y después de cerrada ésta, se abre la llave F (en la posición S) y se hace descender el depósito H, unido al aparato por un tubo de goma de gruesas paredes. El descenso se hará con lentitud, y cuando el mercurio ha descendido en el aparato por debajo de la llave F, se eleva con precaución el depósito H, con lo que el mercurio ascenderá, y al llegar a la llave E, producirá un sonido metálico seco, signo de que el aparato no contiene burbujas de aire.

Para la determinación se hace descender el depósito H, mante-

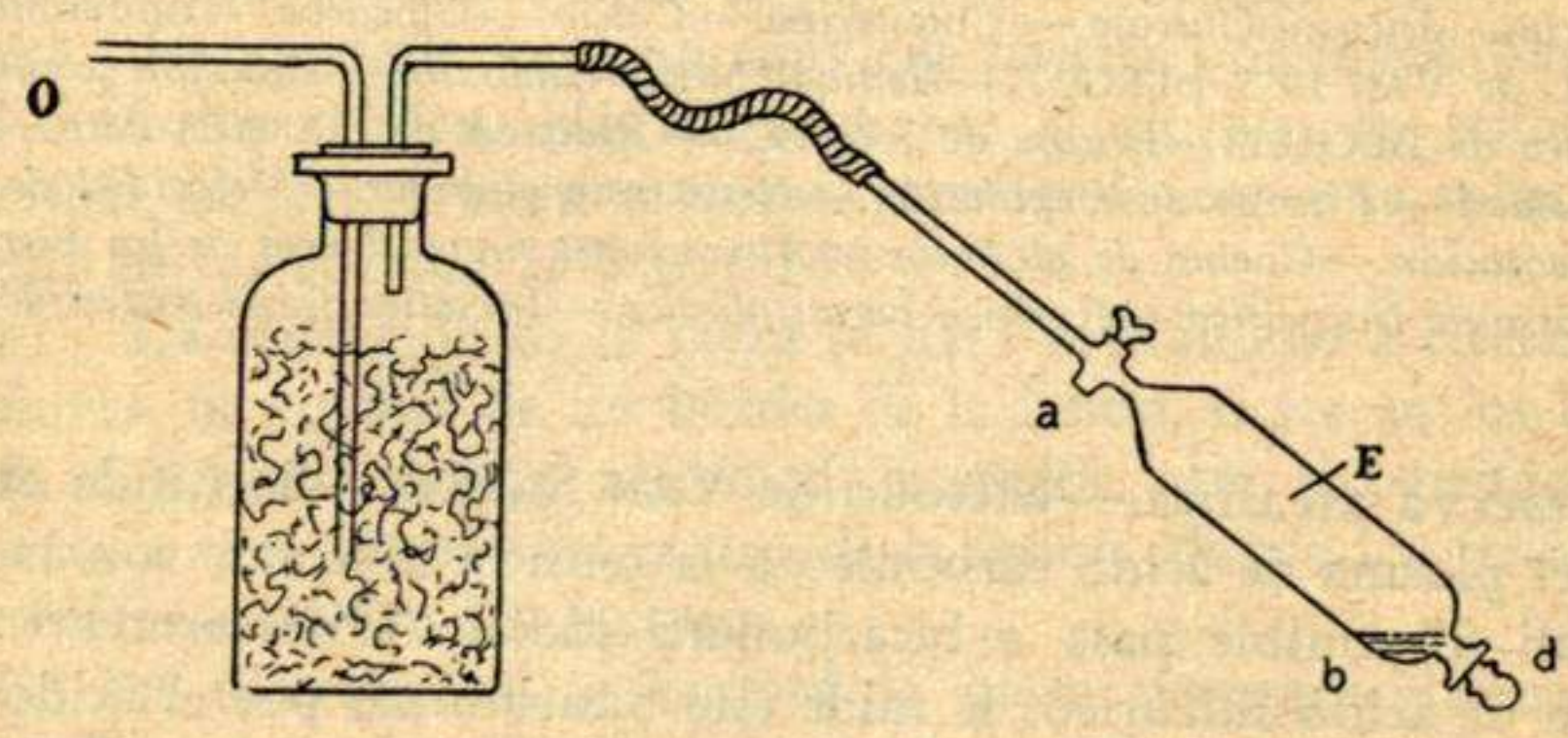


FIG. 49.

niéndole colgado del soporte *ad hoc* (posición II). En el depósito *a* se vierten II gotas de amoníaco al 1 por 100 (1) y con una pipeta; bajo esta solución se deposita 1 c. c. de plasma saturado de ácido carbónico. Se abre con sumo cuidado la llave E, para que el plasma penetre en el aparato sin que pase la solución de amoníaco. Se agrega 1 c. c. de agua destilada al depósito *a* y se hace pasar con idénticas precauciones, evitando, naturalmente, que penetre aire. A continuación se vierte 1 c. c. de ácido sulfúrico al 10 por 100 en *a* y se le hace pasar, igualmente, al interior del gasómetro. Entonces se desciende el depósito H hasta que el mercurio llegue al trazo 50, estando la llave F en la posición S; se cierra la llave F y se agita el aparato para que la pequeña masa líquida, en unión de un poco de mer-

(1) Para obtener el NH_3 libre de ácido carbónico, se le trata con una solución saturada de barita. Se filtra y se separa el exceso de bario por el sulfato amónico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

curio contenidos en el gasómetro, se mezclen bien, invirtiéndose diez a doce veces. Se vuelve a colocar el aparato en su soporte y entonces se abre la llave inferior en la posición S, procurando, por el descenso de H, que el mercurio y la mayor cantidad posible de líquido (sin que penetre gas) desciendan por la rama *e*; entonces se girará la llave F (posición S′) para comunicar con la rama *f*, con lo

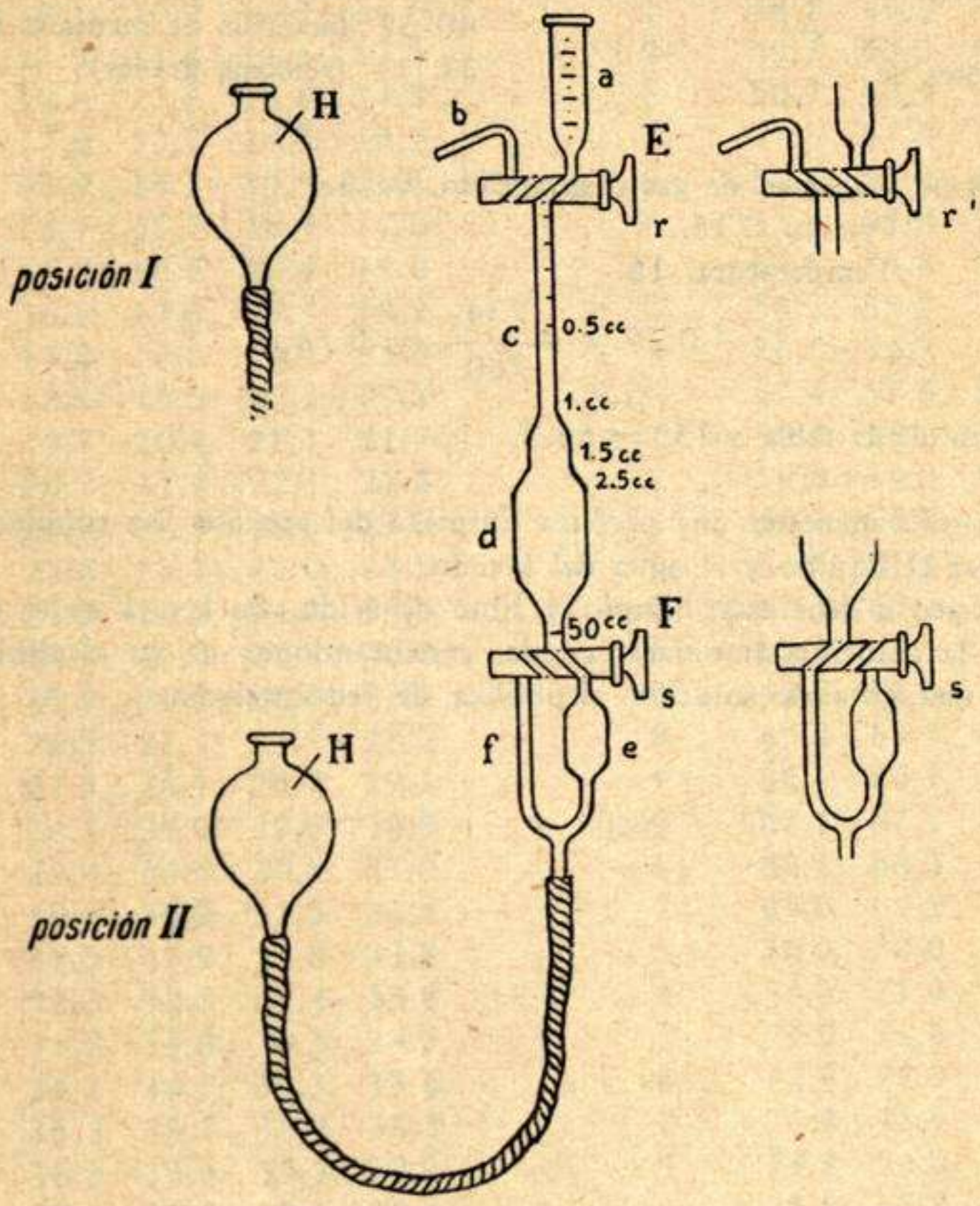


FIG. 50.

que el mercurio, elevando convenientemente H, ascenderá por dicha rama y penetrará en el gasómetro. Se igualan los niveles del mercurio del depósito H y del gasómetro; se hace la lectura del gas carbónico producido (V) y se lee la presión atmosférica en el momento de la experiencia. Se multiplica el volumen V de ácido carbónico obtenido por el cociente de dividir la presión barométrica del momento de la experiencia por 760, y con este dato y la temperatura obtendremos en la tabla de VAN SLYKE y CULLEN el volumen de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ácido carbónico que pueden absorber 100 c. c. de plasma al estado del bicarbonato combinado a 20° (sin tener en cuenta la temperatura a que se realizó la saturación).

Cifras normales. Adultos	53-57	(reposo).
—	60-65	(ayunas).
Niños	46-63	
Cifras patológicas	53-40	(acidosis ligera).
—	40-31	(acidosis de mediana intensidad).
Cifras menores de	31	(acidosis graves).

EJEMPLO: Volumen de gas desprendido, 0,79.
Presión, 734.
Temperatura, 16.

$$0{,}79 \times \frac{734}{760} = 0{,}76.$$

Cifra que da la tabla a 15° = 63.2.

NOTAS.—Es menester una perfecta limpieza del aparato. La tubuladura *b* sirve para expulsar el líquido y el agua del lavado.

El depósito *a* debe estar limpio y libre de ácido. Se lavará antes de la experiencia con la solución amoniacal citada, cerciorándonos de su alcalinidad por la adición de una gota de solución alcohólica de fenolptaleína.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

APARATO DE VAN SLYKE.—*Tabla para el cálculo del* CO_2.

Volumen de gas observado $V \times \frac{B}{760}$	C. c. de CO_2 en combinación química con 100 c. c. de plasma			
	15°	20°	25°	30°
0,20	9,1	9,9	10,7	11,8
1	10,1	10,9	11,7	12,6
2	11,0	11,8	12,6	13,5
3	12,0	12,8	13,6	14,3
4	13,0	13,7	14,5	15,2
5	13,9	14,7	15,5	16,1
6	14,9	15,7	16,4	17,0
7	15,9	16,6	17,4	18,0
8	16,8	17,6	18,3	18,9
9	17,8	18,5	19,2	19,8
0,30	18,8	19,5	20,2	20,8
1	19,7	20,4	21,1	21,7
2	20,7	21,4	22,1	22,6
3	21,7	22,3	23,0	23,5
4	22,6	23,3	24,0	24,5
5	23,6	24,2	24,9	25,4
6	24,6	25,2	25,8	26,3
7	25,5	26,2	26,8	27,3
8	26,5	27,1	27,7	28,2
9	27,5	28,1	28,7	29,1
0,40	28,4	29,0	29,6	30,0
1	29,4	30,0	30,5	31,0
2	30,3	30,9	31,5	31,9
3	31,3	31,9	32,8	32,8
4	32,3	32,8	33,4	33,8
5	33,2	33,8	34,3	34,7
6	34,2	34,7	35,3	35,6
7	35,2	35,7	36,2	36,5
8	36,1	36,6	37,2	37,4
9	37,1	37,6	38,1	38,4
0,50	38,1	38,5	39,0	39,3
1	39,1	39,5	40,0	40,3
2	40,0	40,4	40,9	41,2
3	41,0	41,4	41,9	42,1
4	42,0	42,4	42,8	43,0
5	42,9	43,3	43,8	43,9
6	43,9	44,3	44,7	44,9
7	44,9	45,3	45,7	45,8
8	45,8	46,2	46,6	46,7
9	46,8	47,1	47,5	47,6
0,60	47,7	48,1	48,5	48,6

Volumen de gas observado $V \times \frac{B}{760}$	C. c. de CO_2 en combinación química con 100 c. c. de plasma			
	15°	20°	25°	30°
0,60	47,7	48,1	48,5	48,6
1	48,7	49,0	49,4	49,5
2	49,7	50,0	50,4	50,4
3	50,7	50,9	51,3	51,4
4	51,6	51,9	52,2	52,3
5	52,6	52,8	53,2	53,2
6	53,6	53,8	54,1	54,1
7	54,5	54,8	55,1	55,1
8	55,5	55,7	56,0	56,0
9	56,5	56,7	57,0	56,9
0,70	57,4	57,6	57,9	57,9
1	58,4	58,6	58,9	58,8
2	59,4	59,5	59,8	59,7
3	60,3	60,5	60,7	60,6
4	61,3	61,4	61,7	61,6
5	62,3	62,4	62,6	62,5
6	63,2	63,3	63,5	63,4
7	64,2	64,3	64,6	64,3
8	65,2	65,3	65,5	65,0
9	66,1	66,2	66,4	66,2
0,80	67,1	67,2	67,3	67,1
1	68,1	68,3	68,3	68,0
2	69,0	69,1	69,2	69,0
3	70,0	70,0	70,2	69,9
4	71,0	71,0	71,1	70,8
5	71,9	71,9	72,1	71,8
6	72,9	72,9	73,0	72,7
7	73,9	73,9	74,0	73,6
8	74,8	74,8	74,9	74,5
9	75,8	75,8	75,8	75,4
0,90	76,7	76,7	76,8	76,4
1	77,8	77,7	77,7	77,3
2	78,7	78,6	78,7	78,2
3	79,7	79,7	79,6	79,2
4	80,7	80,5	80,6	80,1
5	81,6	81,5	81,5	81,0
6	82,6	82,5	82,4	82,0
7	83,6	83,4	83,4	82,9
8	84,5	84,5	84,3	83,8
9	85,5	85,3	85,2	84,8
1,0	86,5	86,2	86,2	85,7

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Urea.—Es muy útil para este objeto el microureómetro de AMBARD-SCHMID. Se compone de un aparato para el desprendimiento del nitrógeno y de un tubo graduado para medirlo. En la parte B del primero (véase la fig. 51) se colocan bolas de vidrio, en cantidad para que el espacio subyacente a la llave sea de 6 a 6,5 c. c. Las bolas reposan en la bolsita de caucho *b*, que se adapta, por elasticidad, a la abertura inferior del aparato.

La sangre, hecha incoagulable por el oxalato, o el suero, se mez-

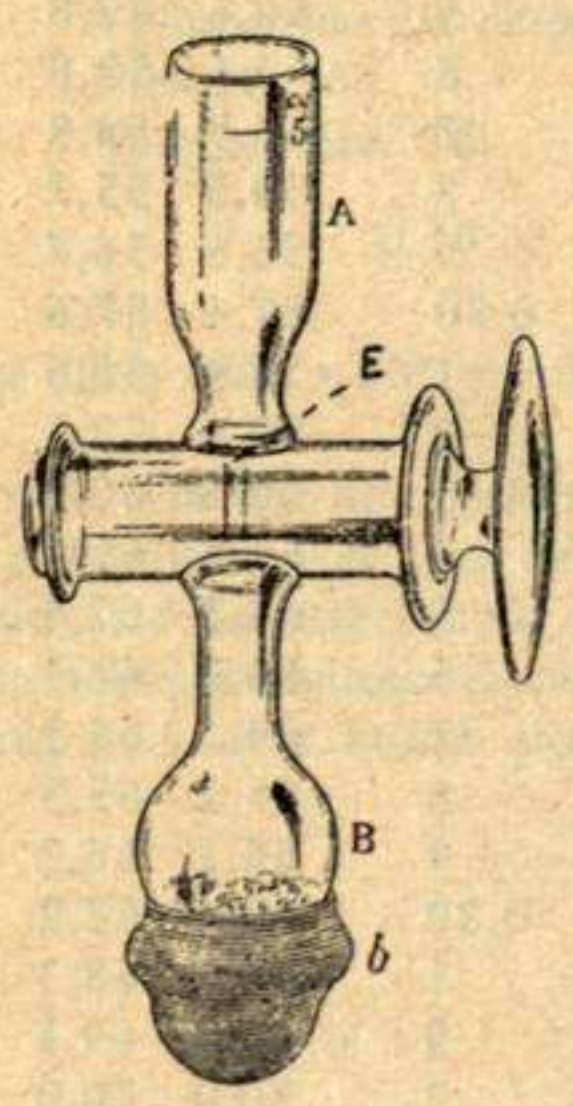


FIG. 51.

Microureómetro de AMBARD (gasógeno).

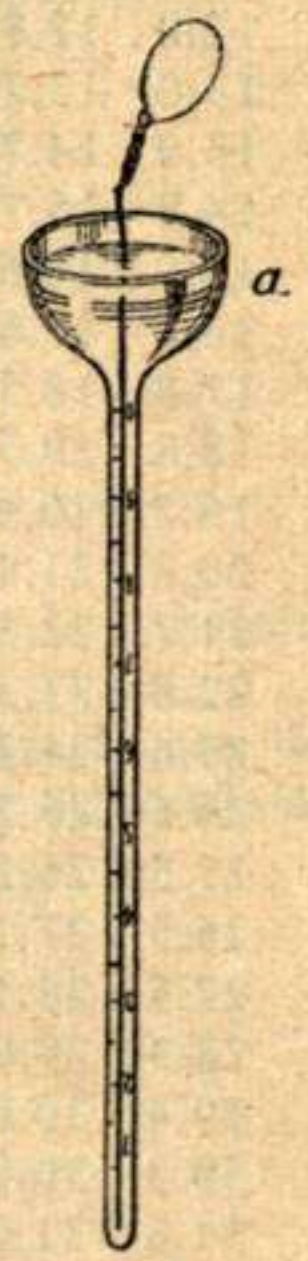


FIG. 52.

Microureómetro de AMBARD (campana para recoger y medir el N).

clan, a partes iguales, con ácido tricloroacético al 20 por 100. Del filtrado se miden 4 c. c., que se depositan en la parte A del aparato. Abierta la llave, por presiones suaves sobre la bolsa *b*, pasa todo el líquido a B. Se echan unas gotas de agua en A y se hacen pasar también. Se agregan II gotas de solución alcohólica de fenolftaleína y las gotas de lejía de sosa de 36° B. que sean necesarias para obtener coloración roja del líquido contenido en B. Se cierra la llave y se agita el aparato durante dos minutos, dejándole después en reposo durante cinco o diez minutos. Entonces se abre la llave y se com-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

prime la bolsita *b* para que el líquido alcance el extremo superior E de la luz tallada en la llave de paso, que se cierra en este momento. Es un tiempo delicado de la operación, porque requiere que no queden burbujas de aire en B ni se expulse el líquido hacia A. Se vierte en A 1,25 de hipobromito y se hace pasar a B, a excepción de unas gotas que quedarán en A. Se cierra la llave de nuevo. Este es otro momento delicado de la operación. Se agita el aparato durante cinco minutos y se deja después en reposo, verticalmente, durante otros cinco minutos. El gas se acumula en la parte superior de B. El tubo graduado *a* (fig. 52) se llena de agua y se invierte dentro de un baño,

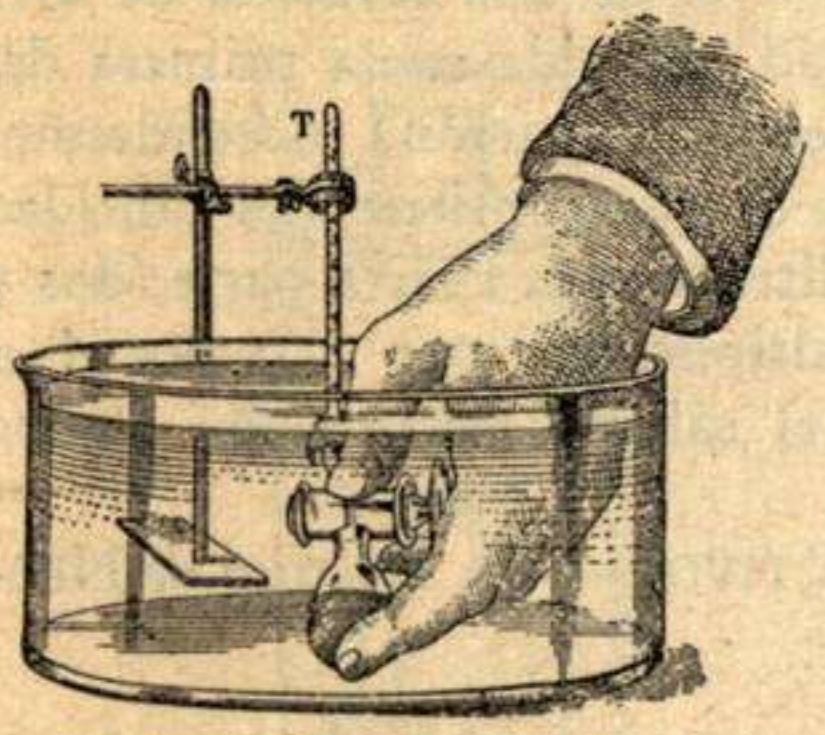


FIG. 53.

Microureómetro de AMBARD.—Abocamiento del gasógeno a la campana gasométrica.

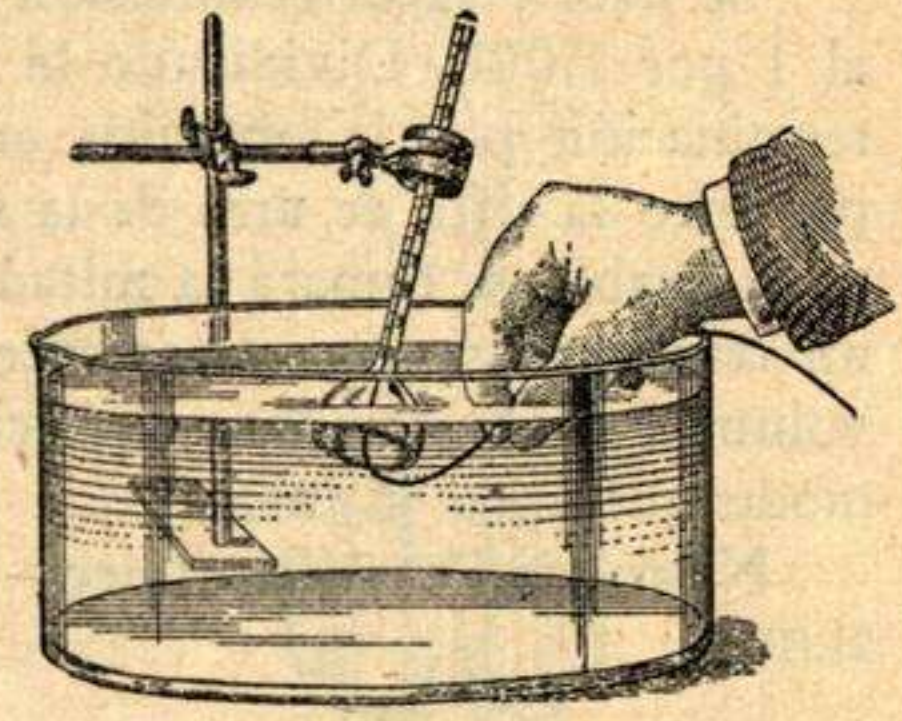


FIG. 54.

Microureómetro de AMBARD.—Maniobra para hacer ascender en la campana la burbuja de N.

adaptándole a un soporte (fig. 53). Se sumerge el aparato también en el agua, y sin que haya burbuja alguna de aire en la campanita del tubo *a* ni en el depósito A y trabajando con las manos dentro del agua, se aboca la abertura del receptáculo A a la campana; se abre la llave de paso y por presiones suaves se expulsa el nitrógeno que queda en la campana. Hay que hacer ascender el gas a la parte superior del tubo y para esto nos serviremos de un alambrito de cobre, que por movimientos suaves de ascenso y de descenso nos resolverá el problema (fig. 54). Cuando todo el gas está en la parte superior del tubo, se saca éste del baño y se lee el volumen de nitrógeno.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se debe rectificar la cifra correspondiente al oxígeno y al amoníaco, restando del volumen obtenido las siguientes cantidades:

Volumen obtenido	Volumen a restar
0,20	0,010
0,30	0,015
0,40	0,010
0,50	0,005
0,60	Nada.
0,70	Nada.

Se hace otra determinación con 2 c. c. de una solución de urea al 1 por 1.000. Dividiendo la cantidad obtenida en la primera determinación por la obtenida en la segunda (patrón) obtendremos por litro la cifra de urea de la sangre. Si ésta contiene una cantidad considerable, se tomará la mitad del filtrado o la cuarta parte (dos y un centímetros, respectivamente), multiplicando por 2 o por 4 el volumen de la campana y haciendo el cálculo restante del mismo modo que antes dijimos.

Nitrógeno extraproteico.—REACTIVOS.—1.º *Ractivo de* NESSLER:

Yoduro mercúrico	2	gramos.
Idem potásico	1,5	»
Sosa (1) al 10 por 100, exenta de carbonato	50	c. c.
Agua destilada	20	»

Disuélvanse los dos yoduros en 2 c. c. de H_2O en un morterito de cristal; después se diluye hasta 10 c. c., se filtra, se lava el filtro y se completa hasta 20 c. c. con H_2O destilada. A esta solución se le añaden 50 c. c. de sosa al 10 por 100.

2.º *Solución cuprosulfúrica*:

Acido sulfúrico de 66 Bº	100	c. c.
Solución de sulfato de cobre al 1 por 200	100	»

3.º *Solución de ácido tricloroacético al 20 por 100.*

4.º *Solución patrón de sulfato amónico.*

Se disuelven 4,716 gramos de sulfato amónico puro y desecado en un litro de ácido sulfúrico N/5. Se opera con esta solución patrón diluyéndola al 10 por 1.000.

(1) Merck.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

TÉCNICA DE LA OPERACIÓN.—La sangre o el suero se mezclan con un volumen igual de ácido tricloroacético al 20 por 100. Se agita y del filtrado se miden 2 c. c. (1), que se depositan en un tubo de vidrio Jena de 18 × 18 (aproximadamente). Se agregan 1 c. c. de la solución cuprosulfúrica y una perlita de vidrio. Se calienta el tubo fuertemente con la llama de un micro-Bunsen, colocando un pequeño embudo en la boca, hasta obtención de una coloración ligeramente azulada. Durante el calentamiento el tubo se mantiene in-

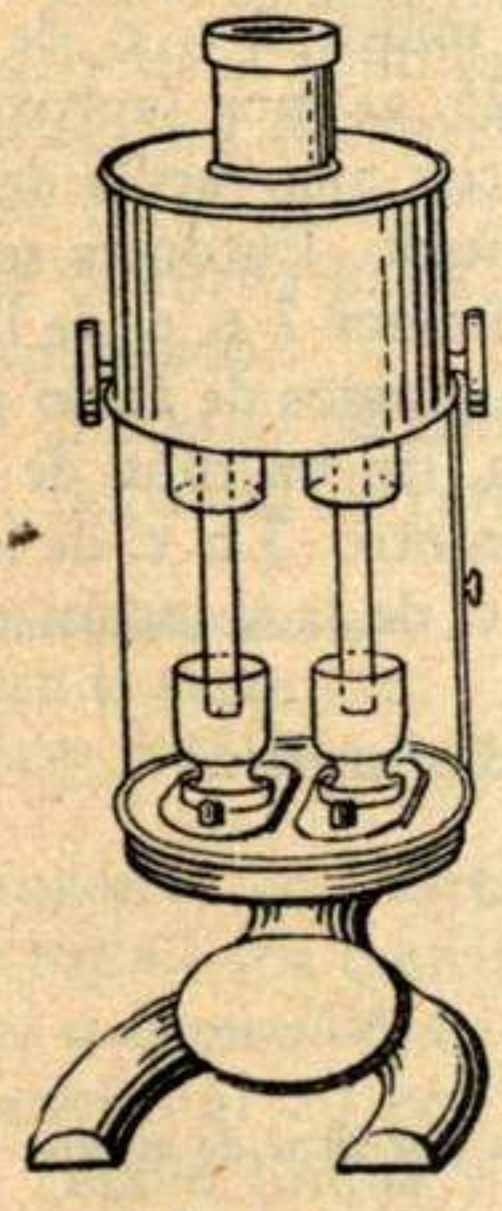


FIG. 55.
Colorímetro de LEITZ.

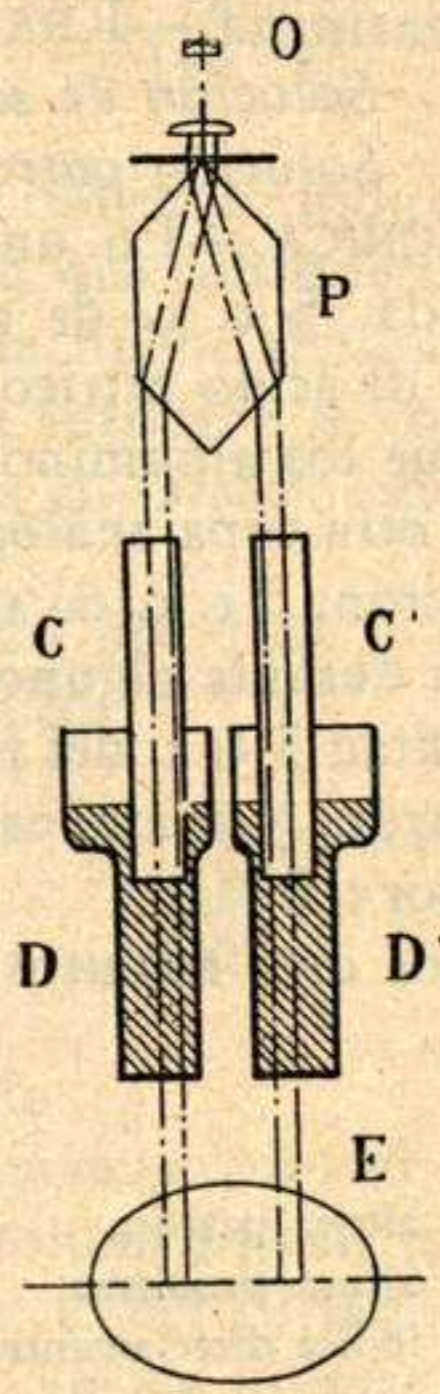


FIG. 56.
Esquema óptimo del colorímetro de LEITZ.

clinado (45°) mediante una pinza unida a un soporte. Se deja enfriar, y entonces el contenido del tubo se vierte, por un embudo, en una probeta pequeña, lavando varias veces el tubo y enrasando a 10 c. c. De este volumen se mide 1 c. c., que se coloca en un tubo de ensayo, añadiendo 7 c. c. de H_2O y 2 c. c. de R. NESSLER. En otro tubo se miden 2,5 c. c. de la solución patrón diluída, 0,1 c. c. de solución cuprosulfúrica, 5,5 c. c. de H_2O y 2 c. c. de R. NESSLER.

(1) Cuando se dispone de poca cantidad, se opera con la mitad. El resultado se multiplica por dos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Estos dos tubos se mantienen en estas condiciones cinco minutos y después se efectúan las lecturas en el colorímetro (1).

$$X = \frac{H \times 25}{H'}$$

H = altura patrón.
H' = altura problema.
X = expresa directamente en centigramos la cantidad de nitrógeno por 1.000.

Creatinina.—REACTIVOS.—1.º *Acido pícrico.*
2.º *Solución de sosa al 10 por 100.*
3.º *Solución patrón de creatinina con 0,015 gramos por 100.*
TÉCNICA.—En una copa de cristal se miden 2 c. c. de sangre oxalatada, 5 c. c. de agua destilada y 0,25 gramos (aproximadamente) de ácido pícrico. Se agita la mezcla con una varilla de vidrio hasta que los albuminoides se hayan precipitado. Entonces se filtra.

En otra copa análoga a la anterior mediremos 2 c. c. de la solución patrón, 5 c. c. de agua destilada y 0,25 gramos de ácido pícrico. Se agita durante algunos minutos y se filtra. En un tubo de ensayo se depositan 3 c. c. del filtrado de sangre y en otro, 3 c. c. de la solución patrón, y a ambos se agregan 0,15 c. c. de la solución de sosa al 10 por 100.

A los diez minutos se hace la lectura colorimétrica.

$$X = \frac{H = 0{,}015}{H'}$$

H = altura patrón.
H' = altura problema.
X = indica directamente la cantidad de creatinina por litro de sangre.

Acido úrico.—REACTIVOS.—1.º *Solución patrón de ácido úrico a 0,05 gramos por 1.000:*

Acido úrico	0,05	gramos.
Carbonato sódico anhidro.	0,25	»
Sulfato sódico	20,00	»
Agua destilada, c. s. p.	1.000	c. c.

El ácido úrico se deposita en un matraz ERLENMEYER de 150 c. c. de capacidad; el carbonato sódico se disuelve en 50 c. c. de agua destilada, hirviendo la mezcla durante cinco minutos y vertiéndola sobre el ácido úrico hasta su disolución. Una vez conse-

(1) Tipo Duboscq. Es muy empleado el modelo LEITZ.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

guida ésta se traslada la mezcla a un matraz aforado de un litro, lavando el matracito con agua destilada varias veces y reuniendo en el matraz aforado el agua de los lavados; se agrega, por último, el sulfato sódico, disuelto en 500 c. c. de agua destilada, completando con H_2O hasta hacer el volumen de 1.000 c. c.

2.º *Reactivo de* FOLIN:

Tungstato sódico (1).	10 gramos.
Acido fosfórico al 50 por 100 (d. 1,35)	8 c. c.
Agua destilada, c. s. p.	100 »

En 75 c. c. de agua destilada se disuelve el tungstato sódico, añadiendo después el ácido fosfórico. En el matraz que contiene la mezcla se coloca un refrigerante de reflujo y se mantiene el líquido en ebullición lenta durante cuatro horas; se deja enfriar y se completa con agua destilada hasta 100 c. c. Se conserva en frascos topacio de tapón esmerilado.

3.º *Solución de ácido tricloroacético al 20 por 100.*

4.º *Solución de carbonato y sulfito sódicos.*

Carbonato sódico.	20 gramos.
Sulfito sódico	15 »
Agua destilada, c. s. p.	100 c. c.

Se conserva en frascos de tapón esmerilado.

TÉCNICA.—Se centrifuga la sangre, y el suero, *exento de glóbulos rojos y hemoglobina,* se mezcla con un volumen igual de ácido tricloroacético al 20 por 100. Se colocan 2 c. c. del filtrado en un tubo de ensayo limpio y seco. En otro tubo, en las mismas condiciones, se colocan 1 c. c. de la solución patrón de ácido úrico y 1 c. c. de solución de ácido tricloroacético. A cada uno de los tubos se añaden 0,2 c. c. del reactivo fosfotúngstico y 2 c. c. de la solución de carbonato y sulfito sódicos. Se agita ligeramente, efectuando la lectura colorimétrica a los diez minutos, aproximadamente.

Aplicando la siguiente fórmula, el resultado indica la cantidad de ácido úrico por litro:

$$X = \frac{H \times 0{,}05}{H'}$$

A = altura patrón.
A' = altura problema.
X = cantidad de ácido úrico por litro.

(1) No debe contener molibdeno.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Glucosa.—La glucemia, según el procedimiento del ácido pícrico de BENEDICT, fundado en la formación de ácido picramínico por la acción de la glucosa en solución alcalina, resulta de fácil determinación. Actualmente, la Casa Zeiss construye un colorímetro (modelo CRECELIUS-SEIFERT), que simplifica la técnica extraordinariamente, permitiendo la dosificación con una décima de sangre. Se opera del siguiente modo: 0,1 de sangre, que se recoge por medio

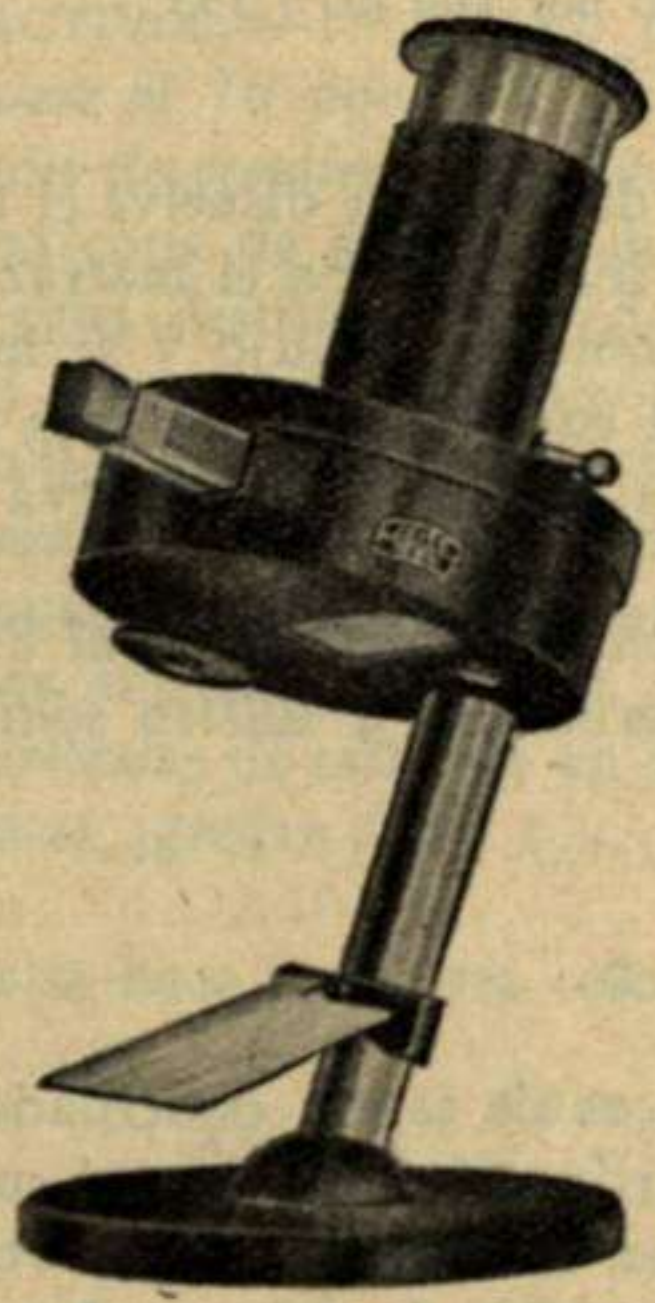


FIG. 57.

Colorímetro de CRECELIUS - SEIFERT para la determinación de la glucemia.

de una pipeta *ad hoc* de unas gotas de sangre obtenidas por punción dactilar o del lóbulo de la oreja, se incorpora a 1,9 de agua destilada, cuidando de aspirar y expeler el agua con la pipeta después de arrojada la sangre para arrastrar los restos del producto que quedan en aquélla. Después se agrega 1 c. c. de solución de ácido pícrico, purísimo, al 1,20 por 100 (1); se agita, y al cabo de unos minutos, se filtra por papel de CRECELIUS SEIFERT y el filtrado se mezcla con

(1) Esta solución, que se prepara disolviendo el ácido pícrico en agua caliente, hay que conservarla al abrigo de la luz (frasco negro) y renovarla con frecuencia.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

solución de sosa al 20 por 100, cuidadosamente preparada, en proporción de 10 a 1. Como se puede obtener 1,5 de filtrado, se agrega a esta cantidad 0,15 de solución de sosa. Esta mezcla se hace en un tubo largo y estrecho, y a ser posible, graduado. El tubo con la mezcla se lleva al baño de agua hirviente *durante cinco minutos exactamente,* sin dejarle en contacto con el fondo del baño. Al cabo de los cinco minutos, se saca el tubo y se enfría rápidamente al chorro de agua fría. Después se lleva la solución al tubito cuadrangular que acompaña al aparato y se hace la lectura con arreglo a la técnica colorimétrica corriente. El colorímetro de CRECELIUS SEIFERT no necesita solución patrón; lleva una cuña a seco, coloreada.

Al someter el filtrado a la acción del baño, puede perderse alguna cantidad de agua por evaporación. Utilizando tubos estrechos y largos, la evaporación es despreciable. Estando los tubos graduados, se aprecia el grado de la evaporación y puede subsanarse agregando agua. Si la sangre contiene acetona, basta con hervir el filtrado a llama directa durante un minuto, antes de agregar la sosa. En este caso es necesario agregar el agua evaporada. La lectura debe hacerse pronto; no debe mediar más de media hora entre el calentamiento y la lectura.

Fundándose en el mismo principio que este procedimiento, puede emplearse el siguiente, con un colorímetro tipo DUBOSQ.

Se recogen 3 c. c. de sangre por punción venosa y se mezclan bien con unos cinco centigramos de oxalato sódico en polvo. Se toman 2 c. c. de sangre y se vierten en 10 c. c. de agua destilada, agregando después unos 0,25 de ácido pícrico puro. Se agita durante diez minutos y se filtra. Del filtrado se recogen 3 c. c. y se depositan en un tubo estrecho graduado en centímetros cúbicos hasta 10 c. c. En otro tubo igual se colocan 3 c. c. de un filtrado procedente de haber operado con 2 c. c. de solución de glucosa al 1 por 1.000, exactamente igual que se procede con la sangre. A ambos tubos se agrega 1 c. c. de solución saturada de carbonato sódico y ambos se llevan al baño de agua hirviente durante diez o quince minutos. Después se sacan del baño, se enfrían y se les agrega agua destilada hasta un volumen de 5 c. c. Se llevan las dos soluciones a las cubetas del colorímetro y se hace la determinación colorimétrica, aplicando la fórmula correspondiente.

$$c = \frac{C \times H}{h}$$

en la que c representa la concentración de la solución problema; C, la concentración de la solución patrón (1×1.000); h, la altura

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de la solución problema, y *H*, la altura de la solución patrón.

Este procedimiento puede llevarse a cabo con resultados aproximados prescindiendo del colorímetro, agregando agua al tubo problema hasta igualar el color de ambos tubos, que han de estar graduados en décimas y que se pueden observar con un comparador análogo a los de los hemoglobinómetros corrientes, ateniéndose a esta fórmula:

$$c = \frac{C \times h}{H}$$

Un excelente procedimiento colorimétrico es el de FOLIN-WU, fundado en que la acción de la glucosa transforma las sales cúpricas en óxido cuproso, el cual se colorea en azul por el reactivo fosfomolíbdico. Se emplea como coagulante el tungstato de sosa.

Para hacer glucemia de enfermos alejados de los laboratorios es buena práctica la aconsejada por DENIS y ALDRICH, que consiste en adicionar una gota de formol comercial a cada 5 c. c. de sangre, de antemano mezclada con el agente anticoagulante que se emplee.

De los procedimientos volumétricos, el de HAGEDORN es de los más recomendables. CASARES LÓPEZ le ha modificado con arreglo a la siguiente técnica: Se mezcla la sangre a partes iguales con solución de ácido tricloroacético al 20 por 100. Se agita y se filtra. Dos décimas del filtrado se depositan en un tubo de ensayo que contenga 2 c. c. de una solución de ferricianuro (0,33 de ferricianuro y 3,3 de carbonato sódico cristalizado por 100). El tubo, en unión de otro con 2 c. c. de la solución de ferricianuro, se lleva al baño de agua hirviente, donde se mantienen ambos durante 15 minutos. Al término de este tiempo, se sacan y se dejan enfriar y después se les agregan 2 c. c. de solución iodurada (2,5 de ioduro potásico, 5 gramos de sulfato de cinc cristalizado, 25 gramos de cloruro sódico y 100 de agua) y 2 c. c. de solución acética (3 por 100 en volumen). El contenido de cada tubo se vierte en un matracito, enjuagando tres veces los tubos con 2 c. c. de agua destilada, cuyas aguas de lavado se incorporan al matraz correspondiente. Se añade a los matraces 0,5 centímetros cúbicos de engrudo de almidón (1 por 100 en solución saturada de cloruro sódico) y se valora el iodo libre con solución N/100 de tiosulfato (partiendo de la solución N/10, cuya dilución debe hacerse el mismo día de la determinación glucémica) mediante microbureta de 2 c. c. La diferencia entre la cantidad de solución de tiosulfato consumida para los dos matraces, dividida por 0,28, da en gramos la glucosa por litro.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Colesterina.—REACTIVOS.—1.º *Solución clorofórmica de colesterina al 0,06 por 100.*

2.º *Alcohol de 60º sodado al 1 por 200.*

3.º *Eter sulfúrico.*

4.º *Cloroformo.*

5.º *Anhídrido acético.*

6.º *Acido sulfúrico de 66º B.*

TÉCNICA.—Se depositan 2 c. c. de suero en el colesterímetro, y después alcohol sodado hasta el trazo 15 del aparato. Se mezcla y se añade éter hasta la señal 30. Se tapa e invierte varias veces. Se deja en reposo, separando la parte acuosa inferior; se añaden 20 c. c. de agua; se mezcla; se deja en reposo y se separa, también, abriendo la llave; se repite este lavado una vez más. Después de separada completamente el agua, se vierte el éter contenido en el aparato en una capsulita de porcelana; se lava el aparato con éter y se reune con el volumen anterior de éter. Se evapora el éter al baño-maría y el residuo graso se disuelve en 2 c. c. de cloroformo, llevando éste a una probeta de 5 c. c.; se lava la cápsula con más cloroformo y se reune con el contenido de la probeta hasta completar el volumen de 5 c. c. A la misma probeta se añaden 2 c. c. de anhídrido acético y tres gotas de ácido sulfúrico.

En otra probeta semejante, se miden 2 c. c. de la solución patrón de colesterina, añadiendo cloroformo hasta el enrase de 5 c. c.; 2 c. c. de anhidrido acético y tres gotas de ácido sulfúrico. Estas dos probetas se mantienen en la oscuridad durante veinte minutos y después se efectúan las lecturas en el colorímetro.

$$X = \frac{0{,}6 \times H}{H'}$$

H = altura patrón.
H' = altura problema.
X = cantidad de colesterina por litro.

Calcio (Método de GRIGAUT).—REACTIVOS.—1.º *Acido clorhídrico N/10.*

2.º *Cloruro amónico al 10 por 100.*

3.º *Oxalato amónico al 5 por 100.*

4.º *Agua amoniacal al 2 por 100.*

5.º *Acido sulfúrico normal.*

6.º *Permanganato potásico N/100.*

TÉCNICA.—Dos centímetros cúbicos de suero se desecan en una cápsula de platino a 100º y después se incineran. Las cenizas se di-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

suelven en 3 c. c. de ácido clorhídrico N/10. Esta solución se vierte en un tubo de centrífuga, lavando dos veces la cápsula con 1 c. c. cada vez de agua destilada y reuniendo estos líquidos con el contenido del tubo anterior; se añaden, entonces, 1 c. c. de la solución de cloruro amónico al 10 por 100 y 3 c. c. de la de oxalato amónico al 5 por 100. Se mezcla, se centrifuga y se decanta el líquido con pipeta de PASTEUR. Se lava el precipitado, dos veces seguidas, con 2 c. c., cada vez, de agua amoniacal al 2 por 100. Después de estos lavados y hecha la decantación, al precipitado se le añaden 2 c. c. de ácido sulfúrico normal; se agita con suavidad y se coloca el tubo en el baño maría a 80°. A esta temperatura se añade permanganato N/100 hasta coloración ligeramente rosada persistente.

El número de centímetros cúbicos de permanganato N/100 empleados se multiplica por 100 y el resultado indica, en miligramos, la cantidad de calcio por litro de suero.

Cloruros. — MACROMÉTODO. — REACTIVOS NECESARIOS.—

1.° *Solución de nitrato de plata N/50.*

2.° *Solución saturada de permanganato potásico.*

3.° *Solución de sulfocianuro potásico N/50.*

4.° *Solución saturada de alumbre férrico amoniacal.*

5.° *Acido nítrico puro.*

TÉCNICA.—En un matraz de ERLENMEYER se miden 2 c. c. de suero; sucesivamente se añaden 2 c. c. de nitrato argéntico N/50, 1,5 c. c. de solución saturada de permanganato potásico y 2 c. c. de ácido nítrico. Se calienta la mezcla hasta que desaparece por completo el color rojo del permanganato y el líquido sea claro e incoloro, debiendo prolongar la ebullición durante algunos minutos más. Se enfría el líquido y se completa a 20 c. c. con agua destilada. Se determina el exceso de plata con sulfocianuro potásico N/50, usando como indicador el alumbre de hierro amoniacal.

El número de centímetros cúbicos de nitrato de plata N/50 combinado con el cloro del suero sanguíneo, se multiplica por 1,17 y el producto indica directamente la cantidad de cloro expresado en cloruro sódico por litro de suero.

MICROMÉTODO.—El método de BANG es fácil y exacto.

Se toma 0,1 de sangre (con una pipeta fina de exactitud suficiente) y se deja absorber por una hojita, rectangular, de papel de filtro, como las empleadas para la glucemia, que conviene mantenerla por un ángulo mediante unas pinzas. Se deposita el papel en un tubo de 17 a 18 milímetros de diámetro y 5 centímetros de altura. Se agregan 8 c. c. de alcohol de 92 por 100. Se debe lavar la

Instituto San Isidro de Madrid 2009

pipeta en este alcohol para purgarla de los restos del suero. Se deja el papel en el alcohol durante cinco horas; entonces se inclina el tubo y con unas pinzas se saca el papel, arrojando sobre él 2 a 3 c. c. de alcohol de 92 por 100 para arrastrar los restos de cloruro. Se agregan 0,02 de solución de cromato potásico al 7 por 100 y con la microbureta o por medio de una pipeta de 1 c. c., dividida en 100 partes, se agrega la solución de nitrato de plata centinormal hasta coloración ligeramente morena, agitando con una varillita. Se debe hacer un ensayo en blanco, con papel, sin suero, y la cantidad que dé este ensayo (por lo general, 0,03 a 0,05) de nitrato, restarla de la primera. La cifra obtenida se multiplica por 0,585 y se obtiene, en miligramos, la cantidad de cloruro sódico contenida en 0,1 de sangre, y multiplicándola por 10.000, se obtendrá la cantidad por litro.

Bilirrubina (R. DE VAN DEN BERGH) (1).—El estudio de la bilirrubinemia se hace por la diazorreacción, que produce un color rojo en medio ácido, comparándola, no con soluciones de bilirrubina, que es producto de cara adquisición, sino con el sulfocianato de hierro en solución etérea.

Se practica por dos procedimientos, llamados *reacción directa* y *reacción indirecta.*

REACCIÓN INDIRECTA.—(Modificada por NEUBAUER.)

Reactivos: a) *Solución de alumbre férrico amoniacal.*—En 50 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico concentrado se disuelven 0,1508 gramos del alumbre y se completa con agua hasta 100 c. c. *Esta solución madre se conserva durante largo tiempo.* De ella se toman 10 c. c., se incorporan a 25 c. c. de ácido clorhídrico concentrado y se completa con agua destilada hasta 250 c. c. *Estas soluciones es preciso hacerlas con el mayor escrúpulo.* La segunda dura varios meses. b) *Solución de sulfocianato amónico al 10 por 100.*—No exige su preparación tanto cuidado como la anterior. c) *Alcohol de 96 por 100.*—Está destinado a desalbuminizar el suero, pues no pueden emplearse los desalbuminizantes corrientes porque absorben la bilis. d) *Solución diazoica número 1.*—Se disuelven 0,1 gramos de ácido sulfanílico y 1,5 c. c. de ácido clorhídrico concentrado en un poco de agua, calentando al baño maría. *Después de disuelto el ácido sulfanílico* se completa con agua hasta 100 c. c. e) *Solución*

---

(1) El suero normal contiene, además, pigmentos amarillos (lipocromos y luteína, carotina y xantofila, de origen alimenticio vegetal), cuyo incremento, por exceso de ingestión de los alimentos correspondientes, puede producir pigmentaciones que induzcan a error (carotinemia).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

diazoica número 2.—Se disuelven 0,75 gramos de nitrito sódico puro en 100 c. c. de agua destilada. Para obtener el diazorreactivo propiamente dicho, se mezclan 10 c. c. de la solución *d* y 0,3 de la *e con toda exactitud;* un exceso de la segunda, modifica el color. La mezcla debe hacerse con poca antelación a su uso, pues se altera en pocas horas.

PRÁCTICA DE LA DOSIFICACIÓN.—Se opera con suero procedente de sangre recogida en ayunas. Se mide 1 c. c. de suero y se deposita en un tubito de 3 a 4 c. c. de capacidad. Se le agregan 2 c. c. de alcohol de 96 por 100. Se agita y después se centrifuga. Puede usarse la filtración, pero es más recomendable centrifugar. Se decanta el alcohol en otro tubo y se tapa. Se mide 1 c. c. de dicha solución alcohólica, que contiene, por tanto, 1/3 de suero sin albúminas y 2/3 de alcohol. Se agregan 0,5 de alcohol de 96 por 100 y 0,25 del diazorreactivo. Se agita. Al cabo de un minuto se lleva al colorímetro.

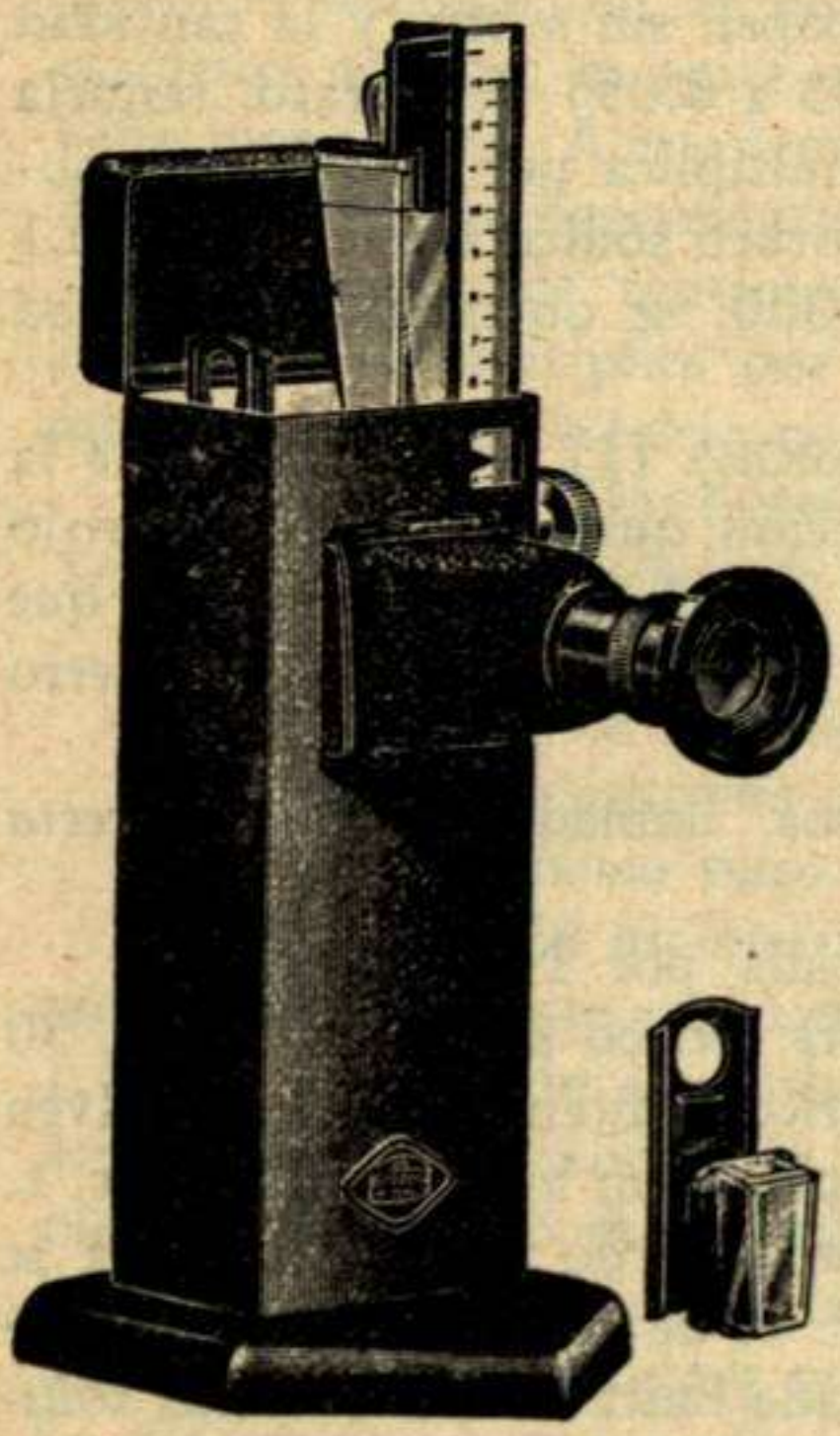


FIG. 58.
Colorímetro de AUTENRIETH.

Poco antes de estas manipulaciones se habrá preparado la solución comparadora. Para ello se *miden exactamente* 4 c. c. de solución diluída de alumbre y 4 c. c. de solución de sulfocianato, mezclándolas en un embudo o ampolla de separación de 50 c. c. de capacidad. Se agregan 16 c. c. de éter, *medidos con exactitud* por medio de una pipeta de fina abertura inferior. Se tapa el embudo y se agita, cuidando de que la presión del éter no proyecte el tapón. El éter se colorea de un bello color de vino rojo. La agitación se prolongará hasta que todo el color haya pasado al éter. Después se invierte el embudo y se abre la llave inferior. El vapor expulsa un poco de éter y la presión se nivela con la del exterior. A continuación se coloca el embudo en su posición, se abre la llave y se quita el tapón, dejando fluir la solución acuosa hasta eliminarla por completo. El éter se traslada al colorímetro, cuidando de evitar la evapo-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ración. *Esta solución etérea coloreada corresponde a 0,5 miligramos de bilirrubina por 100.* La cubeta (cuña del colorímetro de AUTENRIETH) ha de estar perfectamente seca, lavándola con alcohol y después con éter.

CÁLCULO.—Si se emplea el colorímetro de AUTENRIETH, cuando la graduación de la escala del colorímetro es tal que el 0 corresponde a la parte estrecha y el 100 a la parte ancha de la cuña, se puede hacer la lectura directamente, y si la igualdad se alcanza con el valor 50, la solución problema contiene el 50 por 100 de una solución de 0,5 miligramos por 100; por tanto, $\frac{50 \times 0,5}{100}$, y multiplicando la cifra obtenida (0,25 miligramos) por 10 y por 5, se obtiene 12,5 miligramos por litro.

La multiplicación por 5 obedece a que la mezcla problema lleva un c. c. de filtrado alcohólico de suero, 0,5 de alcohol y 0,25 de diazorreactivo; total, 1,75; cuyo volumen corresponde, en rigor, a 0,33 de suero, o sea la quinta parte (son 1,65, pero la mezcla de la solución acuosa y alcohólica sufre una pequeña contracción).

Por consiguiente, se evita todo cálculo dividiendo la cifra del colorímetro por 40 y multiplicándola por 10 para referirla al litro.

Utilizando el ejemplo anterior tendremos:
$50 : 40 = 1,25 \times 10 = 12,5$ miligramos por 1.000. Cuando en vez de la escala moderna se emplea la antigua en el colorímetro de AUTENRIETH, la diferencia entre el valor de la escala y 100 se divide por 40, y la cifra obtenida se multiplica por 10. Ejemplo: 70°; $100 - 70 = 30 : 40 = 0,75$ miligramos; multiplicando por 10, se obtiene 7,5 miligramos por litro.

Cuando la intensidad del color es tan grande que no se presta a la comparación con la solución patrón, se diluye el suero con solución salina al 8,5 por 1.000, a partes iguales, al tercio o al quinto, procediendo ulteriormente como de ordinario y haciendo, desde luego, la rectificación oportuna en los cálculos.

REACCIÓN DIRECTA.—Se practica sin desalbuminizar el suero. No se produce la coloración tan bella como en el procedimiento indirecto. Cuando aparece dentro de los primeros treinta segundos de la adición del reactivo, se llama *reacción inmediata,* y cuando aparece después de este plazo, *reacción retardada.* Es una prueba cualitativa en la que se ha pretendido basar diferencias diagnósticas importantes.

En un tubito se depositan 0,5 de suero, 1,65 de solución salina y después de agitar, 0,35 del diazorreactivo. Se mezcla con cuidado y se observa el tiempo que tarda en aparecer la coloración.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Esta reacción directa no se puede practicar con los sueros coloreados por hemoglobina, y en estos sueros, aun la misma reacción indirecta solamente puede hacerse cuando la hemolisis no ha sido muy intensa.

Si el reactivo contiene demasiado ácido clorhídrico, aparece una coloración azul, debiendo prepararse otro reactivo con menos cantidad de dicho ácido. También puede subsanarse el defecto del reactivo añadiendo a la reacción indirecta un poco de solución alcohólica amoniacal (una parte de amoníaco y dos de alcohol de 96 por 100)

La explicación de la reacción inmediata y retardada no es satisfactoria. Se ha pensado en la existencia de dos clases de bilirrubina Parece ser que la bilirrubina que origina la reacción retardada está adsorbida por la seroglobulina, dependiendo todo del cociente albúmina-globulina, que se modificaría en los procesos del parénquima hepático. En el sujeto normal, la bilirrubina está adsorbida por la globulina; es decir, que normalmente la reacción es retardada, surgiendo la reacción inmediata cuando el estado de dispersión imperfecta de la seroglobulina no permite la adsorción de la bilirrubina. HYASI, de Tokio (1929), lo relacionó con las proporciones de estroma eritrocítico y bilirrubina: cuando el primero predominara, la reacción sería difásica, acelerada o retardada, y si predominara la bilirrubina sobre el estroma, acelerada.

Es de advertir que algunos autores designan con el calificativo de directa a la reacción inmediata, y con el de indirecta a la retardada.

Hemoglobina.—Recomendamos para su determinación el hemoglobinómetro de SAHLI, construído por la Casa Leitz. Consta de un tubito graduado, separable del aparato, y de dos columnas macizas coloreadas, fijas, entre las que se coloca aquél con la dilución de sangre para hacer la comparación. Con la pipeta que acompaña al aparato, se toman, de I gota de sangre obtenida por punción dactilar, 20 milímetros cúbicos, y después de limpiar la extremidad de la pipeta se vierten en el tubito graduado, en el que, previamente, se coloca ácido clorhídrico decinormal hasta la señal 10. Se mezclan bien la sangre y el ácido, y al cabo de un minuto se agrega, gota a gota, agua destilada, mezclando con una varilla de vidrio, hasta igualar el color con el de los cilindros. Conviene tapar el tubo con la mano por la parte libre de la dilución para que la luz no dificulte la observación. Se hace la lectura en el grado de enrase.

El tubito tiene una escala en rojo, que indica la hemoglobina en gramos por ciento (cifra normal: 13,8), y una escala en negro, que

Instituto San Isidro de Madrid 2009

acusa el tanto por ciento (cifras normales: 100 por 100 en el hombre y 90 por 100 en la mujer).

Indoxilo.—Se dosifica, en la sangre, empleando la reacción de JOLLES, que consiste en agregar al filtrado tricloroacético (puede emplearse sangre total, plasma o suero), solución alcohólica de timol y solución de percloruro de hierro en ácido clorhídrico, produciéndose un color violéta que tiñe al cloroformo, cuando éste se agita mezclado con la combinación anterior.

PRUEBA CUALITATIVA.—De sangre hecha incoagulable por medio de oxalato, citrato o cloruro, o de sangre reciente, e incluso de suero o de plasma, se toma una parte y se mezcla con su volumen de ácido tricloroacético al 20 por 100. Se agita y filtra. Del filtrado se toman 3 c. c. y se colocan en un tubo de ensayo y se agregan 3 c. c. de agua destilada, VII gotas de una solución alcohólica de timol al 5 por 100 en alcohol de 95°. Se agita y agregan, después, 6 c. c. de solución al 5 por 100 de percloruro de hierro (Fe^2Cl^6) en ácido clorhídrico concentrado ($D = 1,17$). Se obtura el tubo con un tapón; se invierte algunas veces y se deja en reposo durante dos horas (1).

Entonces se agregan 2 c. c. de cloroformo, se tapa el tubo y se invierte varias veces. Si el cloroformo no se colorea o lo hace debilísimamente, deduciremos que no hay hiperindicanemia *(reacción negativa)*, existiendo esta hiperindicanemia cuando aparece una coloración rosa violada más o menos intensa *(reacción positiva)*.

En la uremia se aprecia la mayor intensidad de color, sobre todo cuando hay manifestaciones gastrointestinales acentuadas. Con objeto de apreciar los grados de indicanemia, puede emplearse el indoxímetro de HEITZ-BOYER y GRIGAUT, cuyo aparato es utilizable también para la orina. En la figura 59 se aprecia bien en lo que consiste dicho colorímetro; consta de dos juegos de discos provistos de vidrios coloreados: uno, para orina, y otro, para sangre. El primero aprecia desde 5 hasta 30 miligramos, por fracciones de 5. Diluyendo la orina a la mitad o al tercio y multiplicado por 2 o por 3, respectivamente, se aprecian los valores que exceden de 30. El disco para la sangre aprecia desde 1 hasta 20 miligramos (1, 2, 5, 10, 15 y 20), procediéndose, también, por dilución para apreciar los valores superiores. Consta, además, el aparato, de tubos de 14 milímetros de diámetro, aforados a 5, 6, 16, 20 y 22 c. c.

---

(1) Si se sumerge el tubo en un baño de agua a 50°, la reacción se acelera, y basta con treinta minutos de espera para agregar el cloroformo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Para operar con la sangre, se vierte el filtrado tricloroacético en un tubo hasta la división 5; después se agrega la solución alcohólica de timol hasta enrasar con la división 6, y después de hecha la mezcla, se añade la solución percloruroclorhídrica (1) hasta la división 16. Se tapa el tubo, se agita y se deja en reposo durante media hora. Después se agrega cloroformo hasta la división 22; se tapa de nuevo el tubo, se invierte varias veces, se deja en reposo durante cinco minutos y se lleva al indoxímetro provisto del disco correspondiente

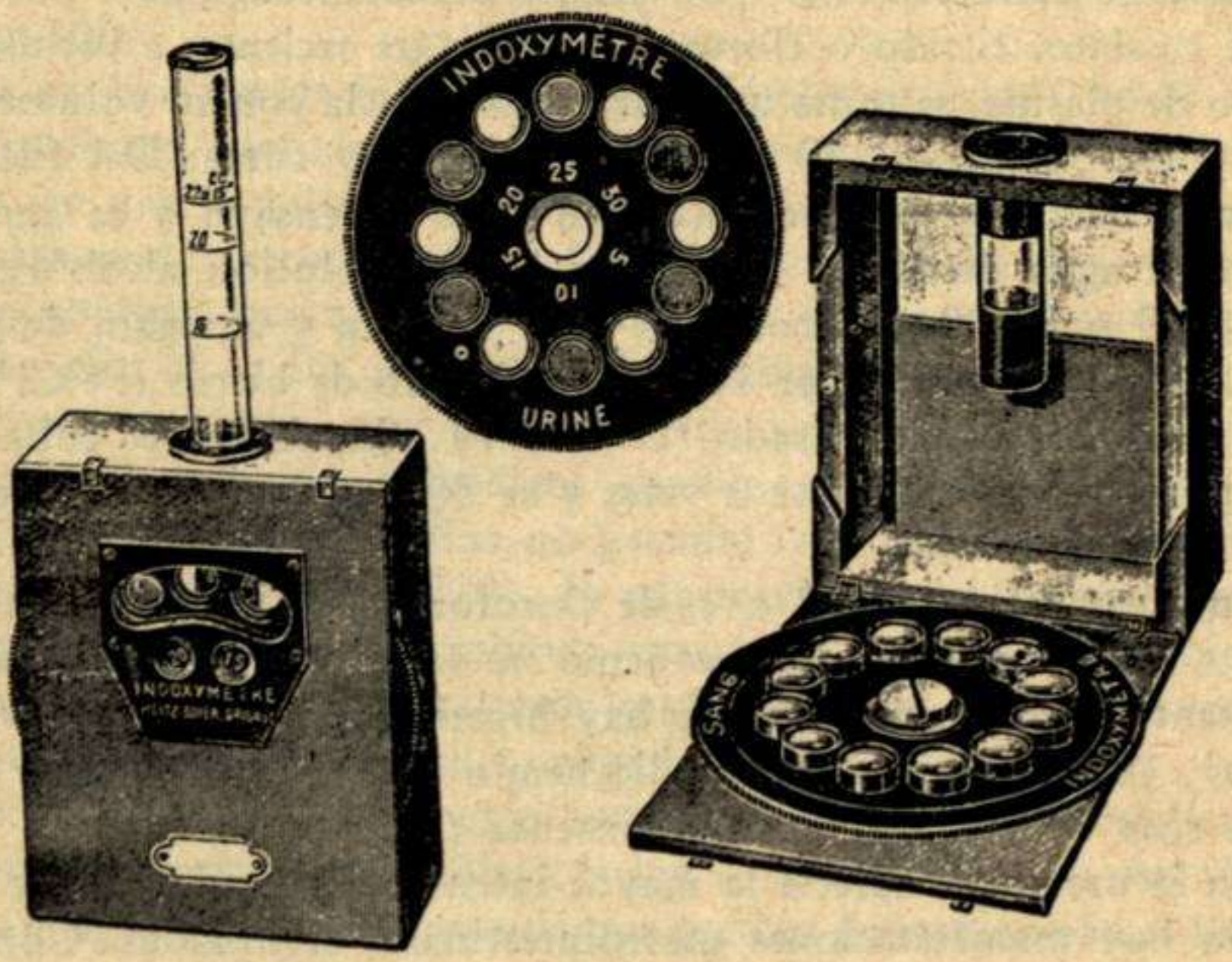


FIG. 59.

Indoxímetro de HEITZ-BOYER y GRIGAUT.

y se hace la lectura, eligiendo el color que convenga y que esté comprendido entre dos discos contiguos.

Reacción xantoproteica de Becher.—Cuatro o cinco c. c. de sangre total, hecha incoagulable por citrato, oxalato o floruro, se mezclan con su volumen de ácido tricloroacético al 20 por 100. Si la mezcla se hace en el acto de la extracción, puede prescindirse de la sustancia anticoagulante. Se agita y filtra por papel de 5 a 6 centímetros de diámetro, pues de ser mayor, absorbe mucho líquido. Del filtrado, transparente, se toman 2 c. c., que se depositan en un tubo

(1) Acido clorhídrico (D = 1.17) que contenga 3 por 1.000 de percloruro de hierro ($Fe_2 Cl_6$).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de ensayo; se agregan 0,5 de ácido nítrico concentrado (de 1,4 de densidad) y puro y se calienta hasta ebullición durante medio minuto. Después se enfría el tubo al chorro del agua y se agrega 1,5 c. c. de lejía de sosa al 33 por 100.

Cualitativamente *se considera como negativa la reacción cuando aparece una coloración amarillenta poco perceptible; siendo francamente amarilla (más o menos intensa) en los casos de insuficiencia renal y de uremia manifiesta.*

Cuantitativamente se ejecuta la prueba por medio del colorímetro (el de AUTENRIETH, por ejemplo). Para ello es preciso que la mezcla indicada mida exactamente 4 c. c.; de lo contrario, se completa con agua. Como solución patrón se emplea una solución de bicromato potásico al 0,3874 por 100 diluída al décimo. Con la escala antigua de dicho colorímetro, los valores normales corresponden entre 85° y 75°. De 60° a 50° se considera como *insuficiencia ligera;* los valores menores, como *graves,* y de 10 a 0, como de *uremia genuina.* Con la escala moderna, colocada inversamente, se considera como normal hasta 25° (1), siendo mayor la insuficiencia cuanto mayor es el valor de los grados. El grado 100 corresponde a la uremia confirmada.

Prueba de Kürten.—La adición de formaldehido al suero produce, en ciertas enfermedades, un estado de consistencia gelatinosa, a veces de tal firmeza, que se puede invertir el tubo sin que se derrame la mezcla. Este fenómeno se opera con suma rapidez en determinadas enfermedades, como decimos, especialmente en la *endocarditis lenta,* y rara vez, en el reumatismo articular, nefrosis, uremia y amiloidosis, estando relacionada esta reacción con un aumento de las globulinas, y, por tanto, del cociente globulina-albúmina.

Se practica la reacción tomando 1 c. c. de suero, al que se agregan II gotas de formol neutro al 40 por 100 (si es ácido se neutraliza con carbonato de sosa al 20 por 100, sirviéndose de la fenolftaleína como indicador).

En la endocarditis lenta, la prueba de KÜRTEN aparece dentro de las dos horas inmediatas. La opalescencia corre pareja con el grado de solidificación. En los sueros normales no se produce modificación alguna, ni aun al término de veinticuatro horas.

Sin pretender que tenga un valor diagnóstico absoluto, es una prueba de interés para unirla a otros síntomas.

Reacción de Takata-Ara. — Consiste en que ciertos sueros y

---

(1) En esta escala, el 25 corresponde al 75 de la antigua escala.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

serosidades anormales producen floculación en presencia de sublimado y fuchina.

Para practicar la reacción se deposita 1 c. c. de suero salino en ocho tubos de hemolisis. En el primero se agrega 1 c. c. de suero o del líquido que se estudie; se mezcla y se pasa 1 c. c. de la mezcla al tubo segundo, y así sucesivamente. A todos se agregan, después, 0,25 c. c. de solución al 10 por 100 de carbonato sódico anhidro y 0,3 c. c. del reactivo, que se prepara mezclando, en el momento de ir a hacer uso de él, a partes iguales, una solución de sublimado al 0,5 por 100 y de fuchina básica (MERCK) al 0,02 por 100. La escala de tubos presenta coloración roja en los primeros términos, y el color se modifica en las diluciones mayores, tendiendo al violado. En los tubos cuatro y cinco se aprecia una modificación más ostensible. Las lecturas se hacen a las cinco y a las veinticuatro horas. En las reacciones negativas, la coloración y la transparencia no varían. No tiene valor una floculación incipiente en los tubos cinco y seis, y un sedimento de gránulos en los últimos tubos. En las reacciones positivas se observa floculación en tres o más tubos, con el líquido sobrenadante incoloro. Si la reacción es débilmente positiva, floculan solamente dos tubos, siendo uno de ellos el número cinco. Cuando se trata de líquidos y no de suero, tiene valor la floculación en dos tubos, de los que uno es el tercero.

Se ha atribuído la causa de la reacción al aumento de las globulinas, con inversión del cociente serina-globulina (1), que llega a ser inferior a la unidad, habiéndose señalado otros factores (pH, contenido de ciertos electrolitos y determinadas sustancias como la glucosa; contenido en triptófano de las albúminas, de mayor representación en las globulinas, etc.).

TAKATA describió la reacción en 1925, aplicándola al diagnóstico de la neumonía crupal, y en 1926, en colaboración con ARA, la aplicó al estudio de los procesos sifilíticos de las meninges y de la metalúes del sistema nervioso.

En la actualidad no se concede valor a la reacción para el diagnóstico de la pulmonía ni para el estudio del líquido cefalorraquídeo. Su aplicación más aceptada es en los procesos hepáticos. En la colelitiasis suele ser negativa. Sería positiva en la ictericia catarral grave, por lo que tiene valor pronóstico en esta afección la reacción de TAKATA, pero no siempre esto se confirma. Es positiva en algunos casos de procesos hepáticos no cirróticos, como el absceso, la

---

(1) Cociente normal: 1,7-1,8.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sífilis, el cáncer, etc. También lo puede ser en el éstasis de origen cardíaco. Es positiva en la cirrosis hepática, especialmente en la forma típica, y en la atrofia aguda.

El resultado positivo en el líquido ascítico diferenciaría la ascitis cirrótica de la de otro origen.

Determinación de la viscosidad.—Es de muy fácil manejo el viscosímetro de HESS. Se compone de un tubo en U, esquemáticamente considerado. Por uno de los extremos de las ramas se aspira la sangre y por el otro agua destilada mediante un aspirador de goma adaptado a la curvatura. Una llave permite independizar la aspiración ejercida para ambas ramas, que están graduadas. Por medio de dispositivos *ad hoc* se aspira por la rama destinada al agua, primeramente hasta que esta sustancia llega al 0; se cierra la llave de comunicación y se aspira la sangre por la otra rama también hasta el 0. Después se ponen en comunicación ambas ramas por medio de la llave y se vuelve a aspirar hasta que la columna de la sangre llegue a la división 1; entonces se lee la división a que ha llegado la columna del agua, y la cifra que leamos expresará la viscosidad, cuyos valores normales son 3,8 a 4,5, tratándose de sangre completa, y de 1,64 y 1,69 si se trata de suero.

Los pormenores referentes al manejo, limpieza, etc., vienen expresados en el prospecto que acompaña al aparato.

Determinación del tiempo empleado en la coagulación.—Se puede hacer depositando alrededor de 1 c. c. de sangre, obtenida de la vena, en un tubito de hemolisis, observando el tiempo que transcurre hasta que aquél pueda invertirse sin que se derrame la sangre.

Es preferible el método de ACHARD y BINET. Se practica sumergiendo en un baño a 15° (cristalizador) un vasito lleno de aceite de vaselina. Se arroja I gota grande de sangre, obtenida por punción dactilar (después de haber embadurnado la región con aceite de vaselina), y después, cada minuto, se introduce una pipeta capilar que toque la gota de sangre, y cuando no ascienda por el tubo, se anota el tiempo transcurrido desde la extracción de la sangre. Sirviéndose de este método, la sangre normal queda coagulada en 12 a 15 minutos.

Tiempo empleado en cohibirse la hemorragia.—Se prefiere el lóbulo de la oreja para provocar la hemorragia, que se lleva a efecto por la aguja de FRANCKE, de modo que se obtenga I gota que, recogida en un papel secante, produzca una mancha de 1 centímetro de diámetro. Cada treinta segundos se repite la maniobra de acer-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

car un trocito de papel de filtro a la herida, sin ejercer presión sobre el lóbulo, y así se determina el tiempo que tarda en cohibirse la hemorragia, que normalmente ocurre en tres a cuatro minutos.

Resistencia globular.—Se puede hacer con sangre total, pero es preferible practicarla con los hematíes lavados. Se recoge la sangre de la vena (como 2 c. c.) y se le incorpora un poco de citrato, por ejemplo, de la solución que se emplea para determinar la velocidad de sedimentación. Para hacer el lavado se mezcla la sangre así obtenida con 5 ó 6 c. c. de solución fisiológica, se centrifuga, se decanta la solución salina por otra nueva, se mezcla, se centrifuga de nuevo y así se continúa hasta practicar tres lavados. Por otra parte, se disponen 18 tubos de hemolisis con mezclas de agua destilada y solución fisiológica al 9 por 1.000, cuya concentración sirve de tipo de comparación, con arreglo al siguiente cuadro:

	TUBOS																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Número de gotas de solución salina . . .	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Número de gotas de agua destilada . . .	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Concentración resultante por mil. . . .	9	8,5	8	7,5	7	6,5	6	5,5	5	4,5	4	3,5	3	2,5	2	1,5	1	0,5

Emulsión de glóbulos rojos (en todos los tubos I gota).

Las gotas de agua y de solución se contarán con la misma pipeta, que será de punta fina, pudiendo confeccionarla simplemente como una pipeta de PASTEUR.

La emulsión de hematíes se prepara decantando la solución del último lavado con sumo cuidado e incorporando al sedimento de glóbulos su volumen de suero salino.

La concentración del tubo en que comienza la hemolisis expresa la *resistencia máxima*, y la del tubo donde la hemolisis es completa, la *resistencia mínima*. Ejemplo: si la hemolisis se inicia en el tubo 8 y es total en el 12, diremos que la resistencia máxima es 5,5 y la mínima 3,5. Si en vez de expresarla por 1.000 se expresa por 100, serían 0,55 y 0,35.

CIFRAS NORMALES.—Resistencia máxima: 3,2 por 1.000. Resistencia mínima, 4,4-4,8 por 1.000.

Determinación de la velocidad de sedimentación.—MÉTODO

Instituto San Isidro de Madrid 2009

DE LIZENMEIER.—Se funda en determinar el tiempo que tarda la sangre en recorrer un espacio.

Se toman, con la jeringa destinada a la extracción de la sangre, 0,2 de solución de citrato sódico al 5 por 100 y después se punciona la vena, recogiendo sangre hasta completar 1 c. c. Se emplean jeringas de 2 c. c. cuando más. Se mezclan la sangre y el citrato, y la mezcla se vierte en el tubo de LIZENMEIER hasta la división límite. Se deja en reposo. Se anota el tiempo que tarda el límite de la columna de sangre en llegar a la división 18.

CIFRAS NORMALES.—Mujer: 200′-350′. Hombre: 600.

MÉTODO DE WESTERGREN.—En este procedimiento se determina el espacio que recorre la columna de sangre en un tiempo determinado. Se practica recogiendo, con la jeringa, 0,4 de solución de citrato sódico al 3,8 por 100, completando con la sangre hasta los 2 c. c. La mezcla se deposita en un tubo, se mezcla y se aspira con la pipeta del aparato, enrasando con la división límite, sin que queden burbujas de aire en la columna sanguínea.

A la hora y a las dos horas se hacen lecturas del nivel alcanzado por la columna, anotando las divisiones que corresponden al enrase. La velocidad de sedimentación la obtendremos aplicando la siguiente fórmula.

$$\frac{a + \frac{b}{2}}{2}$$

En la que *a* representa los milímetros recorridos en la primera hora y *b* los recorridos en las dos primeras horas.

CIFRAS NORMALES.—Mujer: 3-8 milímetros. Hombre: 2-6.

Conviene una lectura a las veinticuatro horas para apreciar las sedimentaciones muy lentas. El valor final (40-70 milímetros) se alcanza en unas ocho horas, y cuando la velocidad es muy pequeña, tarda incluso un día en obtenerse.

Contaje de glóbulos.—GLÓBULOS ROJOS.—La pipeta de recogida de la sangre se compone de un tubo capilar con dos trazos marcados con 0,5 y 1, que se continúa con una ampollita de una capacidad cien veces mayor que el tubo capilar. Se aspira la sangre (sirviéndose de un tubo de caucho interpuesto entre la pipeta y un tubito que se adapta a la boca del operador) hasta que la columna sanguínea llegue al trazo 0,5 ó al 1, y después se aspira solución salina al 9 por 1.000 hasta el trazo 101, situado por encima de la

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ampolla. Se agita y se expulsan algunas gotas de la mezcla antes de depositarla en la cámara adecuada para el recuento (1). Supongamos que ésta sea la cámara de THOMA. Se vierte una gruesa gota de la suspensión en el centro de la cámara y se adapta el cubreobjetos, oprimiendo convenientemente, y se lleva a la platina del microscopio, donde se hace la observación después de algunos minutos de espera, para que se sedimenten los hematíes, y sirviéndose de un objetivo a seco, quitando el condensador al microscopio.

El retículo de esta cámara está constituído por un cuadrado de 1 milímetro de lado, y éste está dividido en 20 partes, limitadas por

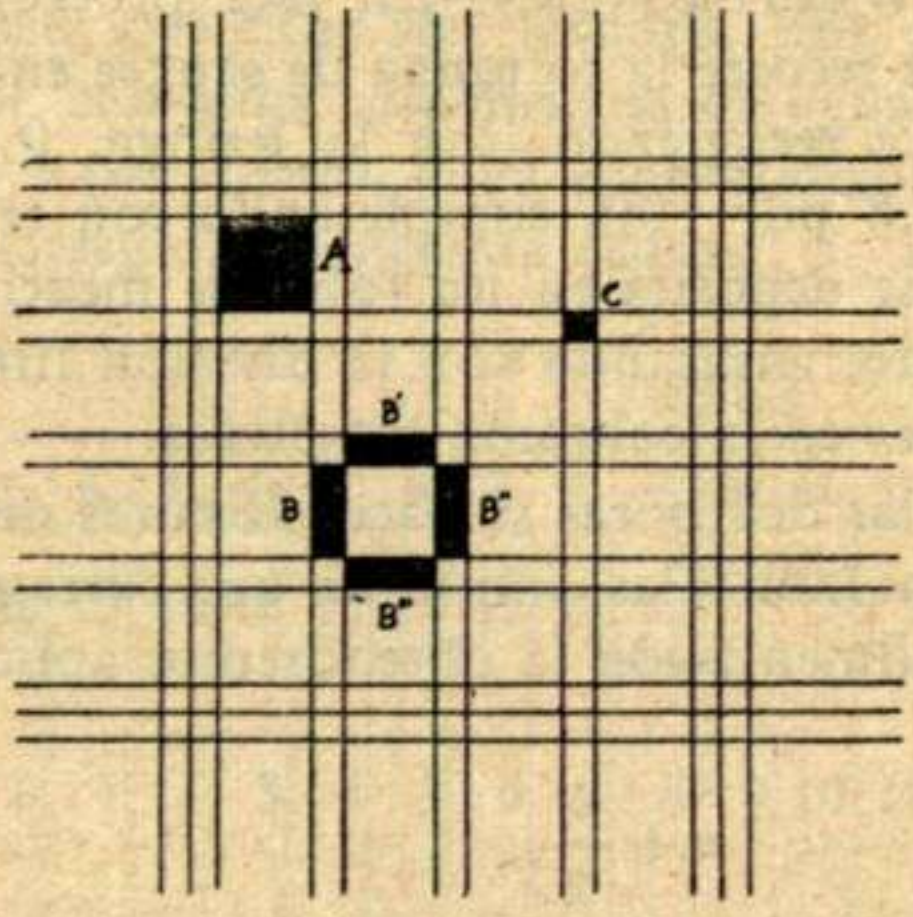


FIG. 60.

Cámara de BÜRKER.—Detalle de uno de los milímetros de su retículo—A representa el espacio de 16 cuadraditos del retículo de THOMA (1/25 mm.²); la suma de B, B', B'', B''' representa un espacio A. El espacio C equivale a un cuadradito de la cámara de THOMA (1/400 mm.²).

líneas horizontales y verticales. Por consiguiente, se compone el retículo de 400 cuadraditos de 1/400 de superficie (1/20 × 1/20).

La altura de la cámara es de 0,1 de milímetro, quedando así constituídos prismas imaginarios de 1/4.000 de milímetro cúbico.

Tiene el retículo trazadas ciertas líneas que limitan espacios de 16 cuadraditos, que representan 1/25 de milímetro cúbico.

Se cuentan los glóbulos de un cierto número de cuadraditos, tomando en consideración la mitad del número de glóbulos que caen

(1) Estas maniobras requieren cierto hábito para hacerlas con exactitud. Después de aspirar la sangre, se enjuga con un algodón el extremo de la pipeta, cuidando de no restar sangre a la columna que hemos medido en la parte capilar.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

en las líneas divisorias, y por media aritmética se determina el número de glóbulos contenido en un cuadradito y se multiplica por 4.000 y por 100 (dilución).

Es preferible recoger con la pipeta la sangre hasta la división 0,5 y multiplicar por 2 la cifra obtenida, pues así el recuento se practica con más facilidad.

Se deben contar los glóbulos contenidos en 50 cuadraditos, cuando menos, escogidos de diferentes puntos de la cuadrícula.

Es más fácil contar los hematíes contenidos en los grupos de 16 cuadraditos y multiplicar por 25.000, y si se ha hecho la dilución hasta el trazo 0,5, por 2, además.

GLÓBULOS BLANCOS.—Se recoge la sangre con la pipeta de dilución al décimo, aspirando hasta que llegue a la división 1, y después se aspira hasta que llegue a la división 11, una solución compuesta de suero salino con el 1 por 100 de ácido acético y el 1 por 100 de solución de violeta de genciana al 5 por 100 o de azul de metileno al 1 por 100.

Después de hecha la mezcla y convenientemente agitada, se expulsan algunas gotas que se desprecian y luego se vierte una gruesa gota en el centro de la cámara de THOMA; se aplica el cubreobjetos, se deja en reposo unos minutos y se hace la observación al microscopio sin condensador y con un objetivo a seco. Se pueden contar los elementos de todo el retículo y multiplicar por 100, con lo que se obtiene la cifra por milímetro cúbico (la altura es 0,1 y la dilución al décimo). También se pueden contar los glóbulos contenidos en los espacios constituídos por 16 cuadraditos y multiplicar por 2.500.

La cámara de BÜRKER se carga por capilaridad. El retículo carece de la multiplicidad de cuadraditos que la de THOMA. Los espacios mayores representan 16 cuadraditos de la cámara citada.

Alteraciones morfológicas de los hematíes.—Para esto, como para determinar la forma leucocítica y de ARNETH, el hemograma de SCHILLING, etc., se confeccionan frotes que se dejan secar por agitación al aire. Después se fijan, depositando sobre ellos unas gotas de alcohol metílico o alcohol-éter, y a continuación se colorean con una solución de GIEMSA (I gota por centímetro cúbico de agua destilada), incorporación que se hará vertiendo en una probeta, primero, el reactivo de GIEMSA, y después, el agua destilada hasta obtener el volumen deseado. A los veinte o veinticinco minutos se lavan las preparaciones y se dejan .secar espontáneamente, colocándolas en posición vertical.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Tienen interés, a este respecto, los hematíes diminutos y los de gran tamaño *(anisocitosis)*; los hematíes en forma de pera, raqueta, etc. *(poiquilocitosis)*; los hematíes nucleados; los hematíes punteados; las modificaciones de las sustancias colorantes (policromatofilia, etc.); modificaciones todas inherentes a las anemias. También tienen interés los cuerpos de JOLLY y de CABOT.

Fórmula leucocítica.—Se examinan los frotes teñidos por el GIEMSA, o, mejor aún, por el método de MAY-GRUMWALD-GIEMSA; para practicar el cual, los frotes, sin fijar, se someten a la acción del líquido de MAY-GRUMWALD durante tres minutos. Se agregan, después, tantas gotas de agua destilada como de reactivo, y a los siete u ocho minutos se vierte este reactivo y se colorea por el GIEMSA. Este método tiñe con finura los núcleos y las granulaciones protoplasmáticas.

La clasificación de los leucocitos se hace examinando 200 por lo menos y hallando la relación por 100. Para llevarla a cabo con fruto, recomendamos tener a la vista buenas láminas en color, y lo mismo aconsejamos para determinar con precisión los detalles referentes a los elementos celulares sanguíneos, en general, tanto de la serie hemoglobínica como leucocítica.

Examen parasitológico.—Se puede hacer en fresco observando I gota entre porta y cubreobjetos; pero se recurre en la mayoría de los casos a la coloración con GIEMSA, utilizando sangre periférica. Para la investigación del paludismo se recogerá hacia el final del período apirético; para la fiebre recurrente, durante el acceso; para la filariosis nocturna, durante la noche (filaria BRANCOFTI, etcétera).

Es muy útil el método de la gota gruesa, que permite, por concentración, un examen más breve y eficaz. Se practica recogiendo en un portaobjetos III gotas de sangre, agitándola con una aguja de modo que se describan círculos concéntricos para desfibrinar. Después se deja secar al aire y a continuación se vierten sobre el frote, con mucho cuidado, algunas gotas de agua destilada, y en el momento que se aprecie la disolución de la hemoglobina se inclina el cubreobjetos, y con toda precaución se lava de modo que el agua no caiga directamente sobre la sangre. Déjese secar, fíjese y coloréese.

Investigaciones bacteriológicas.—Requieren una buena preparación de laboratorio para practicarlas. Debemos hacer constar, cuando menos, el modo de obtener la sangre para su envío a los laboratorios destinados a la especialidad.

FIEBRE TIFOIDEA Y PARATÍFICA.—Se obtendrá la sangre por

Instituto San Isidro de Madrid 2009

punción venosa. En la mayor parte de los casos la siembra de los coágulos da buenos resultados; pero es mejor depositar 1-2 c. c. de sangre en un tubo con 5 c. c. de bilis esterilizada, que se lleva a la estufa durante veinticuatro a cuarenta y ocho horas para el enriquecimiento. Después se siembra la bilis en tubos de agar inclinados, y las colonias reproducidas se estudian mediante pruebas de aglutinación.

GRUPO BRUCELA.—Para investigar el micrococo *melitensis* se siembra la sangre e incluso los coágulos en caldo glucosado o caldo común. Son necesarios varios días para obtener cultivos. A veces más de quince días. La identificación se hace sembrando en medios sólidos y estudiando las colonias por reacciones de aglutinación.

COCÁCEAS.—Los estreptococos, estafilococos, etc., requieren abundancia de sangre y de medio de cultivo (10-15 de sangre por 250-300 de caldo glucosado contenido en matraces). La diferenciación es más prolija y exige bastante hábito en el laboratorista.

TUBERCULOSIS.—La sangre debe obtenerse recogiéndola en un medio citratado estéril. Después debe enviarse inmediatamente al laboratorio, donde es sometida a la lisis por el ácido acético, centrifugación, lavado del sedimento, acción del ácido sulfúrico en debidas proporciones y, finalmente, siembra en los medios adecuados, siendo de los mejores el de LOEWENSTEIN.

Pruebas de la isoaglutinación antes de hacer la transfusión sanguínea.—La isoaglutinación de hematíes, es decir, la aglutinación de los glóbulos rojos producida por un suero de la misma procedencia animal que éstos, fenómeno considerado como inicial de la isohemolisis, es indispensable determinarla en clínica antes de llevar a cabo la transfusión sanguínea. En efecto: si los glóbulos rojos de un donante son aglutinados por el plasma sanguíneo del receptor, se correrá el riesgo de ocasionar manifestaciones embólicas, además de las alteraciones tóxicas imputables a las albúminas liberadas por la hemolisis.

El mayor peligro radica en la isoaglutinación del receptor frente al donante. La relación entre las masas sanguíneas de uno y otro, explica el hecho debidamente.

Hay dos procedimientos que el clínico puede emplear para la prueba de la isoaglutinación: el *directo* y el *indirecto* o *de la determinación de los grupos* sanguíneos, que tienen tanta trascendencia biológica.

Para el procedimiento directo es una buena técnica la siguiente:

1.º Extráiganse al receptor, por punción venosa, 3 c. c. de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sangre, de los que 2 c. c. se depositan en un tubo seco, y 1 c. c. se vierte en un tubo que contenga 10 c. c. de solución citratada (ClNa, 0,6 gramos; citrato sódico, 1 gramo; H_2O, 1.000 c. c.).

Háganse las mismas operaciones con otros 3 c. c. de sangre que se extraerán al donante.

2.º Centrifúguense las suspensiones citratadas y, mediante decantación y adición de solución salina (9 por 1.000), obténganse glóbulos bien lavados.

3.º Coagulada la sangre pura de receptor y donante, sepárese el suero por centrifugación.

4.º En un tubo A se deposita, entonces, una décima de glóbulos rojos del *donante* y tres décimas de suero sanguíneo del *receptor*, y en un tubo B se mezcla una décima de glóbulos rojos del *receptor* y tres décimas de suero del *donante*.

Se agitan los tubos suavemente y se colocan en la estufa a 37º. No debe haber aglutinación al cabo de treinta minutos, ni hemolisis al cabo de tres horas, para desechar la incompatibilidad; de este modo hay seguridad de que la sangre elegida es del mismo grupo que la del receptor.

Ya veremos más adelante la razón de esto.

Ambos fenómenos (aglutinación y hemolisis) se aprecian muy bien. Los grumos se observan mejor imprimiendo al tubo a estudiar un suave movimiento, inclinándole después para inspeccionar una delgada capa de la masa líquida.

Este procedimiento, que es el de EPSTEIN-OTTENBERG, modificado en cuanto al continente de las suspensiones—en el método original, en vez de tubos se utilizan pipetas, que ulteriormente se cierran a la llama—, puede ser sustituído por el de JEANBREAU, que consiste en obtener suero sanguíneo del receptor y depositar I gota en un portaobjetos, agregando I gota de solución citratada al 1 por 100 y I gota de sangre, obtenida por punción dactilar, del individuo donante. Se mezcla el todo con una varilla y se observa la aglutinación, teniendo en cuenta los detalles que consignamos más adelante a propósito de la determinación del grupo sanguíneo (método indirecto). Por este método se puede también, invirtiendo los términos, o sea mezclando suero del donante con sangre del receptor, elegir un donante del mismo grupo.

El método indirecto se basa en la determinación de los grupos sanguíneos establecidos por los estudios de JANSKY, MOSS, LANDSTEINER, BETH, VINCENT, etc. De estos estudios se deduce que con los humanos pueden formarse cuatro grupos en cuanto a las propie-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

dades de su sangre frente a los glóbulos rojos de sus semejantes, entendiendo que constituyen grupo los sujetos que no aglutinando sus sangres entre sí, tienen sobre los demás grupos idéntica acción aglutinante. Esta acción exige que el suero posea una *aglutinina* para los glóbulos rojos, y que éstos estén dotados de un *aglutinógeno* que les permita ser aglutinados.

La clasificación más difundida es la de MOSS (1):

Hematíes de los grupos	Suero de los grupos I	II	III	IV
I	O	+	+	+
II	O	O	+	+
III	O	+	O	+
IV	O	O	O	O

+ = aglutinación.
O = falta de aglutinación.

Este cuadro nos da a entender los siguientes hechos:

1.º El suero I no aglutina los glóbulos de ninguno de los cuatro grupos; por consiguiente, los sujetos que pertenecen a este grupo son *receptores universales*.

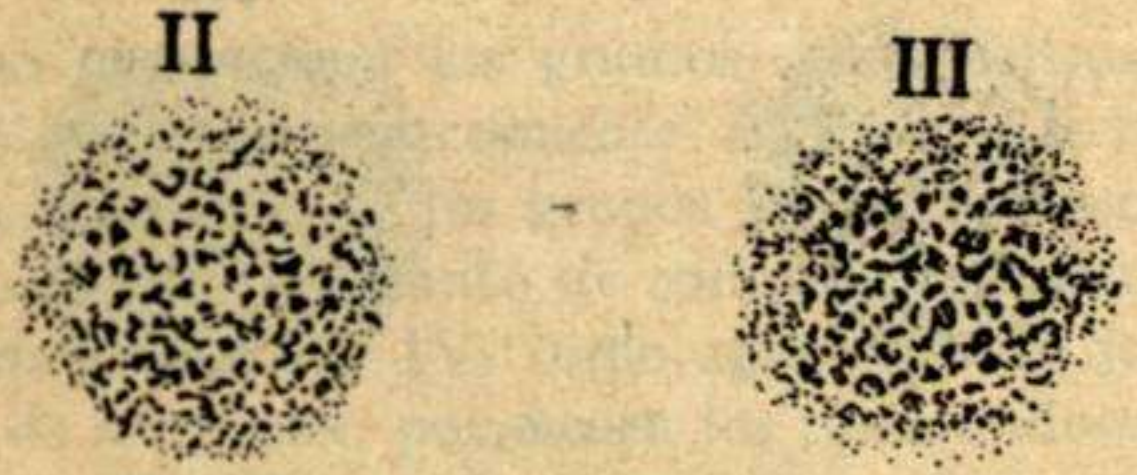


FIG. 61.
La sangre es aglutinada por los sueros II y III (grupo I de MOSS y IV de JANSKY).

2.º Los glóbulos rojos del tipo IV no son aglutinados por nin-

(1) La clasificación de JANSKY varía sólo en que el tipo I corresponde al tipo IV de MOSS, e inversamente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

guno de los sueros de los cuatro tipos. Los individuos de este grupo son *donantes universales.*

3.° Los individuos del mismo grupo no aglutinan entre sí.

Por tanto, nos interesa investigar el grupo del receptor y del donante.

a) *Si se cuenta de antemano con un donante universal, es innecesario clasificar al receptor.*

b) *Si el receptor es universal, no hay que clasificar al donante.*

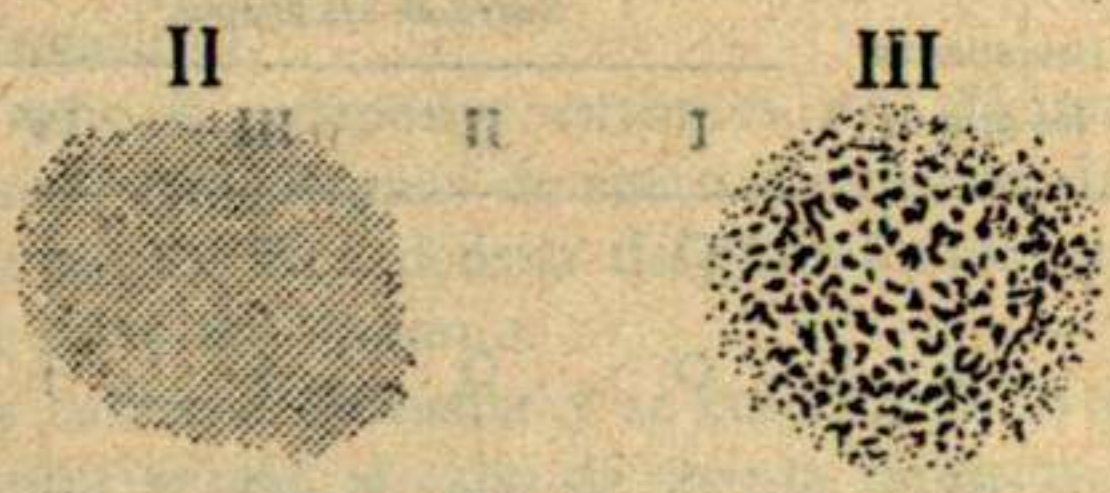


FIG. 62.

La sangre es aglutinada solamente por el suero III (grupo II).

INVESTIGACIÓN DE LOS GRUPOS.—(*Prueba de* BETH-VINCENT). En un portaobjetos se deposita, hacia un extremo, I gota de suero etalón II (1) y en la otra extremidad, una gota de suero etalón III.

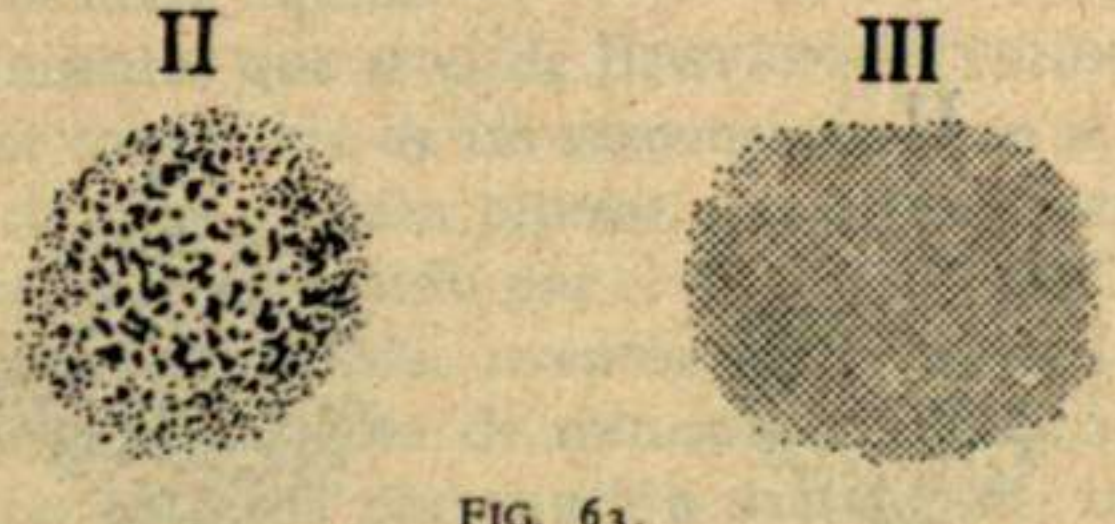


FIG. 63.

La sangre es aglutinada por el suero II (grupo III).

A ambas se añade I gota de sólución de citrato sódico al 1 por 100 y a continuación se agrega I gota, a ambos, de sangre del receptor (obtenida por punción dactilar). Con una varilla (una para cada gota) se favorecen las mezclas y se observa si se produce aglutinación y en cuál de las gotas.

(1) El comercio proporciona estos sueros.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Casos que pueden presentarse:

1.º Si la sangre es aglutinada por el suero II y por el III, pertenece al grupo I de MOSS y IV de JANSKY.

2.º Si es aglutinada por el III solamente, pertenece al grupo II.

3.º Si es aglutinada por el II y no por el III, pertenece al grupo III.

4.º Si no es aglutinada ni por el II ni por el III, pertenece al grupo IV de MOSS y I de JANSKY.

Con la sangre del receptor se procede del mismo modo que con la del donante.

Son causas de error: 1.º La coagulación. Esto se evita agregando la gota de solución de citrato, como hemos indicado. 2.º La sedimentación y la agrupación de los hematíes en pilas de monedas. En

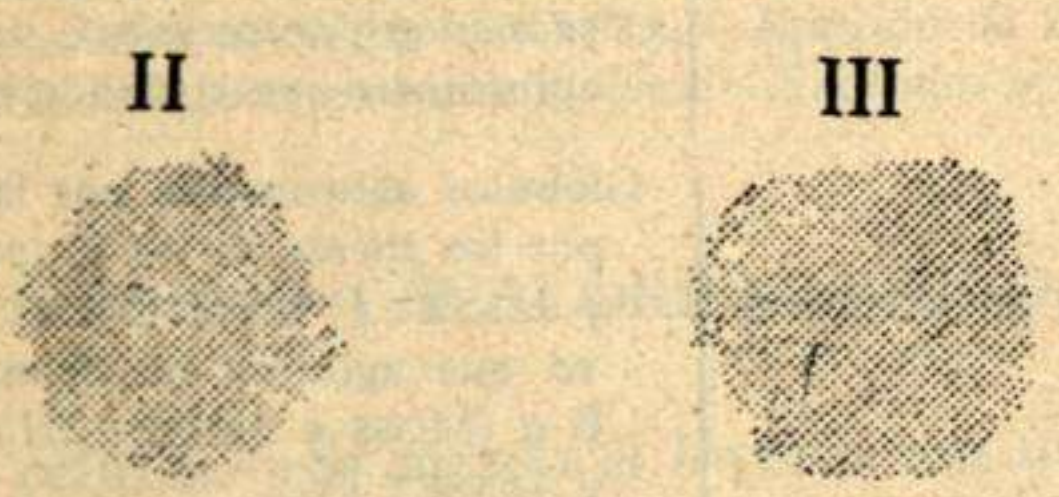


FIG. 64.

La sangre no es aglutinada por el suero II ni por el III (grupo IV de MOSS y I de JANSKY).

ambos casos no se observan los grumos característicos que un técnico habituado distingue perfectamente. Al hacer la lectura, si se está en presencia de un sujeto de los grupos II o III, como una gota es aglutinada y otra no, hay punto de comparación, pero en los casos de sangre de los grupos I y IV, como aglutinan las dos o ninguna, no hay punto de referencia; por eso en los casos dudosos se hace una prueba con suero IV. De este modo, si hay aglutinación con dicho suero, es que la aglutinación que observábamos era de poca intensidad, y si es nula, es que estábamos en presencia de una seudoaglutinación.

ELECCIÓN DE MÉTODO.—El *indirecto* exige sueros patrones, pero es muy breve y permite fijar el grupo sanguíneo. Precisa operar con gran detalle, pues un error puede tener consecuencias desagradables.

El método *directo* no exige sueros patrones y sólo permite determinar simplemente la compatibilidad y, cuando más, la identidad del grupo de receptor y donante, nunca una clasificación con

Instituto San Isidro de Madrid 2009

fines ulteriores. En cambio, tiene una ventaja capital, y es que en ella un error por seudoaglutinación sólo nos llevará a rechazar, acaso, un buen donante, pero nunca a un error de trascendencia como es posible en el método indirecto. De aquí que algunos autores, como ROSENTHAL, prefieran la prueba directa.

De todos modos, aun estando seguros de una buena técnica, se debe hacer la transfusión con la mayor lentitud posible.

En la clasificación de DUNGERN y HIRSZFELD se admiten dos *aglutinógenos* (A y B) ligados al estroma eritrocítico y dos aglutininas (α y β) contenidas en la fracción globulínica del suero, que también se encuentran en la leche, el calostro, el líquido cefalorraquídeo y los exudados. Con arreglo a estas designaciones D. y H. admiten cuatro grupos:

Grupo O α β.—(IV de MOSS. I JANSKY.) . . . . . Los glóbulos rojos no contienen aglutinógeno y no son aglutinados por ningún suero humano (*donantes universales*), pero contienen dos aglutininas que actúan sobre todos los grupos.

Grupo A β.—(II de MOSS y de JANSKY.) . . . . . Glóbulos aglutinables por la aglutinina α, o sea por los sueros de los grupos O α β (MOSS IV y JANSKY I) y B α (MOSS y JANSKY III). Suero que aglutina los hematíes de los grupos B α (MOSS y JANSKY III) y A B O (MOSS I y JANSKY IV).

Grupo B α.—(III de MOSS y JANSKY.) . . . . . Hematíes aglutinados por los sueros de los grupos O α β y A β. Suero que aglutina los hematíes del grupo A β.

Grupo A B O.—(I de MOSS y IV de JANSKY.) . . . . . Hematíes aglutinados por los sueros de los grupos O α β, A β y B α, y el suero no aglutina los glóbulos de ningún grupo (receptores universales).

En síntesis, la correspondencia de las tres nomenclaturas es la siguiente:

Moss	Jansky	Dungern-Hirszfeld
I	IV	A B O
II	II	A β
III	III	B α
IV	I	O α β

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO III

DATOS PARA LA PRACTICA DE LOS METODOS DE LABORATORIO MAS INDISPENSABLES EN LA CLINICA

(CONTINUACIÓN.)

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO. — Células. — Albúmina. — Reacciones de las globulinas. — Reacción de WEIL *y* KAFKA. — *Reacción de* LANGE. — *Reacción del benjuí coloidal. — Examen bacteriológico. — Exudados y trasudados.*

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Cuenta de células.—Se mezcla el líquido con una solución coloreada para que tiña los leucocitos (1), utilizando la pipeta cuentaglóbulos para leucocitos, con la que se aspira del colorante hasta la marca 1 y del líquido hasta el 11. Se agita, y después de despreciar las primeras gotas, se depositan unas gotas en la cámara de NAGEOTTE, cubriéndola con su cubreobjetos. Se examina a mediano aumento. La cámara de NAGEOTTE tiene un milímetro de profundidad y la cuadrícula tiene 10 milímetros de lado y está dividida en zonas de 1/4 de milímetro de anchura (40 divisiones). La capacidad total de esta cámara es de 100 milímetros cúbicos ($10 \times 10 \times 1$ mm.), y como está dividida en 40 zonas, cada zona tiene una capacidad de $10 \times 1 \times 0{,}25 = 2{,}5$ mm.^{3} ($2{,}5 = 10 : 40$) (2).

Por consiguiente, el cálculo es fácil de hacer, sabiendo que cada zona representa 2,5 mm.^{3} Se cuentan, por ejemplo, las células de 20 zonas y la suma se divide por 50 (20 zonas representan 50 mm.^{3}) para obtener la cifra por mm.^{3} (3).

---

(1) Violeta de metilo, 0,1; ácido acético, 2; agua, 50.

(2) Hay cámaras cuya altura es de medio milímetro, siendo, por tanto, su capacidad de la mitad (50 mm.^{3}).

(3) En las cámaras antiguas, las zonas representaban 1,25. Contando, por ejemplo, las células de 16 zonas y dividiendo por 20, se obtiene con estos retículos el número de células por mm.^{3}.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Clasificación de las células.—Se centrifuga el líquido, se toma una gota del sedimento, previa decantación; se extiende con sumo cuidado sobre un portaobjetos; se deja secar al aire y luego a la estufa a 37°; se fija con alcohol metílico o alcohol-éter y se colorea con hematoxilina-eosina o con líquido de GIEMSA. Con esta técnica se obtienen suficientes detalles para clasificar los elementos celulares (linfocitos, polinucleares, células meníngeas). Conviene, con todo, no sobrecolorear. Normalmente, se encuentran de 0 a 2 elementos por milímetro cúbico, constituídos por linfocitos. Una proporción de 3 a 20 células indica reacción meníngea ligera; de 20 a 600, reacción meníngea sin purulencia, y por encima de 600, franca purulencia.

Dosificación de la albúmina.—Puede emplearse el raquialbuminómetro de SICARD, que se emplea con arreglo a la técnica siguiente: Se vierte el líquido hasta la división 4 del raquialbuminómetro y se calienta con sumo cuidado a la llama hasta la proximidad de la ebullición. Se agregan 12 gotas de ácido tricloroacético al tercio. A los cinco minutos se tapa el tubo con el tapón de caucho correspondiente y se invierte varias veces. Se deja en reposo y a las cinco horas se hace la lectura.

La primera	subdivisión	inferior	representa	0,22	gramos	por mil.
La segunda	»	»	»	0,40	»	»
La tercera	»	»	»	0,56	»	»
La cuarta	»	»	»	0,60	»	»
La quinta	»	»	»	0,85	»	»

Es mejor el método diafanométrico de MESTREZAT, que se practica con 1 c. c. de líquido, al que se agregan, después de calentar hasta cerca de la ebullición, IV gotas de ácido tricloroacético al tercio. El tubo tendrá el calibre de los de una escala preparada de antemano, que se compone de tubos con soluciones de albúmina en distintas proporciones, precipitada por el ácido tricloroacético (desde 0,10 hasta 0,70). Se compara la opalinidad del líquido en estudio con los de la escala y se determina, de este modo, muy breve y simplemente, la proporción de albúmina.

Preparación de la escala.—Se baten tres claras de huevo, a punto de nieve, con su volumen de agua salada al 9 por 1.000. Después se diluye hasta cinco veces su volumen. Se filtra. Se toman 9,10 del filtrado (de los primeros, 50 c. c. del filtrado) y se completa con agua salada hasta 200 c. c. Esta solución contiene 1 por 1.000 de albúmina, con la cual se preparan soluciones al 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,60 y 0,70. De cada una se toman 2 c. c. y se depositan

Instituto San Isidro de Madrid 2009

en tubos de 10 milímetros de diámetro interior. Se les agregan 0,2, a cada una, de ácido tricloroacético al 30 por 100 y se cierran a la lámpara, sin calentarlos al baño maría. Al tercer día, puede emplearse la escala.

Reacciones de las globulinas.—REACCIÓN DE NONNE-APELT-SCHUMM.—En un matraz de ERLENMEYER se mezclan 85 gramos de sulfato amónico purísimo con 100 c. c. de agua destilada. Se somete a la ebullición, y cuando se observa que no se disuelve sal, se deja enfriar. No se debe filtrar y es conveniente renovar el reactivo con frecuencia. La reacción se practica mezclando medio centímetro cúbico del reactivo con medio centímetro cúbico del líquido centrifugado. Se agita. Se deja en reposo, y a los tres minutos se hace la lectura:

Reacción	negativa	Ausencia de opalinidad.
»	+—	Indicios de opalinidad.
»	+	Opalinidad.
»	++	Ligero enturbiamiento.
»	+++	Fuerte enturbiamiento.
»	++++	Precipitado.

REACCIÓN DE ROSS-JONES.—Consiste en superponer el reactivo de NONNE al líquido y observar la opalinidad en la zona de contacto. Se puede practicar como primer tiempo de la reacción de NONNE-APELT.

REACCIÓN DE PANDY.—El reactivo se debe renovar con frecuencia y se prepara incorporando 10 gramos de ácido fénico líquido, puro, a 150 gramos de agua destilada. Después se agita y se deja en la estufa a 37° durante unas horas; luego se conserva a la temperatura del laboratorio y en sitio oscuro. Puede usarse al cabo de algunos días.

Para practicar la reacción se toma, con una pipeta, un centímetro cúbico del reactivo (líquido sobrenadante sobre el ácido fénico) y se deposita en un tubito. Se deja caer sobre el reactivo una gota del líquido. En los casos positivos se aprecia, a los tres minutos, desde opalinidad hasta enturbiamiento lechoso, según la intensidad de la reacción.

REACCIÓN DE WEICHBRODT.—Se compone el reactivo de una solución de cloruro mercúrico, puro, al 1 por 1.000.

Se mezclan 0,3 c. c. del reactivo y 0,7 del líquido. Se agita, e inmediatamente después de algunos minutos, en los casos positivos, surge la opalinidad más o menos intensa o el enturbiamiento lechoso.

REACCIÓN DE CABITTO.—A 1 c. c. de líquido se agregan 0,2 de solución al *medio por ciento* de ácido fosfomolíbdico en agua des-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tilada. (Este reactivo debe filtrarse y conservarse en frasco oscuro.) Se agita. La reacción positiva se caracteriza por enturbiamiento visible, que aparece inmediatamente después de incorporar el reactivo.

Al decir de WEICHHERZ, es estrictamente específica de la lúes y metalúes, debiendo eliminar las meningitis tuberculosas y meningitis agudas de naturaleza variada, que, naturalmente, como con las otras reacciones de globulinas, producen resultados positivos.

Se puede practicar también con 0,5 de líquido y 0,1 de reactivo.

REACCIÓN DE LA PIEZA MEDIA DE BRAUM-HUSLER.—El reactivo consiste en una solución de ácido clorhídrico, que se prepara mezclando una parte de ácido clorhídrico normal y 299 de agua destilada. Hay que conservarle en frascos de vidrio neutro, siendo mejor utilizar un matraz de ERLENMEYER y renovarle con mucha frecuencia, para evitar el crecimiento de hongos que modifican la acidez.

A un centímetro cúbico de líquido se agrega, centímetro a centímetro, el reactivo, y si después de haber consumido 5 c. c. no se presenta opalinidad, la reacción es negativa.

Es una reacción que denunciaría la presencia de la alexina y sería positiva en las meningitis agudas y en la P. G. P. y negativa en la sífilis del neuroeje.

Reacción de Weil y Kafka.—A 5 c. c. de líquido cefalorraquídeo se agrega medio centímetro cúbico de suspensión de glóbulos de carnero al 5 por 100, y aparte se mezclan en otro tubo 5 c. c. de suero salino y medio centímetro cúbico de la misma suspensión globular (testigo). Se agitan los tubos y se mantienen en la estufa a 37°-durante dos horas. Si se emplea el baño de agua, es suficiente con media hora. Se centrifugan ambos tubos. Si el líquido contiene hemolisinas y complemento, el líquido sobrenadante se coloreará en virtud de la hemolisis. Se separa dicho líquido y se sustituye con nueva solución salina hasta hacer un volumen de 0,5 c. c. Se agrega a ambos tubos una dosis complementaria y se completa el volumen hasta 1 c. c. con solución salina. Se agita, y a las tres horas de permanencia en la estufa a 37° se hace la lectura y se interpreta con arreglo a la notación de KAFKA:

Falta de hemolisis	0
Ligeros indicios	1
Indicios	2
Ligera hemolisis	3
Hemolisis moderada	4
Hemolisis fuerte	5
Hemolisis completa	6

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Como puede darse el caso de que no haya hemolisina en el líquido, no sólo por no existir permeabilidad, sino por carecer de aquélla la sangre del sujeto, conviene emplear glóbulos de una especie animal para los que el hombre tenga hemolisinas con cierta constancia.

FUENTE-HITA ha ensayado los glóbulos rojos de cobayo con buen éxito y procede del siguiente modo: Emplea suero del enfermo inactivado a 56° durante quince minutos; sangre de cobayo de la que el suero se utiliza como complemento y los glóbulos para preparar una suspensión al 5 por 100 en suero salino al 9 por 1.000; y líquido cefalorraquídeo reciente (no de más de veinticuatro horas).

Determina el índice hemolítico del suero del siguiente modo:

Suero inactivado	0,1	0,1	0,1
Complemento puro	0,1	0,1	0,1
Hematíes de cobayo al 5 por 100	0,2	0,4	0,6

A los treinta minutos de estancia de los tubos en el baño de agua a 37° anota el tubo donde la hemolisis es completa.

La reacción propiamente dicha se dispone así: Se mezclan 1 c. c. de líquido cefalorraquídeo y la dosis de suspensión globular lisada según la prueba anterior. Se lleva la mezcla al baño de agua de 37° durante una hora. Se centrifuga. Si el líquido se colorea de hemoglobina es que el líquido cefalorraquídeo contiene *hemolisina* y *complemento*. Si no se colorea, se agita y agrega 0,1 de complemento: se lleva de nuevo al baño durante otra hora. Se centrifuga al cabo de este tiempo y si ahora no hay coloración, la reacción es negativa, y si se presenta es signo de existencia de hemolisina.

Para calcular el grado de permeabilidad meníngea por la diferencia existente entre la hemolisina del suero y del líquido cefalorraquídeo, se recurre al tubo de la prueba del índice hemolítico del suero que presentó hemolisis completa, agregándole agua destilada hasta hacer un volumen igual al del líquido cefalorraquídeo en examen. Después se agrega poco a poco agua destilada hasta igualar los tintes. Se mide al agua empleada y se obtendrá la diferencia hemolítica o índice hemolítico buscado aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{V \times H}{V + Ld} = \text{cantidad de hematíes hemolizados.}$$

V = volumen inicial en ambos tubos.
H = cantidad de hematíes.
Ld = cantidad de agua empleada en la dilución.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Reacción de Lange.—*Método de* EICKE-ESCUCHEN.—*Elementos necesarios*: a) *Agua bidestilada reciente.* b) *Solución de cloruro de oro en agua bidestilada al 10 por 100* (1 gramo en 10 c. c.). c) *Solución en agua bidestilada de carbonato potásico al 5 por 100* (1 gramo en 20 c. c.). Debe ser reciente. d) *Solución de glucosa al 5 por 100* (1 gramo en 20 c. c.). Debe ser reciente.

Se emplea vidrio de Jena, limpio por frotación y agua jabonosa, aclaramiento, sumersión en agua clorhídrica durante varias horas, lavado repetido con agua corriente y después con agua destilada y bidestilada. Después de seco, se esteriliza.

Para preparar la solución de oro coloidal se disponen varios vasos de precipitado de litro, con 500 c. c. de agua bidestilada recientemente obtenida. A cada uno se agregan 0,5 de solución de cloruro de oro y 2,5 de la de glucosa. Se ponen a calentar con ciertos intervalos de tiempo, y cuando el primero empieza a hervir, se añade, gota a gota, la solución de carbonato potásico, agitando constantemente con una varilla de vidrio, y en el momento que el líquido toma de súbito color rojo oscuro, se cesa de añadir carbonato y se retira del fuego. Por lo corriente precisan alrededor de 2 c. c. de carbonato.

Lo mismo se procede con los demás vasos, y una vez frías las soluciones se eligen las que tengan color rojo púrpura, sin reflejos azulados y transparentes por refracción. El contenido de los vasos, de estas condiciones, se mezclan y ensayan con líquidos normales y de paralíticos y tabéticos.

Modernamente se exige que estas soluciones sean neutras, pues las alcalinas son poco sensibles y las ácidas dan reacciones inespecíficas con líquidos normales, aun cuando sean incapaces de reaccionar con los líquidos ciertamente positivos. MÜLLER aconseja ensayar las soluciones con solución alcohólica de rojo de alizarina al 1 por 100, colorante que con los álcalis se colorea en rojo púrpura: con los ácidos, en amarillo limón, y con las soluciones neutras, en rojo amarillento; y fundándose en esto se propuso la siguiente técnica: A 4 c. c. de solución de oro se agregan dos gotas del indicador. Si la reacción es neutra, es utilizable la solución, y si es ácida, se coloca una serie de tubos con 1 c. c. de agua destilada. Al primero se le agregan 1 c. c. de solución N/50 de sosa; se mezcla y se toma 1 c. c., que se lleva al tubo 2, y así sucesivamente. Después se agregan a todos 5 c. c. de solución de oro y dos gotas del indicador. De este modo sabemos cuál es el tubo con reacción neutra y la cantidad de álcali requerido para conseguirlo, deduciendo por el cálculo el álcali que hay que agregar a la solución. Si ésta es alcalina, se puede

Instituto San Isidro de Madrid 2009

proceder del mismo modo, sirviéndose de una solución de ácido acético N/50 para neutralizarla.

Según UNANUE, es mejor determinar el pH con el rojo fenol como indicador, operando con 10 c. c. de solución de oro y 1 c. c. del indicador, añadiendo sosa N/50 o ácido acético N/50 hasta obtener el pH de 6,9, pues dicho autor establece que las soluciones cuyo pH es superior o inferior a esta cifra, son inadecuadas.

Práctica de la reacción. — *Elementos necesarios.* — a) *Solución de oro coloidal.* b) *Solución de cloruro sódico purísimo en agua recientemente bidestilada al 0,4 por 100.* c) *Tubos de ensayo bien limpios y esterilizados* (empléese la técnica ya citada). d) *Pipetas de*

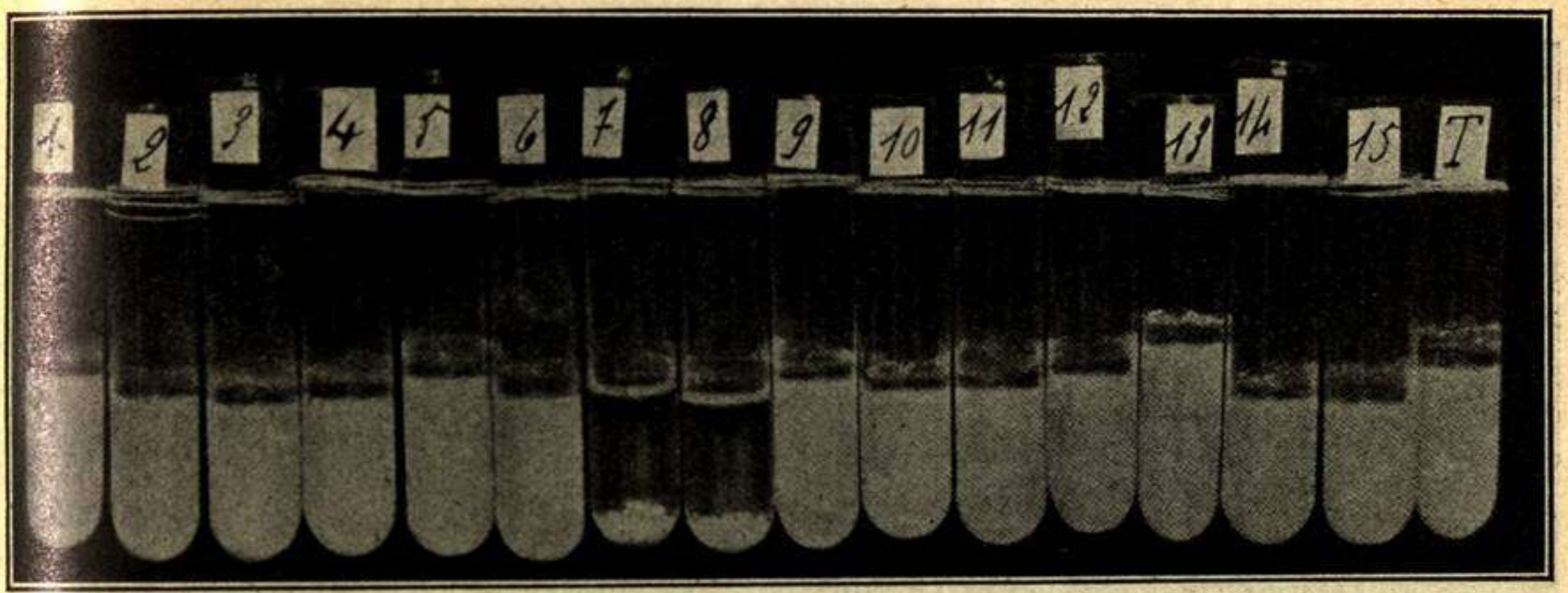


FIG. 65.

Reacción del benjuí coloidal. Reacción normal (0000002200000000) (GUILLAIN, LAROCHE y LECHELLE).

1 c. c. y de 10 c. c. esterilizadas, divididas, respectivamente, en centésimas y décimas.

Se disponen trece tubos. En el primero se vierte 1,8 de solución salina al 0,4 por 100 y en el segundo y sucesivos 1 c. c. Al tubo número 1 se agregan 0,2 de líquido (transparente y exento de sangre). Se agita y se toma 1 c. c., que se lleva al tubo 2; se agita esta mezcla, se toma 1 c. c. y se lleva al tubo 3 y así sucesivamente, y cuando se llega al tubo 12 se toma 1 c. c. y se desecha. El tubo 13 sirve de testigo. De este modo hemos preparado diluciones al 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, etc., hasta 1/20.000. A todos y cada uno de los tubos se agregan 5 c. c. de solución de oro coloidal, agitando suavemente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se hacen lecturas al cabo de unos minutos de practicar la reacción, a la media hora y a las veinticuatro horas. Las lecturas se deben hacer a la luz del día. La lectura, al cabo de unos minutos, orienta acerca del *tipo de reacción,* cuya intensidad aumenta en el transcurso de las horas.

El líquido debe ser reciente o haber sido obtenido pocos días antes y no debe tener sangre. Es imprescindible recogerle en tubos limpios de vidrio neutro esterilizado y tapados con algodón o con corcho recubierto de papel de estaño, nunca con corcho sin este requisito ni con tapón de caucho. Esta exigencia conviene a todas las reacciones coloidales.

Reacción del benjuí coloidal de Guillain, Laroche y Leche-

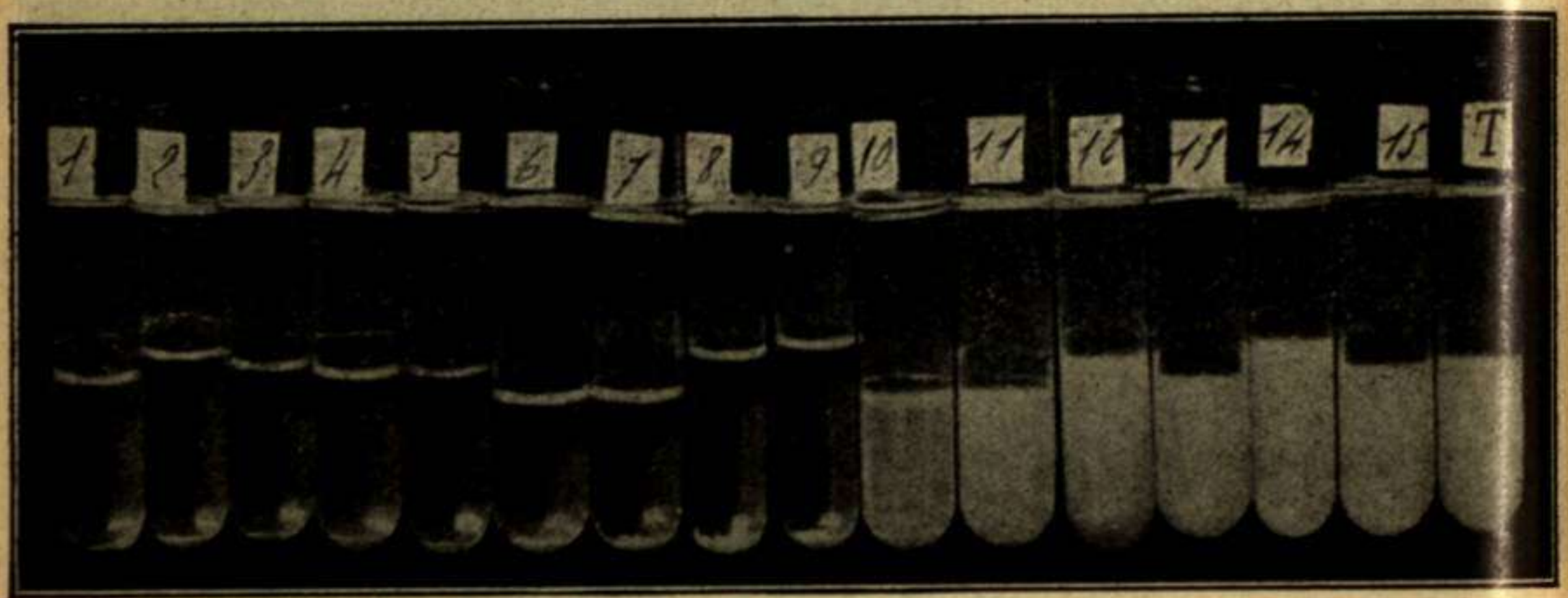


FIG. 66.

Reacción del benjuí coloidal. Reacción positiva obtenida con un líquido procedente de un paralítico general (2222222220000000) (GUILLAIN, LAROCHE y LECHELLE).

lle.—TÉCNICA DE LA REACCIÓN COMPLETA.—*Soluciones necesarias.* a) *Solución de cloruro sódico en agua bidestilada recientemente obtenida y en la proporción de 0,10 gramos por litro.* Esta solución debe usarse de reciente preparación. b) *Solución alcohólica de benjuí,* preparada incorporando un gramo de resina de benjuí (amigdaloide, natural de Sumatra, pero no con el polvo comercial, que puede sufrir oxidaciones e impurificaciones) a 10 c. c. de alcohol absoluto, decantando a las cuarenta y ocho horas. c) *Suspensión coloidal de benjuí.* Se prepara vertiendo despacio, gota a gota, 0,3 de la solución alcohólica de benjuí en 20 c. c. de agua bidestilada, recientemente obtenida y calentada a 35°, consiguiéndose así una suspensión homogénea.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

PRÁCTICA DE LA REACCIÓN.—En 16 tubos de hemolisis, perfectamente limpios y secos, se disponen las siguientes cantidades de solución salina. En el tubo primero, 0,25; en el segundo, 0,50; en el tercero, 1,50, y en el cuarto y siguientes, 1. Después se agrega el líquido centrifugado y exento de sangre en absoluto, vertiendo en el tubo primero 0,75, y en los tubos segundo y tercero, 0,50. De este tercer tubo, después de hecha la mezcla, se toma 1 c. c. y se lleva al tubo cuarto; se mezcla; de éste se lleva 1 c. c. al tubo quinto, etcétera, hasta el tubo 15 inclusive. En el 16 se deja solamente la solución salina (testigo).

Se agitan suavemente todos los tubos y se les agrega 1 c. c. de suspensión coloidal de antígeno *recientemente preparada*. Se mezcla

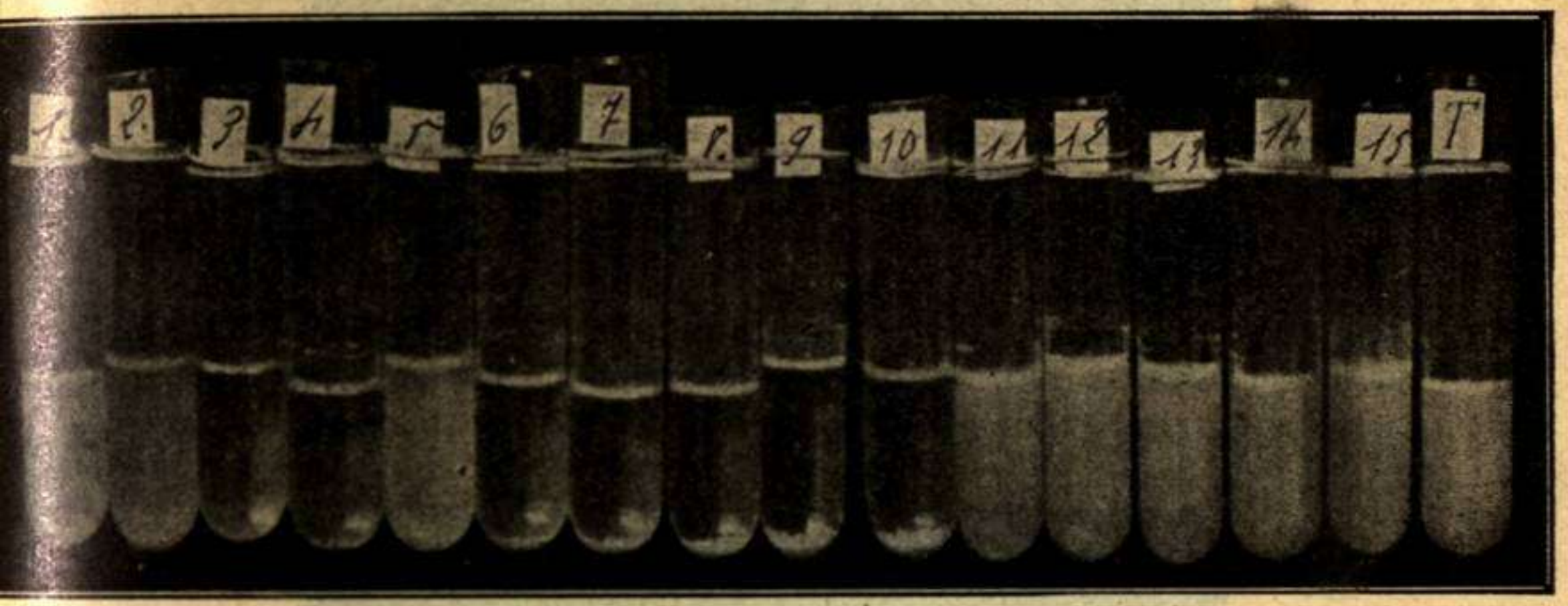


FIG. 67.
Reacción del benjuí coloidal. Reacción de tipo subpositivo (sífilis de neuro-eje: 1122122222000000 (GUILLAIN, LAROCHE y LECHELLE).

y se hace la lectura a las seis y a las doce horas. Los tubos con reacción positiva presentan precipitación completa. La reacción negativa se acusa por no variar el aspecto (lechoso por reflexión y opalino por transparencia) que se observa en el tubo testigo. En las reacciones subpositivas el aspecto es intermedio (precipitado y opalinidad de la masa líquida). En las gráficas la reacción negativa se marca con 0, la supositiva con 1 y las positivas con 2.

TÉCNICA DE LA REACCIÓN SIMPLIFICADA.—Sólo exige agua bidestilada reciente y la suspensión coloidal de benjuí, preparada como se ha dicho.

Se emplean cinco tubos de hemolisis. En el primero se colocan 0,50 de agua bidestilada; en el segundo, 1,5, y en los tres restan-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

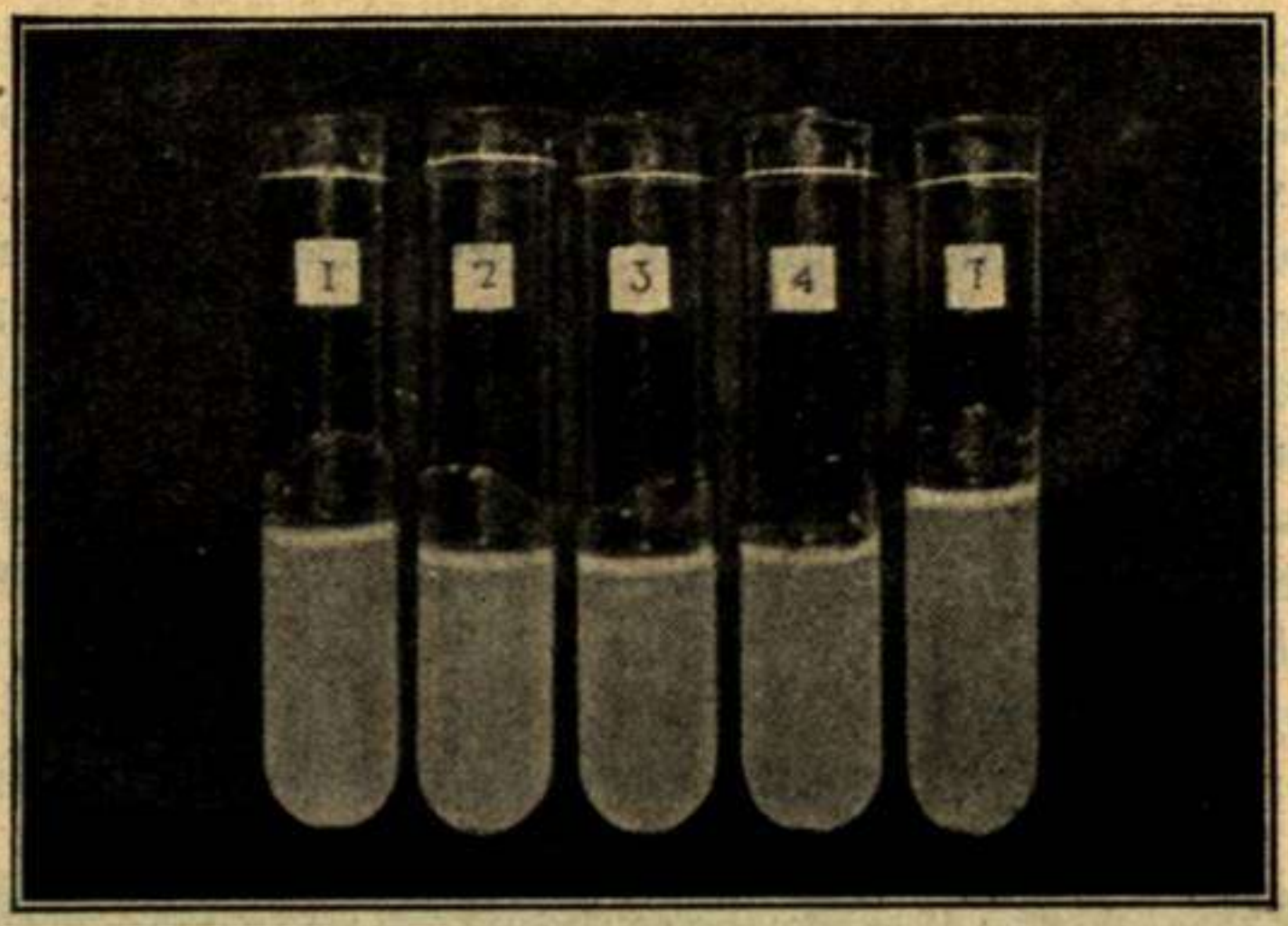


FIG. 68.

Reacción, simplificada, del benjuí coloidal de tipo negativo (GUILLAIN, LAROCHE y LECHELLE).

tes, 1 c. c. Se agrega entonces medio centímetro cúbico al primero y segundo tubos. De la mezcla del segundo se pasa 1 c. c. al tercero y de éste al cuarto, retirando del mismo 1 c. c., que se desecha. Después se agrega a todos los tubos 1 c. c. de la suspensión coloidal.

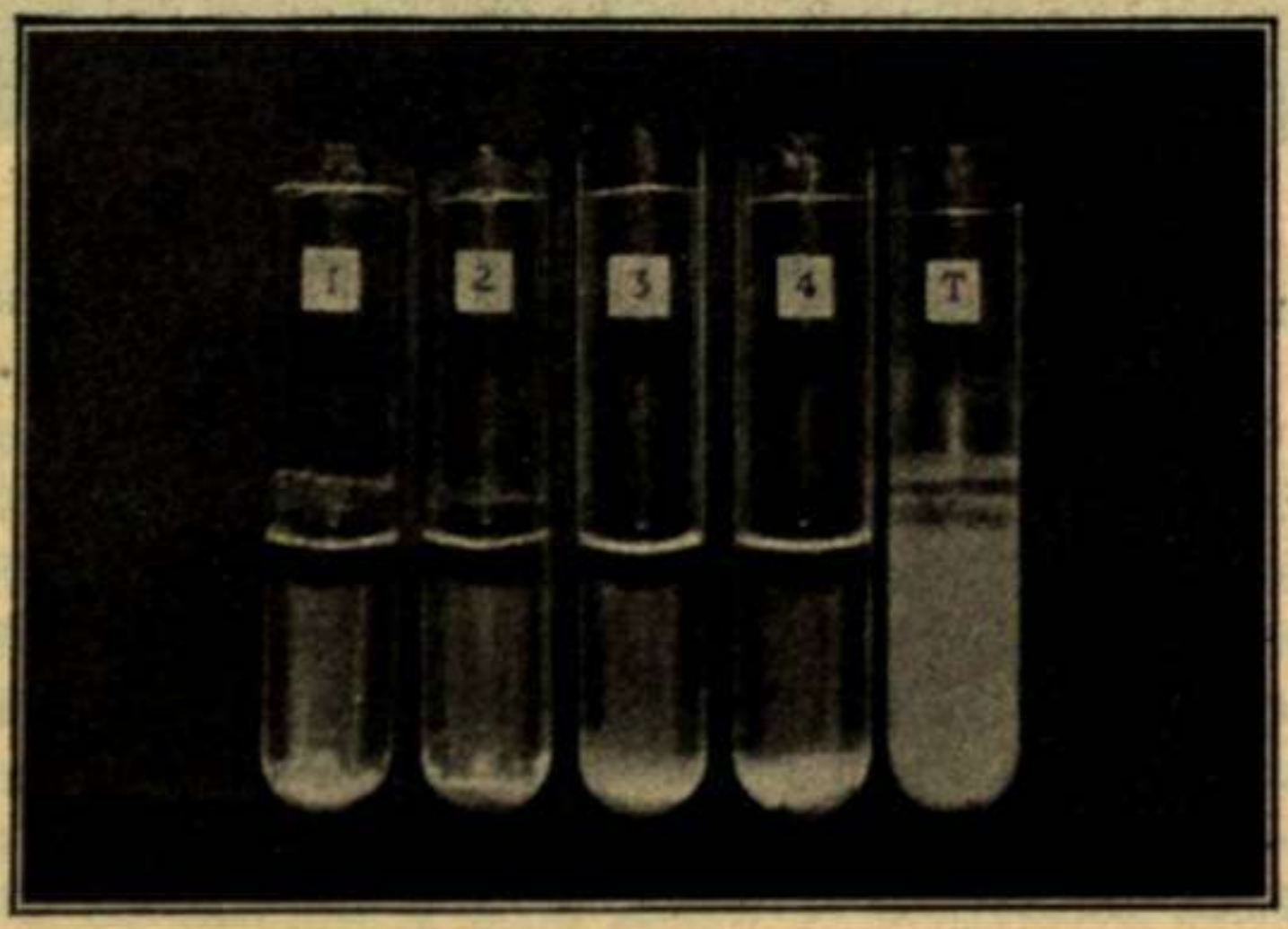


FIG. 69.

Reacción, simplificada, del benjuí coloidal de tipo positivo (GUILLAIN, LAROCHE y LECHELLE).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La lectura y notación se hacen con arreglo a lo expresado en la reacción completa.

Examen bacteriológico del líquido cefalorraquídeo.—El más elemental consiste en practicar frotes con el producto de la centrifugación y con la red fibrinosa que a veces se forma en los líquidos transparentes. Se hace la fijación primero al aire y después con alcohol metílico o alcohol-éter, y se colorea un frote por el método de GRAM, sirviéndose del ZIEHL diluído para la coloración de fondo, y otro frote por el método de ZIEHL. Con el primero se descubren las cocáceas (meningococo, neumococo, etc.), y con el segundo, los bacilos de KOCH.

Es buena práctica la siembra en gelós-ascitis o cualquier otro medio adecuado para el meningococo.

No es tarea fácil descubrir el bacilo de KOCH. Como complemento y con vista al estudio etiológico, aun cuando el resultado se obtenga muy *a posteriori*, interesa practicar inoculaciones o siembras en medio de LOEWENSTEIN.

Exudados y trasudados.—(Véase el capítulo correspondiente relativo a la interpretación de los análisis clínicos.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO IV

DATOS PARA LA PRACTICA DE LOS METODOS DE LABORATORIO MAS INDISPENSABLES EN LA CLINICA

(CONTINUACIÓN.)

EXAMEN BACTERIOLOGICO DEL PUS Y DE SECRECIONES DE HERIDAS.—Examen microbiológico de las secreciones de la boca y de la faringe.—Marcha a seguir en el diagnóstico bacteriológico de la difteria.—Examen bacteriológico de las secreciones rinales, del oído, de la conjuntiva, uretrales, vulvo-vaginales y uterinas.—Examen microbiológico de los productos obtenidos de las lesiones venéreas.—Examen de los productos de expectoración.

EXAMEN BACTERIOLOGICO DEL PUS Y DE SECRECIONES DE HERIDAS

Recogida y examen del pus.—La técnica de la recogida del pus varía según la región de que se trate y de que el foco purulento esté abierto o cerrado. De las localizaciones cerradas se obtendrá mediante jeringas que ajusten bien, para que la aspiración se haga en buenas condiciones, y agujas algo gruesas.

De los focos abiertos se obtendrá el pus mediante pipetas de PASTEUR, estiradas con precaución de que la parte terminal no sea muy fina. También puede emplearse la jeringa. El pus así obtenido se deposita en tubitos obturados por un algodón; todo esterilizado.

Cuando la cantidad de pus sea tan pequeña que no puede recogerse ni con pipeta de PASTEUR, habrá que recurrir al hilo de platino o impregnando una torundita de algodón; puede servir el dispositivo que aconsejamos para la toma de exudados faríngeos.

Es buena práctica la de hacer frotes del pus en el mismo momento de obtenerlo, siguiendo para ello, siempre que sea posible, la misma técnica que para hacer un frote de sangre, pues la extensión

Instituto San Isidro de Madrid 2009

con el platino desfigura los elementos citológicos. Se procurará que la capa extendida sea muy fina. Una vez secos los frotes se fijarán mediante el calor suave o, mejor aún, por adición de unas gotas de alcohol-éter.

La investigación microbiana ha de comenzar siempre por el examen de estos frotes, de los que conviene confeccionar tres o cuatro. Se harán coloraciones por los métodos de GRAM y de ZIEHL.

En gran número de casos el simple examen de un frote teñido por el método de GRAM informa acerca de la naturaleza del pus. Tal acontece con la demostración de la imagen microscópica de la actinomicosis, con la agrupación característica del gonococo en el período agudo de la blenorragia, etc.

Con esta orientación de los frotes y los antecedentes clínicos, se procederá a elegir los medios de cultivo apropiados para las siembras y la investigación ulterior del pus con arreglo a otras técnicas. De todos modos, nunca se prescindirá de sembrar tubos de caldo, de gelós y de gelós-ascitis o agar sangre, y para el cultivo de anaerobios, caldo glucosado, caldo común con cubo de albúmina, caldo de SORDELLI con parafina (hervido) y tubos de agar glucosado de VEILLON o agar de SORDELLI (1).

El examen, a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas, logra aislar, desde luego, varias especies, que algunas no necesitan más maniobras de identificación. Otras requieren una diferenciación ulterior en cultivo puro, estudio del cultivo en gelatina, patata, leche; acción patógena sobre los animales de laboratorio, acción de sueros aglutinantes, etc.

Muchos esporulados, que se encuentren como únicos huéspedes, pueden aislarse de un tubo de caldo SORDELLI sembrado, por calentamiento a 80° durante quince minutos o por ebullición durante uno a cinco minutos. Así ocurre con el b. edematiens, vibrión séptico y otros anaerobios. Otros tienen mayor susceptibilidad de sus esporos o se desarrollan con gran escasez en los medios usuales; así el bacilo perfringens necesita los medios albuminosos alcalinos sin carbohidratos, para generar sus esporos. Estos requisitos demuestran la necesidad de operar con varios medios de cultivo y dan a entender la complejidad de esta clase de trabajos cuando, sobre todo, afectan a ciertas asociaciones de aerobios y anaerobios.

Muchas veces hay que emplear medios de cultivo especiales: PETROFF, LÖWENSTEIN, etc., para tuberculosis; medios de SABOURAUD, para hongos, etc.

La conducta a seguir en cada caso la trazan los antecedentes clínicos y el curso de las primeras investigaciones. No es preciso en la inmensa mayoría de los casos, para las necesidades de la clínica, hacer un estudio de cultivos e inoculaciones en relación con todas las posibilidades de etiología. Las líneas directrices de todos estos procedimientos las trataremos más adelante en la descripción en particular de los principales agentes microbianos.

---

(1) En sustitución del caldo común, VEGA HAZAS ha ensayado con buen éxito el medio vitaminado de LECOQ, que está exento de carne y que se compone de extracto de malta, peptona, sulfato y fosfato potásicos, fosfato amónico, sal común y agua. Con este caldo se prepara el medio sólido por adición de gelós.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Recogida y examen de las secreciones de las heridas.—Un examen bacteriológico de los exudados de las heridas ilustra al cirujano para proceder en consecuencia, porque le informa acerca de la conducta terapéutica y sobre el pronóstico.

Es muy útil, a este respecto, numerar los gérmenes de dichos exudados. Esto se lleva a cabo haciendo frotes que se colorean por el método de GRAM y numerando un cierto número de campos para hallar la media aritmética. No se trata, desde luego, sino de un dato de valor relativo, especialmente interesante si se practica a diario para establecer la marcha del proceso.

Además de esta orientación es necesario hacer las siembras en aerobiosis y anaerobiosis tal y como se ha expuesto respecto al pus, recogiendo el material mediante pipetas de PASTEUR o con el platino (según la cantidad de secreción de que se disponga).

Respecto a los anaerobios, en ciertas heridas de tipo destructivo, la comprobación de la esporulación en los productos de la herida induce a intentar el aislamiento de las materias calentadas. De no comprobarla en las secreciones, se puede poner en el fondo de un tubo de caldo de bastante altura un trocito de tejido muscular de la lesión, en cuyo seno se hará la investigación de esporos a las veinticuatro o cuarenta y ocho horas y en caso afirmativo el aislamiento, calentando el fragmento antes de hacer la siembra ulterior en los medios sólidos o líquidos (agar glucosado de VEILLÓN, caldo o agar de SORDELLI).

De los aerobios tiene una gran significación el *estreptococo puógeno*. Por fortuna, su identificación no es difícil. En los frotes ya se aprecian las cadenas; el aspecto de las colonias en los medios sólidos pertinentes y la formación de cadenas en los medios líquidos deciden el diagnóstico.

Es inútil decir que en las heridas, en especial las de guerra, se encuentran otras numerosas especies aerobias (estafilococo, enterococo, b. fluorescens, coli, b. mesentéricus, etc.).

Las especies anaerobias, que tanta importancia tienen en las heridas de guerra, la adquieren cada vez más conforme se estudia el microbismo de los traumatismos abiertos. Las heridas producidas por asta de toro, que HOMBRÍA y AZNAR estudiaron desde este punto de vista, tienen una flora microbiana con nutrida representación de ciertos anaerobios: perfringens, histolítico, esporógeno, vibrión séptico, bacilo tetánico, b. bifermentans, etc.) y han sido equiparadas por estos autores a las heridas de guerra.

Para apreciar el grado de defensa del enfermo portador de la herida infectada se han propuesto varios procedimientos, que se fundan en el comportamiento del exudado frente a los gérmenes que alberga o del suero sanguíneo del enfermo respecto a los microbios de la herida. Al primer mecanismo corresponde el *puocultivo de* DELBET, que se practica recogiendo en un tubo la secreción, cuya estancia a la estufa demostrará si existe bacteriolisis, o sea defensa por

Instituto San Isidro de Madrid 2009

parte del enfermo (puocultivo negativo). Como contraprueba se siembra, simultáneamente, parte de la misma secreción que sirve para el estudio de la bacteriolisis.

Al segundo mecanismo corresponde el *puoserocultivo de* WRIGHT, encaminado a esclarecer si el grado de defensa del suero sanguíneo consiente el desarrollo de los microbios serofitos (estafilococo, estreptococo) o el de los serofitos imperfectos (*Proteus, b. piociánico, b. perfringens*). En el primer caso la reacción orgánica es favorable. En el segundo se establece que existe una claudicación del poder defensivo para la curación.

Se practica mezclando separadamente exudado de la lesión con suero sanguíneo del mismo enfermo y con el de un sujeto normal, para lo que se emplean las pipetas destinadas al estudio de las opsoninas. Por medio de la pipeta se aspira el exudado hasta la raya marcada y después se expulsa dicho exudado y se van aspirando alternativamente gotas de suero y burbujas de aire (seis u ocho gotas). Se procede del mismo modo con la pipeta testigo que contiene exudado del enfermo y suero normal. Al cabo de doce horas de estancia de los tubos en la estufa se proyectan las gotas en una placa de PETRI y de cada una se siembra en gelós. La presencia de serofitos imperfectos en las siembras de las gotas procedentes del enfermo indicará que éste no reacciona favorablemente en sentido curativo. Por el contrario, la presencia única de serófitos en ambas muestras, sobre todo si aparecen en menor cantidad en las siembras del suero del enfermo, inducirá a establecer que se está operando la curación.

DATOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA NATURALEZA DEL PUS Y SECRECIONES DE HERIDAS INFECTADAS

PROCESOS AGUDOS

Estafilococo.—En el pus se encuentra este coco en pequeños montones, en diplococos e incluso en cadenas de pocos elementos. Da sobre gelós unas colonias blancas espesas, de aspecto graso, que en la variedad áurea en dos o tres días toman color amarillo de oro. Liquida la gelatina y es GRAM positivo (1).

---

(1) MÉTODO DE GRAM.—1.º Coloración durante uno a tres minutos con violeta de genciana fenicado (*) o con violeta en solución de anilina.

(*) Violeta de genciana, 1 gramo; ácido fénico, 2 gramos; alcohol absoluto, 10; agua, 100. Se tritura el violeta con el alcohol; se añade el fénico y, por adiciones sucesivas, el agua. Al día siguiente se filtra.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El estafilococo cítreo da colonias amarillo claro, y el albus, blanco porcelana. Este último liquida menos la gelatina y algunas razas, nada.

Gran número de razas aisladas en los cultivos no son patógenas. Provienen de los tegumentos normales y son gérmenes saprofíticos. Desde luego el poder patógeno está vinculado principalmente a la variedad áurea. La inoculación de prueba se hará en el conejo común, por inyección intravenosa de algunas décimas de cultivo en caldo o de emulsión de colonias de cultivo sólido (un asa de platino en 2 c. c. de solución salina). Según la virulencia, se observa o un proceso septicémico agudo que mata en dos días, o localizaciones purulentas en riñón, miocardio, pulmón, etc., que llevan a la muerte en siete u ocho días, o bien se produce la muerte al cabo de quince a veinte días con localizaciones inflamatorias en articulaciones, etcétera. En el conejo joven se observan lesiones osteomielíticas.

Estafilococos anaerobios.—Su presencia es de gran significación en las secreciones genitales, en el curso de la infección puerperal. SCHOTTMÜLLER concede importancia a dos: el *aerógeno* y el *putrífico*. No son hemolíticos jamás en cultivos en anaerobiosis sobre placas de agar sangre sembradas por estría; en cambio, producen hemolisis en caldo al tercer día de desarrollo. El primero necesita medios albuminosos para crecer; el segundo crece bien en los medios no albuminosos, formando gas.

Estreptococo.—Los frotes del pus estreptocócico acusan los cocos en cadenas de pocos elementos, en diplococos y aislados. Toma el GRAM. En caldo, que a veces enturbia en un principio, forma largas cadenas. En gelós y en gelós-ascitis (en este crece más exuberantemente) da colonias a las veinticuatro o cuarenta y ocho horas, clásicamente comparadas con los granos de sémola.

Crece muy bien en agar sangre vitaminado (con el 1 a 1,5 de sangre). En agar sangre se aprecia la propiedad hemolítica que caracteriza a la mayoría de los estreptococos patógenos.

No liquida la gelatina.

La prueba del poder patógeno se hace inoculando intravenosamente al conejo 2 c. c. de cultivo de caldo-suero o caldo-sangre que ocasiona un proceso septicémico súbito o, si el animal presenta una mayor supervivencia, se aprecia artritis con pus y en los conejos muy jóvenes, osteomielitis. Inoculándole en la base de la oreja se aprecia con mayor finura el grado de virulencia. Así, los estreptococos muy virulentos dan lugar a la septicemia súbita; los menos virulentos, a lesiones erisipelatosas, y los muy poco virulentos, a simples abscesos o ligeras reacciones locales.

Tales son las características del estreptococo puógeno o erisipelatoso. Hemos de

---

2.° Se desprecia el exceso de color y se vierte encima del frote, sin lavar, el líquido de Lugol (*), que actuará durante uno o dos minutos.

3.° Lavado con alcohol-acetona (**) durante medio o un minuto.

4.° Lavado con agua.

5.° Coloración con fucsina diluída o con solución de safranina al 1 por 100.

6.° Lavado con agua.

Cuando se trate de investigar el bacilo diftérico, conviene decolorar sólo con alcohol y no más de un minuto, a no ser que nos propongamos diferenciarle de los pseudo-diftéricos que resisten a la acción decolorante de la acetona.

(*) Iodo, 1 gramo; ioduro potásico, 2; agua, 300.

(**) Alcohol, 5 partes; acetona, 1.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

citar también algunas de otros estreptococos que se encuentran en múltiples e importantes procesos.

Estreptococo viridans.—En placa de agar sangre da colonias finas, primero grisáceas y más tarde de un color verde negruzco. La hemolisis que produce es levísima y muy débil también su poder patógeno. El caldo sangre se enturbia por su desarrollo de un modo difuso y le presta color moreno. Es el agente de la endocarditis lenta y se encuentra en ciertos procesos infectivos como el aborto febril, amigdalitis, rinitis, conjuntivitis, etc.

Estreptococo mucoso.—Los elementos de esta variedad presentan en los frotes un halo debido a su cubierta mucoide. En los medios de cultivo forma como un barniz de consistencia mucosa, y cuando se obtienen colonias aisladas sobre agar-sangre, éstas son grandes y de color verde grisáceo. Es hemolítico, pero desarrolla esta propiedad con lentitud. Es un germen muy patógeno para el hombre y los animales y se le encuentra en procesos meníngeos, neumocócicos, pus de las otitis, etcétera.

Estreptococo no hemolítico vaginal.—De apreciación dificilísima en las placas de agar-sangre por la tenuidad de sus colonias y que se desarrolla bien en caldo peptonado al 8-10 por 100.

Estreptococo hérbidus.—Agente de procesos catarrales de vías respiratorias y que se encuentra también en la vagina. Sus colonias en agar-sangre son mayores que las del viridans.

Estreptococo ácidi láctici.—Encontrado por SCHOTTMÜLLER en varios casos de aborto febril y de enteritis infantil, se reproduce en la leche con formación de cadenas largas y de forma más bien bacilar. Genera ácido en fuerte proporción.

Estreptococo putrífico.—Es un anaerobio estricto cuyo mejor modo de aislarle es en capa profunda de gelós. Es muy característico de él el olor ocasionado por la formación de ácido sulfhídrico cuando se le cultiva en medios albuminosos. No es hemolítico. En los cultivos de algún tiempo se observan formas de bacilo.

Estreptococo escarlatinoso.—(Véase más adelante el examen bacteriológico de las secreciones de la garganta.)

Es útil para el diagnóstico la prueba del poder bactericida de SCHOTTMÜLLER, que se funda en observar el resultado positivo o negativo de la siembra de la especie en estudio después del contacto con sangre humana durante un tiempo determinado. Según ella, perecen por la acción de dicha sangre (*in vitro*), el viridans y el estreptococo no hemolítico y resisten, el estreptococo hemolítico, el mucoso, el hérbidus, el ácidi láctici y el neumococo.

Tetrágeno.—El más definido es el de la variedad albus (hay otras variedades, muchas de ellas cromógenas). Se presenta en los productos patológicos agrupado en tetradas capsuladas y al lado de ellas en diplococos, cocos aislados, tríadas, etc. No liquida la gelatina. La identificación no es siempre fácil. En los cultivos de gelós da colonias blancas espesas del mismo aspecto que el estafilococo y como él, además, es GRAM positivo y en los medios usuales no presenta cápsulas; esto hace fácil la confusión. La inoculación al ratón y al cobayo, en los que según la virulencia determina septicemia o abscesos, permitirá ver los gérmenes con cápsulas, así como el cultivo en suero líquido de conejo.

Neumococo.—Diplococo lanceolado GRAM-positivo. Su diagnóstico no siempre es fácil: puede confundirse con el enterococo. En los productos patológicos y en los cultivos albuminosos aparece con cápsula. Enturbia ligeramente el caldo. En gelós y gelós ascitis se obtienen colonias pequeñas y transparentes. Crece muy bien

Instituto San Isidro de Madrid 2009

en agar-sangre vitaminado y en medio de TRUCHE (1). En medios sin albúmina se observan cadenas.

Se disuelven los neumococos por adición de bilis (esto constituye la prueba de NEUFELD, que se practica agregando 0,2 de bilis por cada 2 c. c. de cultivo en caldo de veinticuatro horas. El fenómeno se verifica en menos de media hora). El ratón es muy sensible y sirve para prueba diagnóstica. Una minúscula porción del producto sospechoso inoculado al ratón le mata por septicemia fulminante, encontrándose el germen en la sangre, vísceras y tejidos. Por los sueros aglutinantes respectivos se puede hacer la clasificación en los tipos que se admiten.

Bacilo piociánico.—La existencia de este agente de la supuración se sospecha ya cuando el pus tiene color azul. Los cultivos en caldo y en gelós ostentan una coloración verdosa.

Es un bacilo GRAM-negativo, dotado de una cilia en un extremo: anaerobio facultativo, pero que se desarrolla mejor en aerobiosis (37°) y que crece bien en los medios corrientes. Enturbia el caldo y le presta la coloración de referencia que aparece de arriba abajo, y da en gelós un cultivo gleroso. Liquida la gelatina. Su poder patógeno, de diversa intensidad, se muestra contra los animales usuales de experimentación.

De los pigmentos que genera: *piocianina, pigmento verde fluorescente* y *pigmento amarillo verdoso*, sólo el primero caracteriza al bacilo de GESSARD. Dicho pigmento se extrae agitando con cloroformo el cultivo en caldo, previamente alcalinizado por el amoníaco. Después se lava el cloroformo con agua clorhídrica que recoge la piocianina y deja las grasas y al agua del lavado (cuyo color se ha hecho rosado por el ácido) se agrega de nuevo amoníaco, con lo que surge de nuevo la coloración azul. Una nueva agitación con cloroformo arrastra la piocianina ya pura y apta para obtener los cristales mediante evaporación.

Los bacilos que, siendo sospechosamente piociánicos, no den la piocianina, deben cultivarse en el medio destinado para este fin (gelós peptoglicerinada de GESSARD).

Neumobacilo.—GRAM-negativo, polimorfo, dotado de una cápsula característica en los productos patológicos y en los medios albuminosos. No liquida la gelatina, enturbia el caldo y en gelós da una película mucosa, característica.

Colibacilo.—Hay una extraordinaria diversidad de razas. Está constituído por bastones de dos a tres micras. Es GRAM-*negativo*. Enturbia el caldo, dando olor fecaloideo. Sobre gelós forma una estría blanca de aspecto cremoso. No liquida la gelatina. Coagula la leche. Enrojece la leche tornasolada. Da colonias rojas en el medio de ENDO o de DRIGALSKI, decolora el rojo neutro y no es aglutinado por los antisueros del grupo tífico.

Dada la ubicuidad del germen en cuestión, su hallazgo en los lugares que pueden alojarle normalmente, hay que valorarle antes de darle la significación de agente causal. Sería una prueba afirmativa la existencia de aglutininas para el colibacilo aislado en la sangre del enfermo.

Enterococo.—Es de gran polimorfismo. Su aspecto en los productos patológicos recuerda al neumococo. También hay que hacer el diagnóstico diferencial con el estreptococo, ya que su aspecto en los medios líquidos recuerda la morfología de éste. Es GRAM-positivo.

---

(1) Se obtiene un buen cultivo, tanto de este germen como del bacilo de PFEIFFER, empleando del agar vitaminado (según fórmula de PARK y WILLIAMS), la parte transparente, exenta de corazón, mezclada con el 3 por 100 de sangre (VEGA HAZAS).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En los cultivos en caldo forma cadenas de diplococos en unión de diplococos aislados y de pequeñas agrupaciones en montón, algunas en forma de bacilos, tríadas o tétradas. Sobre gelós, donde da colonias primero transparentes y luego opacas, forma muy pocas cadenas. En el caldo produce en el fondo un sedimento que al agitarle se eleva en tirabuzón, sin mezclarse con la parte líquida (dato de gran valor). Hay razas no virulentas para el ratón.

Proteus.—Bacilo de una a dos micras; algunos en coco o cocobacilo. GRAM-negativo. En gelós da una capa mucosa blancogrisácea que se extiende rápidamente, y en gelatina, que liquida, una zona central rodeada de un halo en forma de filamentos del que parten, en forma radiada, prolongaciones que se extienden con amplitud. Enturbia el caldo.

El proteus X^{19} aislado de la orina de un tífico por WEILL y FÉLIX es aglutinado por el suero de los exantemáticos; propiedad que en nuestros días se da con mucha menor intensidad y constancia.

Otros agentes encontrados en las supuraciones agudas.—La propiedad puógena la poseen, desde luego, otros gérmenes cuyas características, como dijimos, corresponden a otro lugar, por su significación especial en ciertos procesos patológicos, como el gonococo (véase más adelante), meningococo (examen de líquido cefalorraquídeo), ambas disentéricas (examen de heces, etc.), etc.

Carbunco.—En la serosidad recogida de la pústula maligna se descubren, por el estudio de los frotes, unos bacilos largos (5 a 6 micras). GRAM-positivos, agrupados en cadenas, que a veces parecen cañas de bambú. Es aerobio verdadero; crece en gelós en colonias blancogrisáceas, espesas, de aspecto seco. En gelatina (20°) se obtienen colonias que en el primer día son pequeñas y blancas y ulteriormente, a las treinta y seis horas, ofrecen el aspecto de un hilo enredado; después (tres a cuatro días) adoptan la disposición de filamentos ondulados o de cabellos en bucle; finalmente, liquida el medio.

No esporula en el organismo vivo ni en el cadáver mientras éste permanece intacto. La sección, haciendo penetrar el oxígeno, provoca la esporulación. En los medios de cultivo esporula a temperatura inferior a 42°.

Inoculado al cobayo (producto patológico o cultivo), subcutáneamente, determina la aparición de edema en el punto de la inoculación, con hipertrofia de los ganglios vecinos. El animal presenta un estado disneico, coma, hipotonía y muerte. La autopsia descubre bacteridias en todas las vísceras.

PROCESOS CRÓNICOS

Bacilo de Koch.—El resultado negativo de una investigación bacteriológica de pus respecto a los gérmenes comunes, ya es un dato en pro de la existencia del bacilo tuberculoso; pero tampoco es una rareza la asociación de éste con los puógenos.

La técnica de investigación se ha de hacer con arreglo a la conducta que se expone en el capítulo del examen del esputo. Cabe, pues, el examen de frotes directos teñidos por el método de ZIEHL, pero en la inmensa mayoría de los casos es necesario el examen del sedimento obtenido por centrifugación del producto homogeneizado

Instituto San Isidro de Madrid 2009

(mezcla a partes iguales de pus y solución de antiformina al 30 por 100, agitación vigorosa y permanencia a 37° durante algunas horas; centrifugación, lavado y confección de frotes). El cultivo se puede hacer en los medios adecuados (PETROFF, BESREDKA) del mismo sedimento de la homogeneización, empleando en este caso una técnica más suave (una parte de pus por cuatro de antiformina al 4 por 100 durante sesenta minutos a 37°), después de lavar con agua destilada dicho sedimento, o también se puede recurrir a los procedimientos de HOHN o LÖWENSTEIN, cuyo primer tiempo consiste en tratar el producto donde se investigue el bacilo de KOCH, con una solución de ácido sulfúrico, que obra eliminando los agentes de contaminación: en el de HOHN, mediante una solución al 10 por 100 en proporción de 1 por 10 durante veinte minutos, y en el de LÖWENSTEIN con una solución al 15 por 100 a partes iguales durante quince minutos como máximo. En el medio de cultivo de este último autor (1), de cuyas excelencias estamos convencidos y cuyo empleo aconsejamos, se obtienen colonias muchas veces antes de doce días. Conviene hacer examen microscópico del material sembrado, aun cuando no se vean colonias típicas. El crecimiento puede retardarse mucho (dos-tres meses).

La siembra debe hacerse con pipeta que recoja el producto de la centrifugación después de actuar el ácido y de haber lavado el sedimento con agua esterilizada.

La inoculación conviene hacerla con productos de la acción de estas sustancias, que evitan infecciones sobreañadidas y la pérdida de los animales, antes de tener un diagnóstico.

Hongos patógenos.—De los hongos parásitos nos interesan en este lugar, por razón de su mayor frecuencia, el *Actinomyces bovis* y el *Sporotrichum* BEURMANNI.

Actinomyces bovis.—En el pus de los tumores actinomicósicos se encuentran unos granos amarillentos, como de un milímetro, cuyo examen microscópico revela una típica estructura constituída por la parte central miceliana, GRAM-positiva, y la periférica, GRAM-negativa, formada por los cuerpos en maza. El micelio es ácido-resistente, pero con menos intensidad que el bacilo de KOCH.

El diagnóstico se impone por esta imagen microscópica obtenible por simple aplastamiento de un grano sobre el portaobjetos, desecación, fijación por el alcohol-éter y coloración por el método de GRAM. El cultivo, en rigor, no es necesario para

---

(1) Una mezcla de 12 grs. de glicerina, 6 grs. de fécula de patata y 150 grs. de una solución compuesta de 3 grs. de esparraguina, 60 de glicerina y uno de fosfato monoácido de potasio, citrato de sosa y sulfato de magnesia. Completado hasta un litro el volumen con agua destilada, se hierve durante quince minutos y se mantiene a 56° durante una hora. A esta temperatura se añaden 4 huevos y una yema, y después de emulsionar se adicionan 5 c. c. de solución de rojo congo al 2 por 100; se filtra por gasa y se confeccionan tubos inclinados, sin pasar de los 85° en la esterilización.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

el diagnóstico. Se hace sembrando en gelós, de cuyo primer pase se retirarán a los dos días aquellos granos no rodeados de colonias de impurificación para pasarlos a tubos de suero coagulado en el que a los cinco o seis días (37°) se consigue cultivo puro con reproducción exclusiva de filamentos micelianos.

En los cultivos viejos sólo se observan esporos.

El suero de los actinomicósicos aglutina los esporos del *Sporotrichum Beurmanni*. Puede emplearse la fijación del complemento con suero de enfermo y antígeno de cultivos de *Actinomyces;* antígeno que también fija el complemento con suero de esporotricósicos y enfermos de muguet, así como ambas clases de antígeno fijan el complemento con suero de actinomicósicos.

Sporotrichum BEURMANNI.—Los frotes practicados con el pus de los gomas esporotricósicos no suelen arrojar datos de suficiente significación para el diagnóstico, puesto que el hallazgo del germen se traduce en pequeñas formas fusiformes u

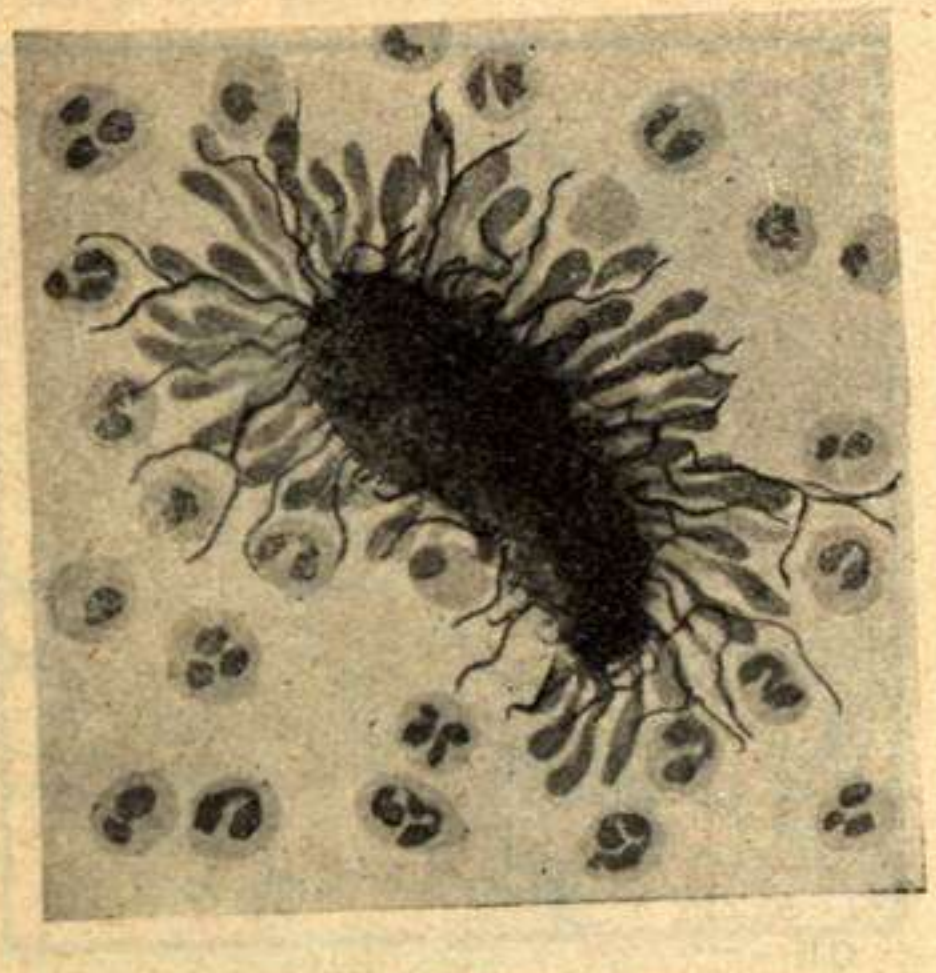


FIG. 70.

Actinomyces bovis.—Grano actinomicósico.

ovaladas de 3 a 5 micras de longitud por 2 a 3 de anchura, GRAM-negativas, asemejables a levaduras, cuyo número puede ser muy escaso y la diferenciación en el medio purulento no siempre fácil.

El cultivo en medio de SABOURAUD (gelós, 10 partes; peptona, 10 partes; glucosa, 40, y agua, 1.000) a la temperatura del laboratorio (20-22°) y cuidando de no capuchonar los tubos, proporciona colonias típicas, blanco azuladas, salientes, con circunvoluciones y rodeadas de una aureola plana, que pasada una semana se oscurecen y toman un color moreno que acaba por ennegrecer, rodeándose de un halo blanco cubierto de un polo blanco. Estas colonias están constituídas por micelios largos y finos, GRAM-positivos, con esporos agrupados en varias unidades en la extremidad de los pedículos, y conidias aisladas.

BEURMANN y GOUGEROT idearon la siembra del pus, dejando caer éste en el tubo de cultivo por la pared opuesta a la gelós, con objeto de observar al microscopio, a los dos días, en el límite del medio, la formación de micelios entre los elementos del pus.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los esporos son aglutinados por el suero de los enfermos de esporotricosis. Dicho suero posee, además, coaglutininas para otros hongos como el del muguet y el *oidium tricofiton*.

La obtención de esporos para la prueba de aglutinación es fácil. Se consigue triturando en seco costra cultural de un cultivo de esporotricosis de cinco semanas con suero salino y filtrando por papel para retener los micelios.

La fijación del complemento es positiva con antígeno de esporos. El suero de los actinomicósicos y de enfermos de muguet también fija el complemento con dicho antígeno; del mismo modo el suero de los esporotricósicos fija con el antígeno actinomicósico y del muguet.

Principales especies anaerobias.—*Tétanos.*—El examen del pus de las heridas, a este respecto, tiene que basarse en el cultivo o la inoculación. El examen de los frotes informa muy mal por lo poco característico de su aspecto en la fase sin esporo, ausencia que suele ser la regla en estos casos, aunque no siempre.

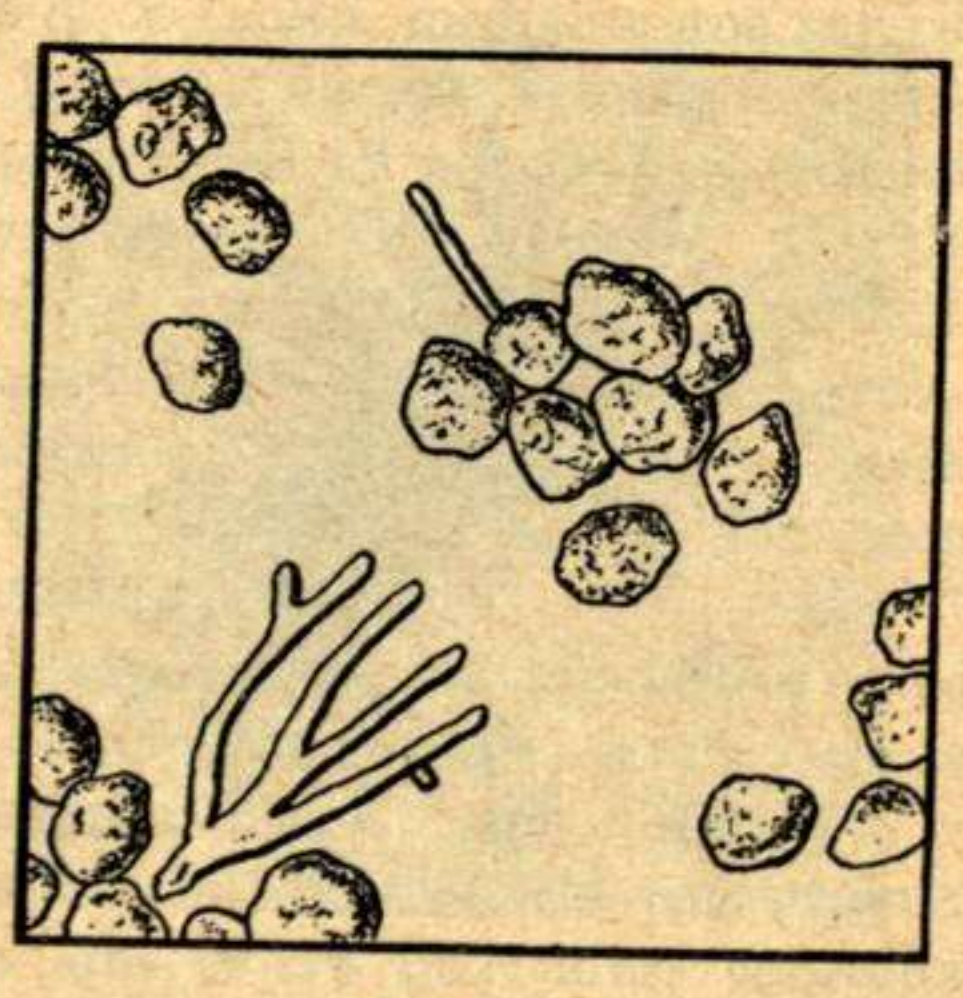


FIG. 71.

Sp. BEURMANNI.—Cultivo de cuarenta y ocho horas, según la técnica expuesta (pus, filamentos, iniciación de la esporulación.

La siembra del pus en caldo, en anaerobiosis, determina en cinco a seis días, un buen crecimiento del bacilo que se reconoce por su forma esporulada típica, en unión de otros gérmenes que impurifican el cultivo. Para purificarle, se somete el tubo a 100° durante dos minutos, a cuya temperatura resiste el esporo tetánico y perecen los gérmenes de contaminación, a excepción, naturalmente, de otros esporulados (vibrión, pseudotetánico). Por la resiembra se consigue el germen puro.

La inoculación subcutánea del cultivo o del pus produce el tétanos a los animales especialmente receptivos (cobayo, conejo, ratón), caracterizado por las contracturas que se inician en la vecindad del punto de inoculación con generalización y muerte consiguiente. El cobayo y el ratón exigen cantidades mínimas.

Vibrión séptico.—Está constituído por un bastón de 3 a 15 micras por 0,5 a una micra, móvil (movimientos de reptación), provisto de numerosas pestañas, GRAM-positivo, dotado de esporos en el cultivo y en el cadáver poco después de la muerte. Enturbia el caldo al que da olor de putrefacción; coagula la leche y liqui-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

da la gelatina. En gelós de VEILLON da colonias arborescentes. Es patógeno para casi todas las especies animales, determinando edemas crepitantes, fenómenos generales graves y la muerte. Su acción se neutraliza por el antisuero correspondiente. Hay razas avirulentas.

Se encuentra este germen, en esporo, en el suelo cultivado, en el agua proveniente del suelo, en el contenido intestinal del hombre y de los animales, etc. Produce una toxina que puede hacer perecer al conejo común en cinco minutos, inyectada a la dosis de 1 c. c.

Bacilo perfringens.—Es un bacilo corpulento, GRAM-positivo. Los cultivos de varios días dan bacilos GRAM-negativos. Es inmóvil. Sus esporos no se suelen observar en los medios ordinarios, sino que exigen un medio albuminoso, sin hidratos de carbono y con cierto grado de alcalinidad.

No todas las razas presentan esporos.

Enturbia el caldo, en el que produce olor desagradable. Genera gran cantidad

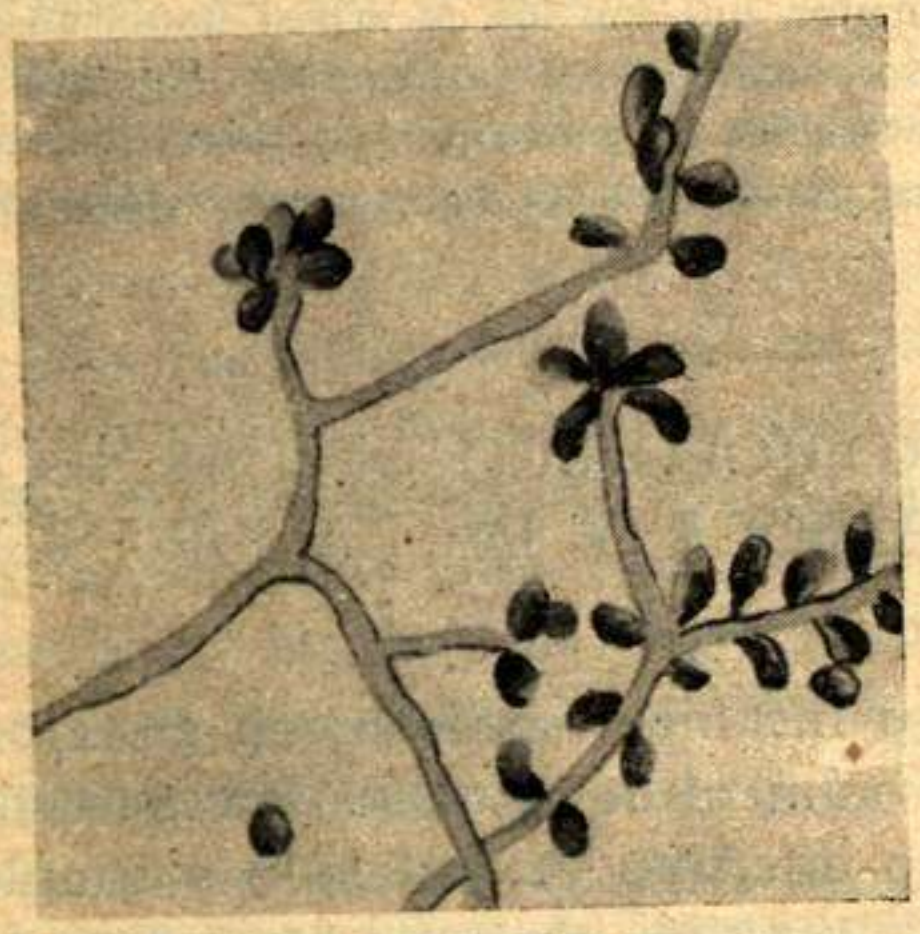


FIG. 72.

Sp. BEURMANNI.—Cuarto día de cultivo del pus depositado, conforme se ha expuesto (filamentos y esporos).

de gases que fragmentan el medio sólido. En gelós de VEILLON y en gelós de SORDELLI da colonias lenticulares. Licúa parcialmente la gelatina y coagula la leche. No ataca a la albúmina de huevo coagulada.

Produce aglutininas (diagnóstico diferencial).

Las razas patógenas determinan a los animales de estudio, por inyección intramuscular, zonas inflamatorias crepitantes que se extienden y forman como una bolsa de líquido sanioso con crepitación, color lívido de la piel y flictenas con terminación mortal. Esfacela los músculos.

Por inyección subcutánea, produce síntomas análogos.

Cuando la lesión cura deja tras de sí una zona necrótica.

Bacilo bellonensis.—Es un bacilo de 3 a 10 micras por 0,8 a 1. Tiene poca movilidad; en los cultivos no se hace ostensible. Es GRAM-*positivo* (coloración prolongada) y está provisto de pestañas. Tiene esporos en las lesiones y en los cultivos. Enturbia el caldo, produce gases de olor pútrido y coagula la leche; licúa tar-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

díamente la gelatina y no ataca a la albúmina de huevo coagulada. Por inyección a los animales determina la formación de aglutininas, útiles para la diferenciación. Produce una toxina muy activa que mata al cobayo por inyección endovenosa. Al mismo animal, por inyección subcutánea o intramuscular, determina un extenso edema. Esta acción patógena, al igual que ocurre con los otros anaerobios que nos ocupan, es neutralizable por el antisuero respectivo.

El bacilo *edematiens* tiene propiedades superponibles a las de este germen.

Bacilo esporógeno.—Es de tamaño y forma análogos al del vibrión y está provisto de pestañas. Es GRAM-positivo. Sus cultivos poseen múltiples esporos. Coagula la leche y liquida la gelatina. Inoculado en la masa muscular ocasiona destrucción del tejido, la formación de una bolsa crepitante y la muerte.

Bacilo histolítico.—GRAM-positivo, ciliado, con esporos. Enturbia el caldo, liquida la gelatina y coagula la leche. En el cobayo, por inyección intramuscular, produce una destrucción tan intensa que deja el hueso al desnudo. La toxina que genera mata el conejo a la dosis de 1 a 2 c. c. por inyección intravenosa.

A los gérmenes citados, que son los de mayor importancia por contar con remedios terapéuticos específicos (sueros antitóxicos), hay que añadir un cierto número, no corto, de anaerobios (*b. putrificus, b. fallax, b. aerofaetidus,* etc.), cuyo estudio está poco sistematizado, por lo que no tienen adecuado lugar en esta breve relación.

EXAMEN MICROBIOLOGICO DE LAS SECRECIONES DE LA BOCA Y DE LA FARINGE

Al bacteriólogo incumbe esclarecer, en estos productos, la presencia de un cierto número de gérmenes que pueden ser agentes causales de un proceso infectivo ya instalado o simples huéspedes que medren sin causar la afección, pero con aptitud de propagarse a otros individuos a quienes invadan de un modo activo. Ambos objetos del examen bacteriológico de estas regiones: diagnóstico etiológico y esclarecimiento de los portadores de gérmenes, integran sumo interés.

Interesa investigar aquí, principalmente, el bacilo diftérico y los seudodiftéricos, la asociación fusoespirilar de VINCENT, el muguet, leptotrix, estreptococos, estafilococos, neumococos, neumobacilos, etc. Ciertamente, en este lugar cabría estudiar gran número de gérmenes, ya huéspedes accidentales, ya causantes de lesiones genuinas, como los agentes de la actinomicosis y la esporotricosis, el bacilo de KOCH, el espiroqueta pálida, etc. Sólo debe señalarse, sin embargo, lo que es más típico y frecuente de esta región en sus aplicaciones prácticas respecto a exudados. Precisar la existencia del bacilo diftérico es con mucho lo más importante, sobre todo en patología infantil, donde la prescripción de un examen bacteriológico de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

exudado faríngeo vale tanto como solicitar la investigación del bacilo de LOEFFLER.

Ante todo hay que tener en cuenta que el examen bacteriológico de los exudados faríngeos, como toda investigación microbiana que afecta a regiones tan en contacto con el exterior, exige una interpretación muy cuidadosa. Todos los datos se han de ponderar escrupulosamente y todas las reservas serán pocas para no llegar a conclusiones erróneas. Este requisito se exagera tratándose de ciertos gérmenes, que tienen a este respecto una significación imprecisa: estafilococo, estreptococo, neumococo, FRIEDLÄNDER, tetrágeno, etc., y que aparecen con frecuencia en asociaciones muy variables, con predominio de alguno de ellos, rara vez aislados; sin que pueda decirse meramente por esta investigación, aun siendo rigurosa y determinando incluso el factor de patogenidad, sino que se trata de una lesión con tales gérmenes, pero rara vez será factible puntualizar que es originada por ellos. Será, sin embargo, un dato de gran valor para aceptar que se trata del verdadero causante, el predominio de tal o cual germen en frotes y cultivos o la obtención del cultivo puro. En la difteria misma, no obstante estar bien estudiada, no es siempre lícito establecer un diagnóstico sin la colaboración del factor clínico, puesto que la existencia de portadores puede llevar a establecer un concepto etiológico equivocado.



FIG. 73.

Reglas generales para el examen de los exudados faríngeos y bucales.—Se harán siempre frotes y siembras. Ambos procedimientos se complementan. Unas veces deciden el diagnóstico los frotes (bacilo fusiforme, muguet, leptothrix); otras veces la demostración corre a cargo de las siembras (difteria, estreptococo hemolítico, etcétera); otras sirven, cuando menos, los cultivos para la confirmación de los datos de los frotes, y muchas veces el predominio de tal o cual germen en la siembra y en los frotes permite establecer la etiología con toda probabilidad (cocáceas, b. FRIEDLÄNDER, etc.). Finalmente, la presencia de especies anaerobias sólo puede patentizarla el cultivo.

Para la recogida de los exudados es siempre preferible emplear el hilo de platino, porque las siembras dan así una reproducción más discreta y se obtienen mejor colonias aisladas, pero la necesidad de hacer más de una toma para practicar frotes y siembras impide

Instituto San Isidro de Madrid 2009

usar este medio en los niños que no sean muy dóciles. De no poder hacer más que una toma preferimos el empleo de una torundita de algodón adaptada a un alambre, todo esterilizado de antemano y conservado como indica el dispositivo de la figura 73. Operando de este modo se recoge en un solo tiempo bastante cantidad de producto, que nos sirve para recoger de él exudado con el platino y sembrar los medios y después para, con la misma torunda, hacer los frotes.

La siembra de los tubos se practicará sin pasar el hilo de platino más de una vez sobre el medio de cultivo para lograr colonias aisladas. Para esto lo mejor es, en uno de los tubos de cultivo, hacer en la parte baja del medio una pequeña estría con el platino cargado de producto; después, quemar el platino y tocar nuevamente en la estría anterior para continuar su diseminación por el medio. En otro tubo se hará una estría sin esta maniobra, que en todo caso multiplique las posibilidades de la reproducción. Otro tanto puede hacerse si se opera con placas.

Los medios de cultivo a emplear variarán, naturalmente, con arreglo a la investigación de que se trate. Mas sin perjuicio de utilizar siempre algún medio selectivo para la difteria—más adelante se precisará este extremo—, se debe en todo examen sembrar tubos de gelós, gelós ascitis, gelós sangre y los medios anaerobiósicos al uso (VEILLON, SORDELLI) cuando se pretenda investigar esta flora.

Los frotes se colorearán por el método de GRAM, además de las coloraciones especiales que señalaremos en cada caso.

Bacilo diftérico.—Antes de indicar la marcha a seguir para su investigación y dada la trascendencia de este germen, será bueno señalar sus propiedades y la de los gérmenes confundibles con él.

Morfología.—El bacilo diftérico es un bastoncito inmóvil, desprovisto de cápsula y esporos que en las falsas membranas y en los frotes provenientes de ellas aparece en grupos bien nutridos en formas rectilíneas o incurvadas y de extremos redondeados. En los cultivos de corta fecha adopta una distribución más regular y se acusa más netamente la diferencia de tamaño, a saber: *bacilo largo* (4 a 5 micras), que se suele disponer con tendencia al amontonamiento; *bacilo mediano* (3 a 4 micras), más regularmente distribuído en agrupaciones de varias unidades, tendiendo a un cierto paralelismo o agrupado por parejas en posiciones angulares; *bacilo corto* (2 a 3 micras), de aspecto de cocobacilo, con extremos redondeados; *formas de involución*, privativas de los cultivos viejos y que adoptan formas piriformes, de maza, ramificadas, etc.

Coloración.—Se colorea fácilmente por soluciones diluídas de colores básicos de anilina (azul de LOEFFLER, azul de ROUX, violeta de genciana, ZIEHL diluído, etcétera).

Con el azul de LOEFFLER, azul de ROUX y azul alcalinizado se aprecia bien la textura del bacilo diftérico que no es uniforme, sino que presenta vacuolas que

Instituto San Isidro de Madrid 2009

dan al germen aspecto granuloso, sobre todo en los bacilos de gran talla. Además, suele ostentar unos corpúsculos metracromáticos que se presentan sobre todo en los extremos (corpúsculos polares de BABES-ERNST, NEISSER y que se hacen bien patentes por las coloraciones especiales (método de NEISSER y sus modificaciones) (1). Se ven bacilos con un solo corpúsculo y en ocasiones aparecen dos polares y uno central. No es un fenómeno constante la presencia de estos corpúsculos. Influyen en su presentación muchos factores: el cultivo, cuya constitución más adecuada es la de suero sanguíneo; la temperatura, que la óptima es de 34 a 37; el tiempo de cultivo, que no ha de ser inferior a nueve horas ni superior a veinticuatro; el número de pases a través de medios de cultivo, ya que en el primero no es infrecuente el fracaso, amén de otras circunstancias, tales como la acción favorecedora de los cultivos impurificados por cocos (FRIEDRICH, AUGUST LENTZE).

Toma el GRAM, pero resiste poco a la decoloración por el alcohol, cuya acción no debe sobrepasar del minuto. No resiste a la acción de la acetona. De esta sensibilidad a la decoloración ha nacido un carácter diferencial de este bacilo con los llamados seudodiftéricos de tipo HOFMANN, que parece ser que DEGUY y B. WEILL han sido los primeros en señalar (1902). REH (1915) propuso como signo diferencial entre los bacilos diftéricos genuinos y los seudodiftéricos, entendiendo por tales los del tipo HOFMANN, el distinto comportamiento de unos y otros frente a la acción del GRAM practicada del siguiente modo: 1.° Coloración por el violeta de genciana fenicado o anilinado. 2.° Acción del Lugol. 3.° Decoloración durante un minuto, como mínimo, con alcohol acetona (cuatro partes de alcohol y una de acetona) y coloración de fondo (fucsina diluída, safranina, etc). Procediendo así, los genuinos bacilos diftéricos perderían la coloración violeta, por el contrario que los seudodiftéricos.

LANGER y KRUGER (1916) propusieron la diferenciación solamente con alcohol absoluto, prolongando la acción de este cuerpo durante quince minutos. A estas técnicas han concedido un valor absoluto LANGER, PECORI y otros autores. BURCKHARDT y ENRÍQUEZ, JACOBITZ y DUFOURT las reconocen un valor extraordinario, pero no absoluto. Esto es ciertamente lo que parece ocurrir en la práctica.

Según la experiencia más reciente de REH (1929), no es una prueba patognomónica, pero no es inferior a las demás pruebas rápidas, y cree que no pueden admitirse como diftéricos los bacilos de aspecto difteroide resistentes a la decoloración siempre que el cuadro clínico no sea típico de difteria y que se deben someter a control ulterior los bacilos difteroides con decoloración parcial.

Nuestra experiencia es también muy favorable para la prueba de decoloración. En nuestra ya larga práctica hemos comprobado la constancia de la decoloración de los bacilos diftéricos y la resistencia de los seudodiftéricos tipo HOFMANN; pero así como REH, hemos observado algunos casos (2 por 100) de bacilos cortos, resistentes al alcohol-acetona al 1/5 y, sin embargo, de acusada acción dermonecrótica para el cobayo.

La decoloración parcial, cuando se refiere a coexistencia de bacilos resistentes y no resistentes, entraña dificultad de interpretación, porque a veces es debida a la presencia simultánea de ambos gérmenes. Sin embargo, hemos de señalar que aun

---

(1) Para la coloración de los granos metacromáticos empleamos con muy buen resultado el procedimiento de FALIÈRES, que practicamos así: 1.° Coloración durante 18-20 segundos por el azul de metileno boratado (azul de metileno, 2 grs.; bórax, 0,50 grs.; agua destilada, 100 grs.; alcohol absoluto, VIII gotas). 2.° Lavado. 3.° Coloración con solución de vesubina al 1 por 1.000, durante algunos minutos. 4.° Lavado.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

en presencia de cultivo puro de difteria se observan a veces bacilos que retienen el color violeta, total o parcialmente, al lado de bacilos totalmente decolorados. Esto pasa sobre todo en los cultivos de más de veinticuatro horas. Por consiguiente, se dará valor al fenómeno aun cuando aparezca de un modo parcial.

Cultivos.—Es anaerobio facultativo, pero su desarrollo óptimo se verifica en aerobiosis, especialmente en medios a base de albúmina sanguínea. El medio clásico de esta naturaleza es el suero coagulado de LOEFFLER; medio en cierto modo electivo sobre el que el bacilo diftérico se desarrolla con más exuberancia y rapidez que los gérmenes que le suelen acompañar en las siembras. Nosotros empleamos el suero coagulado de caballo.

Las colonias se aprecian ya a las seis horas y a las dieciocho con gran abundancia. Son entonces como cabezas de alfiler, blancas, ligeramente amarillentas, de aspecto seco, granujientas a la lupa y de centro levemente elevado.

Enturbia el caldo al principio; después se aclara, o sin enturbiamiento apreciable surgen grumos que posan en las paredes del tubo y se condensan en la superficie en un velo blanco.

No coagula la leche ni liquida la gelatina. Crece lentamente sobre gelós y en medios anaerobiósicos se desarrolla con facilidad. Así, en el agar de VEILLON forma colonias en toda la altura del tubo.

Han tendido los bacteriólogos, por todos los medios que han tenido a su alcance, a simplificar el aislamiento por la confección de medios selectivos. Los más ensayados han sido a base de albúminas hemáticas con adición de compuestos de teluro. El teluro, introducido en la bacteriología diftérica por CONRADY y TROCH, ha constituído uno de los factores de la cualidad selectiva por el color negruzco que presta a las colonias (propiedad no específica) en los medios propuestos por DOUGLAS, PERGOLA, CLAUBERG, PESCH y KRÄMER, etc. Las albúminas hemáticas (sangre de carnero) regenerarían ciertas propiedades del bacilo diftérico respecto a formación de toxinas y granulaciones polares (E. MANSHEIM) y en unión de líquido ascítico y el telurito potásico, servirían para obtener colonias características por su aspecto y olor (CLAUBERG).

Aunando algunas cualidades de estos medios con propiedades inhibidoras de otros cuerpos sobre el crecimiento de los agentes de contaminación en los cultivos, han llegado PESCH y KRÄMER al medio agar-sangre K. I. C., compuesto de sulfato de cobre, cistina, agar, telurito potásico y sangre de carnero, cuyo poder de inhibición sobre los microbios contaminantes se hace extensivo incluso al mismo bacilo diftérico cuando el cultivo alcanza diez días.

Muy recientemente CLAUBERG ha modificado su procedimiento publicado en 1929 para el diagnóstico en cierto modo macroscópico. Emplea como medio de cultivo mezcla de agar-sangre-glicerina, solución de sangre en agua destilada y solución de telurito potásico.

Poder patógeno.—El bacilo diftérico segrega una toxina qu- produce la muerte del cobayo con ciertas lesiones características, a saber: congestión de suprarrenales y del aparato digestivo, a veces úlcera gástrica; lesiones de miocarditis, nefritis, etc. Inyectado el bacilo por vía subcutánea origina edema seroso o serohemorrágico local.

Otras propiedades del bacilo diftérico.—Produce en el caldo formación de ácido (ácido láctico, proveniente de los hidrocarbonados), fermenta la glucosa, levulosa, galactosa, maltosa y dextrina (medios de THIEL, HISS, ROTHE), y, algunas veces, y con poca intensidad, la sacarosa.

Tiene acción hemolítica y es aglutinado por el suero de animales inoculados

Instituto San Isidro de Madrid 2009

reiteradamente por microbios o toxina proveniente de cultivos viejos, pero no aglutina por el suero de los enfermos, cuya sangre tampoco goza de propiedades fijadoras del complemento. Esta última cualidad se ha señalado en los portadores sanos.

Los bacilos seudodiftéricos. — *Corynebacterium común o bacilo de* HOFMANN.—Huésped frecuente de la garganta, tiene dos a tres micras, es más grueso en su parte media y presenta extremos afilados. En el suero coagulado da colonias amarillentas y húmedas. Se colorea de un modo homogéneo. Es GRAM-positivo y resiste a la decoloración del alcohol-acetona. Suele carecer de corpúsculos metacromáticos, o sólo ostenta un reducido número de ellos y casi nunca polares. Es aerobio estricto y carece de propiedades patógenas, hemolíticas y fermentativas.

Corynebacterium cutis.—Sus caracteres morfológico-tintóreos coinciden con los del bacilo de LOEFFLER. Difiere en que no es anaerobio ni patógeno (no produce toxina ni provoca lesión necrótica en la piel del cobayo). No tiene acción hemolítica. Fermenta bien la sacarosa, y de un modo inconstante, la glucosa.

La diferenciación de este germen es de extraordinaria importancia en las lesiones que no recaen en la faringo-laringe.

Bacilo del xerosis conjuntival.—Tiene propiedades que le hacen indiferenciable del *corynebacterium cutis* aun cuando ostenta menos desarrollo en los cultivos.

MARCHA A SEGUIR EN EL DIAGNOSTICO BACTERIOLOGICO DE LA DIFTERIA

En las lesiones de fauces se recogerá el exudado de la parte de mucosa conlindante con las seudomembranas, y en defecto de éstas (anginas eritematosas, estudio de portadores), de los pilares posteriores, caras laterales de la úvula (aproximándose a la cara posterior) y cara posterior y polo superior de la amígdala. Cuando existen sospechas de lesiones laríngeas puede hacerse la toma con el mismo porta-algodón descrito, incurvándole de modo que bien deprimida la lengua y siguiendo la línea media se llegue a tocar el vestíbulo laríngeo, con cierta presteza y dulzura, el tiempo suficiente para obtener los exudados. Lo más correcto es, desde luego, operar por laringoscopia, especialmente la directa, mediante la espátula de CHEVALIER JACKSON.

Con el producto obtenido, y si sólo se trata de investigar difteria, se sembrarán dos tubos de suero coagulado y se harán varios frotes; éstos, repetimos, conviene hacerlos con el porta-algodones, porque de este modo se obtienen preparaciones más ricas en elementos histológicos y en gérmenes.

Cuando no se trate exclusivamente de investigar el bacilo de LÖFFLER, sino de un examen en general, se sembrarán también tu-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

bos de gelós y gelós ascitis o agar sangre e incluso medios en anaerobiosis.

El examen de los frotes teñidos por el método de GRAM, decolorando con alcohol durante menos de un minuto, permite muchas veces descubrir bacilos GRAM positivos, cuya forma y agrupación inducen a establecer el diagnóstico. Entonces se colorea un frote por el GRAM, decolorando con alcohol-acetona (una parte de acetona, cuatro partes de alcohol) durante más de un minuto. La decoloración de los bacilos por el método de GRAM, según esta técnica, corrobora el hallarnos en presencia de bacilos diftéricos.

En gran número de casos no se descubren gérmenes diftéricos en los frotes y aparecen en los cultivos; por esto aconsejamos que el analista haga siempre siembras: en los casos de diagnóstico, para afianzar los datos arrojados por los frotes y en el problema del descubrimiento de portadores, para esclarecer el factor virulencia, que es imprescindible fijar en tales circunstancias.

Siembra.—Los tubos o placas de suero coagulados sembrados con el producto sospechoso deben examinarse a las dieciocho o veinticuatro horas. y si el resultado es negativo, a las cuarenta y ocho. Es cierto que entre seis y ocho horas suele haber reproducción, no perceptible a simple vista, de bacilos desprovistos aún de granos metacromáticos, pero hasta las dieciocho horas no se hace el examen en buenas condiciones.

Las colonias aparecen del tamaño de una cabeza de alfiler, blancas, ligeramente amarillentas, circulares, de aspecto granujiento a la lupa, opacas, acuminadas en su centro y de aspecto seco.

El suero coagulado es un medio selectivo para el bacilo diftérico. Por esto, una buena reproducción en estas primeras horas está frecuentísimamente sólo constituída por el bacilo de LOEFFLER. De las colonias más características se tomará una pequeña parte para hacer frotes y con el lápiz graso se marcará sobre el cristal del tubo o de la placa las colonias en estudio, para, en caso necesario, recoger nueva parte y hacer resiembras para la diferenciación ulterior.

Hacemos gracia de describir los medios de cultivo de CLAUBERT al telurito y con vitaminas sanguíneas, encaminados al diagnóstico macroscópico, así como el medio de ANDERSON y sus colaboradores, constituído por caldo esterilizado por filtración, incorporado al agar y con sangre de conejo y telurito, en el cual es posible una orientación macroscópica para establecer el diagnóstico de las variedades *gravis*, *mitis* y *mixta* de bacilos diftéricos. Los medios de este tipo están llamados a entrar, en breve plazo, en la práctica diaria.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los frotes procedentes de las colonias se practican diluyendo la toma con el asa en una gota de agua depositada de antemano sobre un portaobjetos. Partiendo de esta primera dilución se pueden hacer otras sobre otros portaobjetos para lograr preparaciones poco concentradas. Una vez secas y fijadas mediante el paso rápido por la llama, se colorean dos frotes por el método de GRAM: uno, decolorando con alcohol durante menos de un minuto, y otro, decolorando con el alcohol-acetona. Un tercer frote se colorea por el método de NEISSER (1). No hay que olvidar que la coloración de los granos metacromáticos falla a veces en los bacilos recientemente cultivados y que sólo se consigue obtener resultado positivo, a veces, después del cultivo ulterior.

La comprobación positiva de los caracteres señalados anteriormente en estos frotes procedentes del cultivo en suero coagulado, a saber: bacilos GRAM positivos, decolorables por el alcohol-acetona y presencia de granulaciones metacromáticas (especialmente polares), es suficiente clínicamente para establecer la presencia del bacilo diftérico, tratándose de una lesión faríngea, de una toma de exudado faríngeo.

Ciertamente, hemos observado bacilos genuinos, toxígenos, pobres de granos metacromáticos y algunas razas de bacilos de HOFMANN con tendencia a la localización polar de los granos. Por esto concedemos más importancia al comportamiento del GRAM frente a la acción del alcohol-acetona que al método de NEISSER.

En este punto de la investigación suele cesar la tarea del laboratorista cuando se trata de lesiones faríngeas, porque en posesión de datos positivos en esta sencilla prueba se impone el diagnóstico de difteria desde el punto de vista clínico. Pero si no es caso de enfermedad, sino que se persigue el esclarecimiento de un portador y aun en caso de enfermedad las circunstancias del proceso infunden al clínico sospechas de la existencia de un proceso ajeno a la difteria, pero recayente en un portador de bacilo diftérico genuino, siquiera sea avirulento; es decir, siempre que se imponga un estudio cuidadoso sobre formas clínicas, epidemiología, etc., es imprescindible recurrir a la prueba del poder patógeno.

Cuando el producto en estudio procede de otras regiones que la faringe o la laringe, jamás se puede prescindir de esta determinación, pues hemos visto las analogías morfológicotintóreas del bacilo tipo cutis con el bacilo diftérico. En todo caso la prueba de fermentación de azúcares y de la anaerobiosis facultativa servirán para ayudar a establecer el diagnóstico (siembra en agar de VEILLON, medios de THIEL, HISS, ROTHE, etc.).

Prueba del poder patógeno para el cobayo.—Su resultado positivo es de un valor decisivo. El resultado negativo, que es de gran significación, no tiene valor absoluto, porque puede tratarse de bacilos diftéricos avirulentos y porque algunos

(1) Nosotros, como hemos dicho, empleamos el de FALIÈRES.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

animales no dan lesiones típicas con bacilos virulentos, acaso por poseer un elevado poder antitóxico (hemos observado algunos casos). La primera posibilidad, si se ha operado con emulsión de varias colonias—no todas las colonias de un bacilo aislado poseen la misma potencia tóxica, como han demostrado HAVENS y POWELL—, nos pondrá sobre la pista de tratarse de un portador de bacilos avirulentos, cuyo proceso patológico no sea de esta naturaleza, lo que tiene gran importancia en clínica. La segunda contingencia se puede evitar haciendo la prueba en más de un animal.

Se operará con animales de 250 a 300 gramos de peso. Se les puede inocular cultivo líquido o emulsión de bacilos de cultivo sólido. El primer procedimiento consiste en inyectar subcutáneamente 1 c. c. de un cultivo en caldo (sin azúcar) de cuarenta y ocho horas.

El método de NEISSER se practica inyectando subcutáneamente al cobayo el contenido de un asa de cultivo en suero de LOEFFLER de veinticuatro horas, emulsionado en 4 c. c. de caldo o solución salina. En ambos casos se dispondrá un cobayo testigo con la misma dosis de cultivo, inyectándole, además, 1.000 unidades antitóxicas (antitoxina diftérica).

Antes del quinto días perecen los animales con las lesiones características, a saber: edema hemorrágico en el sitio de la inyección; engrosamiento y congestión puntiforme de las suprarrenales; exudado seroso y a veces hemorrágico en pericardio y pleura, y en gran número de casos hiperemia de la mucosa intestinal y gástrica que en ocasiones muestra una lesión ulcerosa. Todas estas lesiones están determinadas por la toxina segregada por los bacilos que no pasan del lugar de la inoculación.

El menor poder patógeno de una raza se traduce en retraso de la muerte e incluso puede el animal escapar con vida, siendo portador de una lesión local de tipo necrótico.

Esta última lesión puede servir como único testigo del poder patógeno y además con la ventaja de poder emplear un animal para más de una prueba, lo que exige operar mediante rigurosa inyección intracutánea y con una proporción de bacilos mucho menor (método de RÖMER). Nosotros practicamos el método de RÖMER incorporando un asa de cultivo, tomada de varias colonias, a 3 c. c. de solución salina para inyectar intradérmicamente 0,1 c. c. Hacemos la inyección por medio de una aguja muy fina, superficialmente, en la cúspide de un pliegue de piel abdominal, previamente rasurada. Es indispensable producir un habón para estar seguros de haberse ceñido a la técnica. A las veinticuatro horas se enrojece la piel y en días sucesivos (hacia el tercero o cuarto día) se percibe la lesión necrótica. Un conejo testigo inyectado con 1.000 unidades antitóxicas no debe presentar lesión alguna.

Los bacilos seudodiftéricos, sin excepción, son inofensivos para el cobayo; no producen jamás necrosis y en todo caso determinan una ligera inflamación o lesión infiltrativa que no se evita con la antitoxina.

Una simplificación importante de todas estas pruebas es la empleada por HAVENS y POWELL, FORCE y BEATHIE (1922) con el nombre de *crude taste* y que fué preconizada por GLUCKSMANN en 1897. Consiste en emplear el cultivo primario que contiene todas las colonias de los diferentes gérmenes recogidos de la garganta y se practica haciendo de dicho cultivo sólido (suero coagulado) una emulsión que conviene sea de alrededor de 200 millones por centímetro cúbico, de la que se inyectan 0,2 c. c. por vía intracutánea. El examen hacia las setenta y dos

Instituto San Isidro de Madrid 2009

horas descubrirá la necrosis en los casos positivos. No se dará valor, naturalmente, a las modificaciones locales ocasionadas por los gérmenes asociados (edema, enrojecimiento, absceso) y que aparecen también en el animal testigo inyectado con antitoxina diftérica. BOHDANOWICZ y LAWRYNOWICZ aconsejan el empleo de emulsiones espesas para practicar el método. Es un procedimiento que en muchos casos permite descubrir la difteria en cultivos que por su abundancia en colonias de otras especies puede pasar desapercibida la existencia del bacilo de LOEFFLER mediante el mero examen microscópico. Es, por tanto, un recurso de mayor finura que el mero examen microscópico, del que hemos obtenido buenos resultados.

Asociación fusoespirilar de Vincent.—En la angina de VINCENT, en la angina monocítica y en otros procesos necróticos, se encuentra un bacilo de 4 a 8 micras, recto o ligeramente incurvado, ensanchado en su parte media, lo que le da aspecto fusiforme; GRAM-negativo, coloreable por los colores de anilina, de movilidad discutida y que en la inmensa mayoría de los casos aparece asociado a un espirilo, también GRAM-negativo, sumamente tenue, cuyas características morfológicas expresa muy claramente la figura 74.

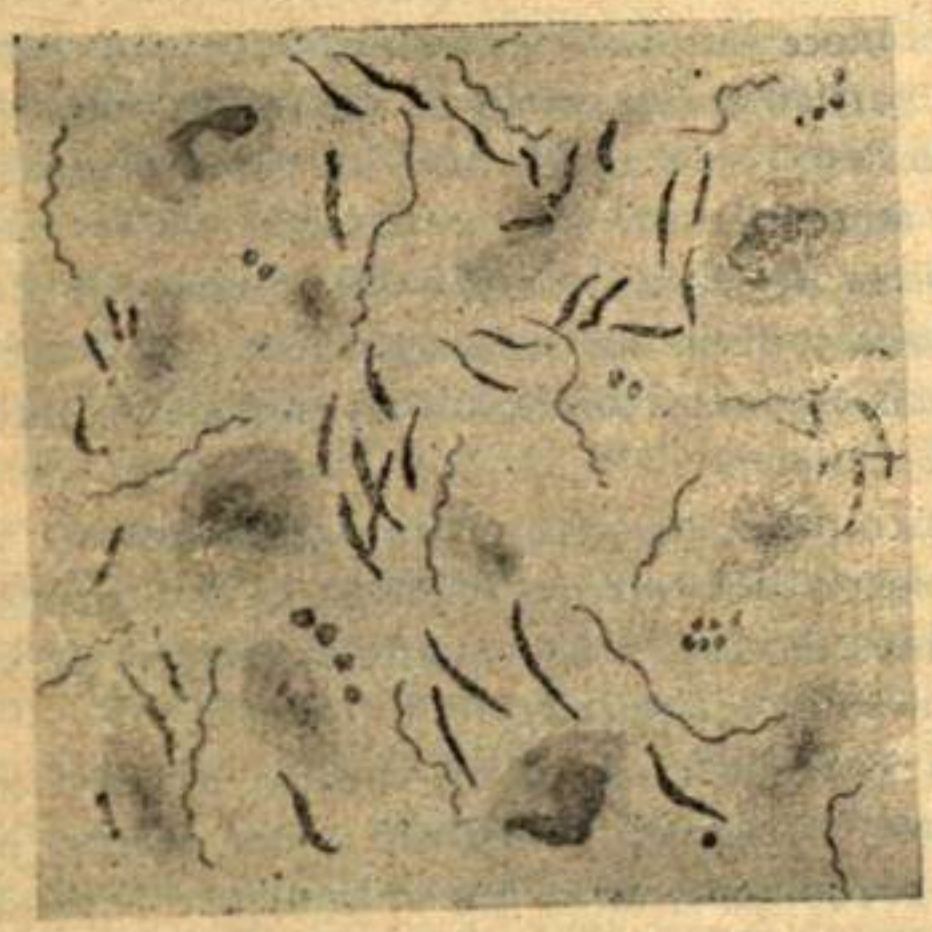


FIG. 74.

Frote de secreción de angina de VINCENT.

Esta asociación se observa también en algunos procesos inflamatorios bucales como la estomatitis ulcerosa y el noma. Siempre es útil el examen de frotes practicados directamente con los productos de exudación, pero éste es uno de los casos que más acreditan dicha práctica, ya que de un modo inmediato se puede obtener un diagnóstico.

Cuando la angina de VINCENT atraviesa su fase membranosa, suelen encontrarse tan sólo los bacilos fusiformes. El hallazgo de los espirilos se suma al de los bacilos cuando la lesión se necrotiza.

Un examen más detenido de los bacilos permite descubrir algunos detalles de estructura: existencia de vacuolas centrales y de una o varias esferulitas cromáticas coloreales en rojo por el método de GIEMSA. También pueden encontrarse formas cortas y otras exuberantemente desarrolladas en forma de S o adoptando aspecto filamentoso.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los espirilos, que realizan una simbiosis casi constante con el bacilo fusiforme, son sumamente tenues, también GRAM-negativos y muy movibles. Se colorean mucho más débilmente que el fusiforme.

El bacilo fusiforme se cultiva en medios artificiales en simbiosis con los gérmenes que le acompañan y al estado puro en medios anaerobios a base de agar-suero y agar-ascitis.

El diagnóstico se impone sólo por el examen de los frotes; sin embargo, nunca se dará por satisfecho el bacteriólogo solamente con esta práctica para eliminar la existencia de difteria, pues dada la posibilidad de asociación con este proceso, siempre, a pesar del hallazgo positivo de la asociación de VINCENT, se harán siembras con el producto de las lesiones para investigar el bacilo de LOEFFLER.

Muguet.—Está provocado por una levadura (*Sacharomyces albicans, Oidium albicans, Endomyces albicans*) que dió a conocer ROBIN y que se encuentra en los frotes practicados con el producto cremoso recogido de las placas blancas que caracterizan la enfermedad.

El parásito se reconoce en los frotes coloreados por los colores de anilina o bien disociando una partícula del producto citado en una gota de solución yodo yodurada, recubriendo después la mezcla con un cubre-objetos. De este modo la levadura se colorea en moreno.

Se presenta en forma de filamentos (50-60 micras por 2-5 micras) tubulosos, en disposición ramificada y divididos en fragmentos de 30 a 50 micras. Se aprecian también células ovaladas en forma de levaduras, aisladas o unidas a la célula madre por medio de un pedículo.

La levadura constituiría el parásito en su forma normal y las formas filamentosas el ciclo, consecuencia del terreno inadecuado. La primera se observa en los medios de cultivo sólidos, ácidos, y la segunda dominaría en el organismo humano y en el caldo y medios sólidos alcalinos.

Es un aerobio estricto que crece en los medios usuales, con preferencia en los ácidos. Es patógeno para el cobayo. Inoculado a este animal produce una peritonitis con formación de seudomembranas. En el conejo e inyectado subcutáneamente, origina abscesos y administrado por la vía venosa una generalización que determina la muerte del animal.

Es aglutinado por el suero de los animales inyectados con el parásito o por el suero de los enfermos, si bien en este último caso no a grados altos (hasta el 1/50). Los esporos del *Sporotrichum* BEURMANNI son aglutinados por el suero de estos enfermos al 1/150.

La desviación del complemento se opera con antígeno de *Sporotrichum* BEURMANNI, del mismo modo que el *Oidium albicans* fija frente a sueros de enfermos de actinomicosis y esporotricosis. Por tanto, para el diagnóstico es aprovechable la aglutinación frente al *Sporotrichum* BEURMANNI y la desviación del complemento con el mismo parásito.

Estreptococo escarlatinoso.—FRIEDMANN y DEICHER (1927) propusieron la investigación de los estreptococos hemolíticos en la garganta de los convalecientes de escarlatina como medio para decidir la suspensión de su aislamiento, lo que permitiría considerar a éstos como inofensivos siempre que en tres exámenes se obtuviera un resultado negativo.

En el momento actual de la ciencia, la cuestión no está resuelta. Hay razones de epidemiología, de terapéutica, de fisiopatología y netamente bacteriológicas que mantienen el asunto a cierta distancia de lo consagrado.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los estreptococos hemolíticos faríngeos se encuentran casi constantemente en el comienzo del proceso escarlatinoso. Después va decreciendo la frecuencia de su hallazgo. También se encuentran en otros procesos inflamatorios agudos y crónicos de la zona faríngea, en el curso de la gripe, sarampión, anginas banales, amígdalas hipertrofiadas, etc.

Dentro de la propiedad hemolítica del estreptococo, las diferencias específicas no están bien probadas para fijar un diagnóstico firme. Los caracteres morfológicos, la prueba de fermentación de azúcares, la aglutinación e incluso la propiedad eritrógena de la toxina no se acusan con la suficiente especificidad para aceptar de plano la teoría de los DICK, y es creencia de los patólogos actuales que el estreptococo desempeñe en la escarlatina el papel de eficaz colaborador de un virus filtrable desconocido, del que acaso sea vector. De este modo algunos investigadores modernos explican las diferencias que separan la escarlatina de las restantes infecciones estreptocócicas, especialmente la contagiosidad y la inmunidad persistente.

De uno u otro modo, la enorme frecuencia del estreptococo hemolítico en la faringe de los escarlatinosos (un examen negativo repetido en el curso de una infección sospechosa de escarlatina en pleno frote exantemático permitiría eliminar casi la escarlatina (COSTE, LEBLOND y VANNIER), la propiedad eritrógena, la propiedad aglutinante de los sueros preparados con razas aisladas de escarlatina, más definida frente a los estreptococos de este origen (1), la eficacia indudable de la antitoxina escarlatinosa sobre las manifestaciones tóxicas de dicho proceso, amén de otros extremos, dan importancia a la frecuencia del estreptococo hemolítico y justifican que el bacteriólogo tenga que informar con frecuencia respecto a su existencia.

TÉCNICA DE LA RECOGIDA Y SIEMBRA.—El aislamiento se hace muy bien mediante las placas de agar-sangre, que se confeccionan agregando 2 c. c. de sangre, desfibrinada y estéril, humana, de caballo o conejo común, a un tubo que contenga 7-8 c. c. de agar al 2 por 100, fundido. La adición se hará cuando el agar esté a 45°. Después de mover el tubo, haciéndole rotar entre las manos, se vierte la mezcla en una placa de PETRI y se deja solidificar. Conviene comprobar las placas durante veinticuatro horas cuando menos (a 37°) antes de usarlas para asegurarse de su esterilidad.

La recogida de la secreción de la garganta se hará con torundas de algodón como para la difteria o por medio del hilo de platino, evitando tocar la lengua. La siembra de las placas se hará a continuación de la recogida y el examen a las veinticuatro horas y a las cuarenta y ocho horas, si bien los estreptococos hemolíticos en este medio pueden dar lugar a colonias ostensibles a las doce o dieciocho horas. Las colonias tienen una coloración grisácea y están rodeadas de un halo pálido (propiedad hemolítica).

El aislamiento no es siempre fácil. De las colonias sospechosas hay que hacer un frote, para lo que conviene tomar una parte minúscula, haciendo siempre una señal en el fondo de la placa a nivel del punto en que se ha hecho la toma. La morfología y la apetencia colorante (GRAM) nos asegura de la existencia del estreptococo, así como la resiembra en medio líquido (caldo sangre, sobre todo), en el que las cadenas adquieren mayor lozanía.

---

(1) Parece ser que el suero de animales inoculados con estreptococos hemolíticos aglutina los estreptococos hemolíticos, pero el suero de los animales inoculados con estreptococos no hemolíticos no aglutina a los estreptococos hemolíticos. Dentro de los hemolíticos no se han establecido diferencias.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Para estudiar la propiedad eritrógena de la toxina se prepara ésta del siguiente modo: un tubo de caldo (1) con el 1 por 100 de sangre de carnero, citratada, se siembra con el estreptococo en cuestión y se lleva a la estufa a 37°. A las dieciocho a veinticuatro horas se siembra (con pipeta), de este tubo, un matraz del mismo caldo-sangre de la capacidad conveniente para la cantidad de toxina que interese preparar, y a los cinco o seis días de estufa a 37° se filtra y añade el 0,5 por 100 de fenol. La toxina está dispuesta para el ensayo.

Al cabo de algunos días se precipita una masa rojiza. Ultimamente hemos prescindido de la sangre, obteniendo iguales resultados.

El ensayo de la toxina se verifica en sujetos receptibles (4-6), que de antemano se ha comprobado que son DICK positivos. Se hacen inyecciones intradérmicas con 0,1 c. c. de varias diluciones (1/3.000, 1/2.000, 1/1.000, 1/500), sin omitir una inyección testigo con toxina ya controlada. El poder eritrógeno es muy variable de unas razas a otras. Con una de las razas que tenemos en uso se obtienen toxinas con 30.000 dosis-piel por centímetro cúbico.

La unidad dérmica de DICK es la más pequeña cantidad de toxina que en vehículo de un volumen de 0,1 de solución salina produce la reacción positiva, que se caracteriza por una zona de enrojecimiento en el lugar de la inyección, que no es tan acusada como la de SCHIK; es más pálida y más uniforme, siendo más significativa su extensión (1 c. c. de diámetro a algunos centímetros) que la intensidad del color. Es fugaz.

Los norteamericanos obtienen buenos resultados eritrógenos en la piel de cierta raza de cabras blancas, lo que les permite hacer valoraciones del suero o de la antitoxina por medio de estos animales. Nuestros ensayos con las cabras blancas españolas han sido negativos (2).

Desde luego la titulación de una toxina exige varios sujetos (4-6). Es, pues, una labor llena de dificultades. Gracias a que una vez comprobada dura mucho tiempo sin perder sus propiedades, siempre que se mantenga en la refrigeradora.

Leptothrix.—La angina leptotricia es poco frecuente, pero su diagnóstico clínico puede ser erróneamente interpretado por los no versados en los procesos fauciales. La demostración de las formas micelares en enormes bastones da el diagnóstico de la faringomicosis benigna.

Otros gérmenes aerobios.—El estafilococo, el estreptococo, el neumobacilo, el neumococo, etc., pueden ser causantes de anginas, pero es muy difícil precisar el agente causal verdadero, porque en formas banales y aun en gargantas normales se encuentran con frecuencia en los cultivos estos gérmenes, algunas veces con abundancia y en ocasiones incluso el mismo estreptococo, cuya significación es tan notoria en esta clase de procesos. Por estas causas dicho grupo de infecciones han de apellidarse bacteriológicamente en colaboración con la clínica. Con todo, el predominio imponente de uno de estos microbios en frotes y siembras, será un dato de gran valor para el diagnóstico.

La conducta del bacteriólogo para el estudio de las especies en cuestión se guiará por lo que se expone respecto al pus. Otro tanto decimos de la investigación en la cavidad faríngea de las lesiones tuberculosas, esporotricósicas, actinomicósicas, etc.

Anaerobios.—Las anginas por anaerobios son muy semejantes en su cuadro clínico a las lesiones faríngeas agranulocíticas, aun cuando sin acompañarse del des-

---

(1) 500 grs. de carne, 10 grs. de peptona (Byla), 5 grs. de cloruro sódico y 1.000 centímetros cúbicos de agua.

(2) Recientemente se ha ensayado el conejo para esta prueba.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

censo de polinucleares hemáticos. No están aún bien estudiadas las lesiones faríngeas por anaerobios. Seguramente que han de ser responsables de muchos procesos graves todavía no bien catalogados. Hasta el momento el anaerobio a que se ha dado más importancia a este respecto es el *b. perfringens*.

EXAMEN BACTERIOLOGICO DE LAS SECRECIONES RINALES

Las secreciones de las fosas nasales se recogerán preferentemente mediante rinoscopia. La conducta ulterior para el examen bacteriológico se ceñirá en general a la que se emplea con los exudados de la faringe. Algunos gérmenes, desde luego, exigen técnicas especiales como el bacilo de la lepra, el bacilo tuberculoso, etc.

Al igual que en la faringe, pueden encontrarse en esta región, aun en estado normal, gérmenes que para considerarlos causantes de la infección es preciso proceder con cautela: estreptococo, estafilococo, neumococo, m. catarralis, colibacilo, piociánico, etc. Nos guiaremos, en todo caso, para inclinarnos a atribuirles papel etiológico, por el predominio de una determinada especie en los frotes y en las siembras, y a mayor abundamiento cuando se desarrolla en cultivo puro o casi puro.

Es de señalar que se observan con especial frecuencia a este nivel bacilos del tipo del FRIEDLÄNDER, cuya diferenciación con los que se han diputado como agentes del ocena y con los del rinoescleroma, no es ciertamente asequible.

La marcha a seguir para la diferenciación de todos estos gérmenes estará regida por lo que se expone a propósito del examen bacteriológico del pus.

Bacilo tuberculoso.—Los cultivos que aconsejamos en el examen del pus y el método de inoculación decidirán en las dudas que pudiera ofrecer el examen de los frotes.

Bacilo diftérico.—La frecuencia y la significación epidemiológica de la difteria nasal nos inducen a recordar en este lugar la imprescindible necesidad de fijar bien la filiación de los gérmenes confundibles con el bacilo diftérico. No hay que olvidar que los bacilos tipo cutis son asemejables, como se ha dicho, a los diftéricos genuinos y coinciden con aquéllos en varias propiedades.

Bacilo de la lepra.—Con lesiones nasales, expresión del chancro leproso y aun sin éstas, el bacteriólogo se ve solicitado en ocasiones para investigar el bacilo de HANSEN.

El bacilo leproso se encuentra en el moco nasal, según SADI DE BUEN, en el 92 por 100 de los casos de lepra mixta y en el 50 por 100 de las formas anestésicas.

Cuando hay lesiones se hará un raspado con el hilo de platino o con una lanceta y con el producto obtenido se confeccionarán los frotes. También puede triunfarse practicándolos simplemente con el moco nasal espontáneo o provocado por administración de 2 a 4 gramos de yoduro potásico, que se propinan con uno o dos días de antelación (LEREDDE y PAUTRIER). También se ha recurrido a la inhalación breve y prudente de vapores de yodo. Para esto se arrojan algunos centigramos del metaloide en un recipiente previamente calentado. Cuando el resultado de los frotes es negativo, se puede recurrir a la biopsia.

El bacilo de HANSEN es un bastoncillo de 5 a 6 micras de largo por 0,5 micras de ancho, recto o incurvado, de extremos redondeados, cuya coloración denota va-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

cuolas. En sus extremos se observan ensanchamientos que se han interpretado como presuntos esporos.

Parece de más fácil coloración que el bacilo de KOCH. Así acontece con el GRAM, que toma sin necesidad de emplear el procedimiento prolongado, como exige el bacilo tuberculoso. Es ácido y alcohol-resistente. El ZIEHL le tiñe en menos tiempo que al bacilo de KOCH y resiste mejor que éste las decoloraciones de alguna intensidad. Se colorea bien por el método de BLANCO. Además se colorea en violeta por el método de BAUMGARTEN, propiedad de que no goza el bacilo de KOCH (1).

La mayor facilidad para su coloración incluso por soluciones acuosas, el ser algo más corto y menos redondeado en sus extremos, su número más acusado y su disposición en grandes montones, serían caracteres diferenciales con el bacilo de KOCH, que indudablemente no se pueden tomar como signos de valor absoluto. Por esto debe recurrirse a la prueba del cultivo y de la inoculación al cobayo, cuyo resultado positivo pondrá en evidencia el bacilo tuberculoso.

Hay que descartar también en el examen de esta clase de frotes la existencia de otros bacilos ácidorresistentes con los que es verosímil la confusión, como son el bacilo de KARLINSKY y el de MARCHOUX y HALPHEN (*Micobacterium putricolens*), sobre todo en ocenosos. El de KARLINSKY da cultivos amarillosos sobre gelós glicerinada y determina en el cobayo, por inyección intraperitoneal, formación de granulaciones. El de MARCHOUX y HALPHEN no es alcobol-resistente.

Bacilo del muermo.—Puede ser necesario un examen bacteriológico en este sentido para esclarecer un diagnóstico en el hombre.

Se practicarán frotes, siembras e inoculaciones con el producto recogido de las fosas nasales (moco, secreción de las úlceras).

Los frotes se teñirán por el ZIEHL diluído, el azul de LOEFFLER o la tionina fenicada.

Los bacilos son unos bastoncillos rectos o ligeramente incurvados, de 2 a 3 micras, que no toman el GRAM y que ofrecen aspecto granuloso.

El diagnóstico no es fácil siempre por el examen directo y se recurre al cultivo en patata, en el que en cuarenta y ocho horas se obtienen colonias de aspecto de miel fresca que subsiguientemente se oscurecen y confluyen.

La inoculación intraperitoneal al cobayo determina en los machos, en dos a tres días, una vaginalitis que para apreciarla con mayor pureza conviene no provocar directamente, sino inoculando primero a un cobayo bajo la piel, y con los ganglios infartados, merced a esta inoculación, hacer la inyección intraperitoneal al cobayo macho. Con esta técnica se evitan las peritonitis sépticas por los gérmenes accidentales de contaminación. En el pus formado en el escroto se puede evidenciar el germen mediante cultivos y frotes, ya que la lesión mencionada no es estrictamente específica y la pueden producir otros gérmenes (piociánico, etc.).

Es un aerobio que se cultiva bien a 37° en caldo (sobre todo glicerinado), que enturbia, gelós, gelós glicerinada, patata (medio óptimo), etc. En caldo adopta formas cortas con aspecto de micrococo. También se presenta esta forma en los cultivos viejos de patata. A veces se dispone en cadenas.

Para el diagnóstico es aprovechable la prueba de aglutinación por el suero de los enfermos y la desviación del complemento con antígeno de maleína, la precipitorreacción con este mismo producto y la conglutinación globular.

---

(1) Método de BAUMGARTEN: 1.° Coloración en frío durante cinco minutos por el violeta anilinado. 2.° Decoloración por una solución compuesta de 10 c. c. de alcohol y 1 c. c. de NO_3H. 3.° Lavado, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Meningococo. — En la epidemiología de la meningitis epidémica se impone muchas veces la necesidad de descubrir la existencia del meningococo en el moco rinofaríngeo.

Para recoger la mucosidad de la rinofaringe se emplea una torundita de algodón engastada en un hilo de alambre (todo esterilizado) incurvado de modo que penetre por debajo del velo del paladar y mediante un movimiento oscilatorio permita la impregnación del algodón. Después se siembran placas de gelós ascitis (1) por agotamiento. A las veinticuatro o cuarenta y ocho horas se examinan las placas y se eligen aquellas colonias de aspecto casi transparente que miden de 1 a 2 milímetros (a las veinticuatro horas), de color ligeramente grisáceo, circulares y levemente elevadas. Crecen muy bien los meningococos, además, en placas de gelós-sangre (véase estreptococo hemolítico de la escarlatina).

La comprobación, mediante el frote coloreado por el GRAM, de un coco GRAM-negativo de irregular tamaño y agrupación caprichosa (cocos aislados, diplococos, tétradas, etc.), nos inducirá a la diferenciación y clasificación. Para esto se resiembra en gelós ascitis o agar vitaminado de las colonias más típicas y se procede a la prueba de aglutinación, disponiendo para cada suero aglutinante cinco tubos. De modo que se harán cinco diluciones para cada uno de los sueros anti-A, anti-B, anti-C y anti-D (1 por 100, 1 por 200, 1 por 300, 1 por 400 y 1 por 500) con arreglo a esta técnica:

Dilución I.—2,7 c. c. de solución salina + 0,3 c. c. del suero aglutinante respectivo (solución 1/10).

Dilución II.—2,7 c. c. de solución salina + 0,3 de dilución I (solución 1/100).

Partiendo de estas diluciones se practicarán fácilmente las demás:

Diluciones								
1/100	1 c. c.	de	dilución	II.				
1/200	0,5	de	solución	salina	+ 0,5	de	dilución	II.
1/300	0,7	de	»	»	+ 0,33	de	»	»
1/400	0,75	de	»	»	+ 0,25	de	»	»
1/500	0,80	de	»	»	+ 0,20	de	»	»

En cada una de estas diluciones se emulsiona, con arreglo a la técnica, un asa de platino del cultivo en estudio (de veinticuatro horas). Se repite para cada suero una serie igual y se llevan todos los tubos a la estufa a 37° durante veinticuatro horas. El suero que aglutine a un germen de un modo exclusivo o en caso de que varios aglutinen, aquél que lo haga a mayor grado de dilución será el que dará apellido al microbio en estudio, siempre que dicha bacteria no haya sido aglutinada por un suero normal. El resultado negativo descartará la existencia del meningococo.

Si más de un suero aglutina a la misma proporción, se tratará de un meningococo, pero para clasificarle precisa operar con sueros saturados, o sea desprovistos de aglutininas heterólogas. De disponer de estos sueros se puede operar, con arreglo a la técnica aconsejada por DOPTER y DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, solamente con una dilución para cada suero, bien al 1/100 si se ha de hacer la lectura a las veinticuatro horas, o ya al 1/20 si se quiere operar en dos horas. En ambos casos se mantendrán los tubos en la estufa (37°) durante el tiempo indicado. Con estos datos, los caracteres de colonias y tintóreos y la prueba de fermentación, se pueden descartar los gérmenes asemejables al meningococo y que son huéspedes frecuentes de

(1) Dos partes de gelós y una de ascitis que se agrega cuando aquélla está a 60°.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

la rinofaringe: *diplococcus crassus, micrococus catarralis, diplococus pharingis, siccus, diplococus pharyngis cinereus y flavus* I, II y III.

La prueba de fermentación se hará mediante medios de cultivo con azúcares y tornasol. Es muy práctico el medio de DOPTER. Se prepara con gelós al 3 por 100 y con el 10 por 100 del azúcar correspondiente, que se esterilizará a 105° durante treinta minutos. A la temperatura de 60° se agrega el líquido ascítico (1/3 del volumen de la gelós y 10 c. c. de tintura de tornasol por cada 100 de mezcla. Con este medio se confeccionan placas.

La siembra de los medios azucarados se debe examinar antes de las veinticuatro horas y al cabo de este tiempo. La observación prematura tiene por objeto evitar que pase inadvertida una fermentación transitoria.

El cuadro siguiente resume los caracteres diferenciales del meningococo y de los gérmenes confundibles con ellos, que antes hemos citado.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

GÉRMENES	CARACTERES CULTURALES Y MORFOLÓGICOS	GRAM	Aglutinación con los sueros antimeningocócicos.	Dextrosa. . .	Levulosa. . .	Galactosa. . .	Manita. . . .	Dulcita. . . .	Sacarosa. . .	Maltosa. . .	Lactosa. . . .	Inulina. . . .
Meningococos A, B, C, D.	Colonias circulares de uno a dos milímetros, casi transparentes, grisáceas. Se emulsionan fácilmente.	—	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Diplococcus crassus (JÆGER).	Colonias blanco-gris. Crece en gelós común. Cocos mayores que el meningococo.	+ Algunos elementos G. negativos.	Coaglutininas eliminables por sueros saturados.	+	+	+	-	-	+	+	+	-
Micrococcus catarralis.	Colonias blansas, secas, granulosas, más pequeñas que las del meningococo. Al emulsionarlas forman grumos. No aglutinan por los sueros antimeningocócicos. Crece en los medios comunes.	—	—		-	-	-	-	-	-		-
Diplococcus phar. siccus.	Colonias grandes, secas, inemulsionables.	—	—	+	+		-	—	—	+	—	—
Diplococcus phar. cinereus.	Colonias blanco-gris. Crece en gelós común.	—	—	-	—	-	—	—	—	-	—	—
Flavus I.	Colonias circulares, transparentes, amarillentas. Se emulsiona fácilmente. Cocos análogos al meningococo.	—	—	+	+	-	—	—	—	+	—	—
Flavus II.	Colonias circulares amarillo claro, secas, más pequeñas que las del meningococo. Se emulsiona con dificultad. Cocos muy pequeños.	—	—	+	+		—	—	—	+	—	—
Flavus III.	Colonias transparentes, amarillas.	—	Algunas veces incluso con suero normal.	+	—	-	—		—	+	—	—

Instituto San Isidro de Madrid 2009

EXAMEN BACTERIOLOGICO DE LAS SECRECIONES DEL OIDO

La secreción purulenta del oído, tanto de los procesos agudos como crónicos, se recogerá de lo más profundo que sea posible; lo mejor, a nivel del orificio del tímpano, sirviéndose del espéculum y del espejo frontal.

Con el producto de la recogida se seguirá la técnica general, tantas veces citada, en investigación de las especies que puedan interesar más de cerca. En gran número de casos el hemocultivo completará este estudio, dando la clave de la etiología de un proceso tromboflebítico, por ejemplo, cuando del hemocultivo y del análisis bacteriológico del pus ótico se obtenga la misma especie bacteriana.

Se encontrará, por el cultivo de estas secreciones, la flora que es de rigor en los procesos infectivos rinofaríngeos: estreptococo puógeno hemolítico, neumococo, estreptococo mucoso y viridans, estafilococo dorado, piociánico, tetrágeno, enterococo, bacilo difteroides, PFEIFFER, colibacilo (hemolítico y no hemolítico), FRIEDLÄNDER, meningococo, actinomices, etc., y en los procesos crónicos del estreptococo putrífico. No se prescindirá nunca del cultivo en medios anaerobiósicos para descubrir ésta y otras especies que puedan agravar el cuadro clínico, sobre todo en las formas crónicas.

EXAMEN BACTERIOLOGICO DE LAS SECRECIONES DE LA CONJUNTIVA

Bacilo de Koch-Weeks.—Se trata de un bacilo muy fino, dispuesto aisladamente o en diplos e incluso en cadenas; GRAM-negativo, aerobio estricto e inmóvil y que en los frotes del exudado conjuntival se encuentra intra y extracelularmente.

Tiene grandes analogías morfológicas con el bacilo de PFEIFFER y se reproduce sobre los medios con albúminas humanas crudas (gelós sangre, gelós suero, gelós ascitis).

Es agente de la conjuntivitis aguda contagiosa, cuyo proceso provoca inoculado en la conjuntiva humana.

En el laboratorio puede probarse su poder patógeno en la conjuntiva del conejo, en la que si bien cuando se le inocula solo no produce efectos apreciables, si la inoculación se hace simultáneamente con el neumococo, se provocan los fenómenos patológicos que caracterizan a la conjuntivitis humana.

Diplobacilo de Morax.—Para investigarle se debe recoger secreción de la carúncula. Recuerda por su aspecto al neumobacilo de FRIEDLÄNDER. Se presenta también en diplobacilo o adoptando disposición angular, constituído por bastones gruesos que se decoloran por el método de GRAM. Mide de 2 a 3 micras.

Se cultiva en agar-sangre y agar-suero y en pocos días presenta gruesas formas involutivas.

Determina una conjuntivitis de poca secreción. El diplobacilo de PETIT se diferencia del de MORAX por ser más corto y cultivarse en medios usuales.

Gonococo.—El examen de los frotes ilustrará con exactitud cuando se trate de procesos agudos, en los que el frote, practicado con todo escrúpulo, como si se tratara

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de una preparación de sangre, para evitar la alteración de los leucocitos, permitirá observar la disposición preferentemente intracelular del diplococo y su abundancia. A veces, por la exigencia clínica o por dudas surgidas al estudiar los frotes, se impone la diferenciación con el micrococo catarralis o el meningococo, procediendo como se dice en el estudio de las secreciones de la uretra.

Bacilo diftérico.—Es necesario hacer la diferenciación escrupulosa de los bacilos asemejables al diftérico, dada la frecuencia con que en la mucosa conjuntival se encuentran los bacilos del tipo del *corynebacterium cutis*.

Otros gérmenes.—El bacilo de KOCH se investiga por frotes de la secreción ulcerosa o mediante la práctica de una minúscula biopsia de la conjuntiva. A veces precisa el cultivo y la inoculación.

Pueden encontrarse otros gérmenes como portadores de procesos infectivos; tales son el estafilococo, el neumococo (de gran significación en oculística), el estreptococo, el meningococo, etc., que se estudiarán según se expone en otro lugar.

EXAMEN BACTERIOLOGICO DE LAS SECRECIONES URETRALES

Del examen de la secreción uretral, interesa en todo caso el estudio de la flora microbiana, que puede estar representada por gérmenes patógenos comunes (estafilococo, estreptococo, colibacilo, neumococo, enterococo, etc.), y cuya demostración se lleva a cabo por los procedimientos indicados. Sin embargo, el máximo interés de este examen lo ofrece, en ambos sexos, la demostración del diplococo de NEISSER.

Gonococo.—Los frotes para el examen del pus uretral, conjuntival, uterino, etc., se harán siempre con arreglo a la técnica seguida para practicar los frotes de sangre, con objeto de no alterar las células y la disposición del germen. Es muy característica la inclusión del gonococo en los leucocitos y células epiteliales, si bien puede presentarse también extracelularmente.

Se dispone en diplococos cuyos elementos semejan granos de café que se miran por su cara plana. En los cultivos, los elementos adoptan cierta desigualdad: formas redondas u ovaladas.

En las uretritis agudas se puede recoger el pus a cualquier hora. En las formas crónicas se operará con la gota matinal recogida antes de la primera micción o los filamentos de la orina separados por centrifugación. En la mujer se tomará el pus de la uretra, folículos de BARTHOLIN o al nivel del cuello uterino.

Coloreados los frotes por el GRAM, las preparaciones típicas muestran los diplococos GRAM-negativos, en su mayor parte intracelulares. Esto es suficiente para deducir la etiología de un proceso agu-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

do, en la mayor parte de los casos. En las formas crónicas, sin embargo, hay que hacer siembras y proceder a la identificación, dada la escasez de gonococos en estas circunstancias. Los frotes, en estos casos, pueden inducir a error, como señala PELOUZE (micrococo catarralis, formas cortas del bacilo de FRIEDLÄNDER coloreadas en sus extremos, formas jóvenes de estafilococos, si a mayor abundamiento la acción del protoplasma celular altera su cualidad de retener el GRAM).

El cultivo exige sangre o líquido ascítico; preferimos el agar ascitis. Desde luego crece muy bien en los medios vitaminados de los que el de PELOUZE-VITERI no exige sangre ni líquido ascítico y es de excelentes resultados (1).

La siembra del pus se hará impregnando los medios con una cantidad suficiente de producto. El examen a las veinticuatro o cuarenta y ocho horas (e incluso al sexto día) revelará las colonias sospechosas. En agar ascitis, a las veinticuatro o treinta y seis horas se aprecian colonias pequeñas blanco-grisáceas levemente translúcidas. Con el progreso de los días se hacen mayores y más opacas.

El gonococo reblandece la gelatina sin llegar a una verdadera liquefacción.

La existencia de colonias de los caracteres señalados, formadas por diplococos GRAM-negativos, será casi siempre un dato definitivo. Muchas veces esto no basta y hay que tener en cuenta otros extremos. El micrococo catarralis tiene como caracteres diferenciales el desarrollarse bien en los medios comunes y el no fermentar los azúcares. El gonococo fermenta la glucosa únicamente. Este comportamiento de los azúcares puede compararse con lo que exponemos acerca del examen del meningococo en la rinofaringe (flavus, etc.).

Está muy acreditado el espermocultivo para el diagnóstico de la infección neiseriana. Se considera como imprescindible en los casos crónicos. Se practica con esperma recogido asépticamente en placa de PETRI y homogeneizado por estancia a la estufa a 37° durante quince a veinte minutos y con preferencia sembrando en medios vitaminados (corazón-sangre, PELOUZE-VITERI, etc.).

---

(1) Se prepara incorporando a 500 c. c. de agua destilada, 500 gramos de cerebro de ternera, pasado por una gasa de amplia malla. Se macera a la refrigeradora durante veinticuatro horas y después se hierve y filtra por algodón mediante aspiración. El filtrado se completa con agua a 500 c. c. y se agrega 0,5 c. c. de fosfato ácido de potasio y 1 por 100 de peptona. Se esteriliza al autoclave. Para su empleo se añade una parte de caldo de cerebro a tres partes de agar-caldo de vaca (2,5 por 100 agar) que contenga 0,5 por 100 de ClNa y 1 por 100 de peptona.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se completarán estos exámenes con las reacciones de precipitación, aglutinantes y de fijación del complemento; ésta, sobre todo, de mucho interés.

EXAMEN BACTERIOLOGICO DE LAS SECRECIONES VULVO-VAGINALES Y UTERINAS

En los órganos genitales femeninos interesa también de un modo extraordinario poner de relieve la infección por el gonococo. Para ello se recogerá la secrèción del cuello uterino o de la desembocadura de las glándulas de BARTHOLIN; no simplemente de la secreción vulvar como es dable sólo en las niñas (véase anteriormente).

La infección puerperal ofrece un ancho campo al estudio de las secreciones úterovaginales, porque en ellas es posible, en un principio, descubrir gérmenes que más tarde se obtienen del hemocultivo. Este, con todo, tiene que completar el estudio, porque es el que informa en rigor del estado de la infección.

El estudio de la secreción uterina recogida del cuello, previa separación con valvas, se efectuará sembrando tubos inclinados o placas del agar-sangre y tubos de gelós de SORDELLI hervidos previamente para expulsar el aire y dejarlos enfriar hasta 45° para hacer la incorporación de la secreción, haciendo la mezcla con las precauciones que exige la técnica en evitación de aireamiento. En los primeros medios se estudiarán las especies aerobias y en los segundos, las anaerobias.

Los frotes directos deben hacerse siempre, pero jamás pueden sustituir a las siembras en este caso.

De los aerobios hay que citar en primer término al *estreptococo hemolítico*, agente de las infecciones más notoriamente graves, que puede actuar solo o en colaboración con otros aerobios o anaerobios.

La diferenciación es fácil por su aspecto cultural (halo pálido de hemolisis). Hay una variedad que sólo hemoliza al segundo o tercer día (estreptococo hemolítico lento). Hay un estreptococo no hemolítico, sobre el que ha insistido SCHOTTMÜLLER, que en la placa de sangre se descubre con extraordinaria dificultad aun sirviéndose de la lupa.

Con escasa frecuencia se encuentra el *viridans* (colonias de color verde negruzco en placa de agar-sangre, sin apenas poder patógeno para los animales y muy débilmente hemolítico).

Entre las restantes especies aerobias de más significación en este lugar, hay que citar las siguientes: *estafilococo, colibacilo*, del que hay una variedad hemolítica, que descubrieron SCHOTTMÜLLER y MUCH, de gran poder patógeno para la especie humana; *estreptococo hérbidus*, de colonias mayores que el viridans; *estreptococo ácidi-láctici*, que en la leche da grandes cadenas y cuya forma tiene aspecto de bacilo corto; *tetrágeno, enterococo, neumobacilo, bacilo diftérico*, etc.

Entre las especies anaerobias, además del clásico bacilo *perfringens*, se pueden asociar al estreptococo, en la infección puerperal, otros esporulados (*vibrión, edematiens, esporógeno, histolítico*, etc.). La mayor importancia en cuanto a frecuencia la tiene el perfringens. De todos estos gérmenes se ha dicho anteriormente lo sustancial respecto a caracteres diferenciales. Debemos mencionar aquí el *estafilococo aerógeno*, hemolítico en el caldo-sangre, pero que no ejerce esta propiedad en placa

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sembrada por estría y que exige albúmina para crecer, y el *estafilococo putrífico*, que crece y forma gas en agar aun sin albúmina. Hay, finalmente, que citar un *estreptococo anaerobio estricto*, que en ocasiones presenta formas bacilares con especialidad en los cultivos de algún tiempo, no hemolítico y que en los medios albuminosos desprende gases de hidrógeno sulfurado; este es el *estreptococo putrífico*, sobre el que tanto ha insistido SCHOTTMÜLLER. Se cultiva bien en capa profunda de gelós (gelós de SORDELLI, por ejemplo). Sobre agar-sangre (en anaerobiosis) da colonias blanco gris.

EXAMEN MICROBIOLOGICO DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS DE LAS LESIONES VENEREAS

La respuesta del bacteriólogo respecto a las lesiones venéreas es una de las cuestiones más delicadas de la bacteriología, por la enorme trascendencia que puede tener un dictamen que no esté ajustado a la realidad. El laboratorista, pues, hará bien en no lanzarse a esta clase

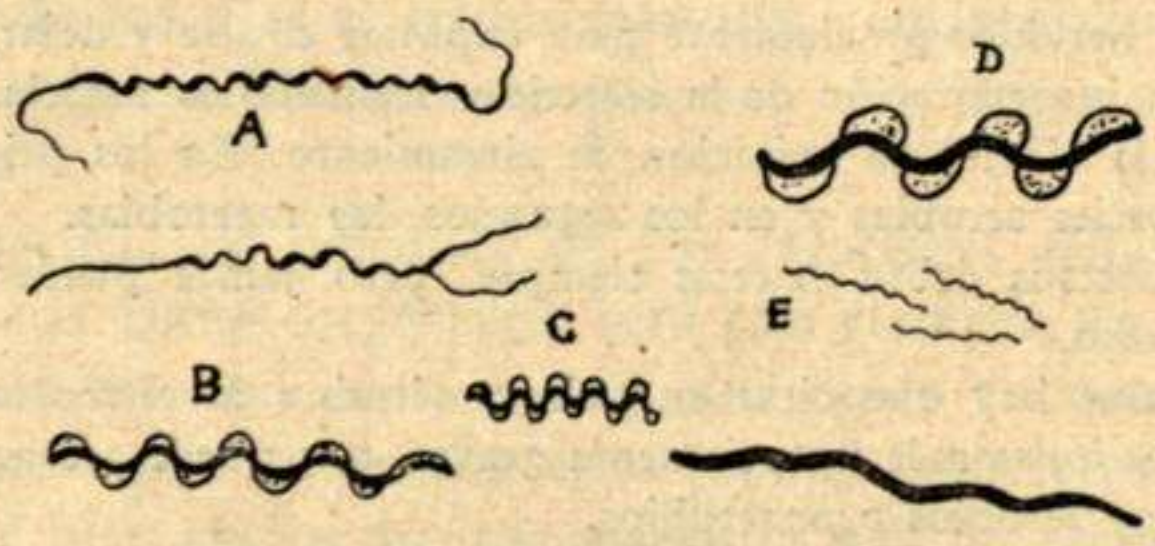


FIG. 75.

A, treponema; B, *refringens;* C, espirilo del cáncer ulcerado; D, *Sp. plicatilis;* E, *Sp. dentium;* F, *Sp. Vincenti.* (KRZYSTALOWICZ y SIEDLECKI.)

de trabajos sin una buena preparación práctica. Se trata de una investigación que puede decidir la curación de la sífilis por el tratamiento abortivo, y que aun en el mejor caso de dar erróneamente un informe positivo, lo que en apariencia no entraña el peligro del caso contrario, crea para siempre en el paciente una inquietud, de mayor gravedad en los sujetos con tara neuropática. Todo esto se refiere, desde luego, al diagnóstico etiológico de la lesión primaria.

En la inmensa mayoría de los casos la investigación recae sobre esta lesión. El chancro sifilítico no se ofrece siempre con sus clásicos caracteres, y aun estos mismos se pueden dar en casos cuyo examen microscópico y la observación clínica y serológica del enfermo no

Instituto San Isidro de Madrid 2009

confirma la etiología sifilítica. Todo esto ha dado al examen que nos ocupa una extraordinaria importancia.

Por otra parte, a veces, lesiones de balanopostitis banal pueden infundir al clínico profundas dudas que es factible disipar mediante una buena contribución de laboratorio.

Espiroqueta de la sífilis.—El espiroqueta de la sífilis tiene de 6 a 15 micras. Sus extremos se muestran afilados, como si acabaran en un fino flagelo, y posee de 6 a 12 espiras dotadas de mucha regularidad y que persisten después de perecer el germen.

Cuando se observa al ultramicroscopio se aprecia su intensa mo-



FIG. 76.

Treponema pálido. (Observación ultramicroscópica.)

vilidad, que se traduce en desplazamientos hacia atrás o hacia adelante, rotando sobre su eje longitudinal, movimientos de reptación o bien en oscilaciones pendulares, quedando fijo por un extremo, o en movimientos de flexión. Se colorea con grandes dificultades y necesita métodos especiales para lograrlo.

De los espiroquetas que vegetan en las lesiones ulcerosas confundibles con lesiones específicas e incluso en mucosas sanas (espiroquetas del meato urinario, de los dientes, refringens, del cáncer ulcerado, espiroquetas saprofíticos, etc.), sólo el dentium es asemejable, si bien es más pequeño y sutil y menos movible. Por esto se han de juzgar

Instituto San Isidro de Madrid 2009

con gran cautela los datos del examen ultramicroscópico de las lesiones banales. Los demás, unos por su grosor o por la escasez de espiras y su poca persistencia, y otros, además, por la presencia de membrana ondulante, etc., son muy fácilmente diferenciables (fig. 75).

INVESTIGACIÓN DEL ESPIROQUETA PÁLIDO EN EL CHANCRO.—Es necesario que la lesión esté exenta de sustancias antisépticas y que éstas no hayan actuado desde dos días antes del examen, durante los cuales se tratará aquélla localmente con lavados de suero salino y algodón esterilizado. De lo contrario, podemos obtener resultados negativos aun en presencia de sífilis, porque el espiroqueta de SCHAUDINN es extremadamente sensible a los antisépticos. Del mismo modo puede influir que el paciente haya sido tratado con preparaciones salvarsánicas o bismúticas, incluso con una sola inyección.



FIG. 77.

Treponema microdentium. (Observación ultramicroscópica.)

El producto que hemos de obtener para el examen ha de ser la serosidad profunda provocada por incisiones o raspado u obtenida por punción. Con el pulgar y el índice de la mano izquierda debe aprisionarse el chancro por su base, mientras con la mano derecha se maneja el instrumento que hayamos de emplear en la recogida. Conviene proteger la mano que esté en contacto con la lesión por un guante de goma o cuando menos por dediles.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se lava la región con suero salino estéril y algodón o gasa. Interesa *operar en los bordes del chancro*. Esto es primordial. Si se sigue la técnica del raspado se empleará un vacinostilo, y con el borde se raspará muy suavemente en un cierto espacio, hasta que rezume un líquido sanguinolento. Esta primera parte no se recoge para el examen, se enjuga con algodón esterilizado y se espera a que surja el líquido seroso, con el que se opera. También se puede emplear un trocito de gasa, con el que se frota en lugar del vacinostilo. Incluso puede usarse un estilete. El vacinostilo hay que manejarle con gran cuidado y no operar con la punta, sino con los bordes.



FIG. 78.

Espiroqueta refringens. (Observación ultramicroscópica.)

Las escarificaciones, según aconseja TRIBONDEAU, se hacen con un bisturí o con la punta del vacinostilo, *también en pleno borde de la lesión*, y en número de dos a tres, a una profundidad suficiente para provocar la salida de sangre. Del mismo modo que con el método de raspado, se enjugará la sangre y se esperará a que, una vez cesada la hemorragia, por la presión suave de la base del chancro, aparezca el líquido seroso, con el que se hacen los frotes, la mezcla con la tinta china o la preparación en fresco para el examen al ultramicroscopio.

Es un procedimiento excelente obtener la serosidad por punción.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Para ello se hunde una aguja fina en el borde del chancro, oblicuamente, hasta notar que, por decirlo así, se empotra, y entonces se aspira con la jeringuilla, con lo que se consigue una gota, que queda en la aguja. También se puede usar una pipeta de PASTEUR; pero tiene el inconveniente de que puede romperse y dejar en la región un fragmento de vidrio.

Algunos autores, para obtener la exudación, emplean una pequeña ventosa de BIER.

Cuando se trata de hacer la investigación en las lesiones roseólicas se hacen pequeñas escarificaciones para obtener el producto a estudiar. En los gomas se recurre a raspar las paredes. La obtención del jugo ganglionar se hace muy fácilmente por punción, con aguja de buena luz adaptada a una jeringuilla que haga bien el vacío.

Los frotes se deben hacer muy finos, mezclando el producto obtenido con una minúscula gota de suero fisiológico. Después se dejarán secar espontáneamente.

Los métodos de coloración propuestos son numerosos. Son preferibles los métodos a la plata, por la mayor visibilidad de los gérmenes. El más usado es el de FONTANA-TRIBONDEAU, al nitrato de plata amoniacal. Para estudios de estructuras son preferibles el método de GIEMSA y los basados en la coloración con la fucsina.

Método de Fontana-Tribondeau.—*Primer tiempo.*—Una vez seco el frote se cubre con el líquido de RÜGE (ácido acético, 1 c. c.; formol al 40 por 100, 2 c. c.; agua destilada, 100 c. c.), que se renueva varias veces hasta que el líquido sale incoloro y la preparación queda bien blanca. Este reactivo, que es fijador, disuelve, además, la hemoglobina, cuya presencia por fijación de la plata dificulta enormemente el examen.—*Segundo tiempo.* Lavado con alcohol (90°). Séquese la preparación prendiendo sobre la llama los restos de alcohol y apagando inmediatamente con objeto de secar y al mismo tiempo reforzar la fijación.—*Tercer tiempo.* Verter sobre el frote el mordiente (tanino al alcohol o al éter, 1 gramo; agua destilada, 20 c. c., que se prepara con el agua caliente y una vez frío, para evitar el enmohecimiento, se le agrega un poco de alcanfor). Se calienta el portaobjetos hasta emisión de vapores sin llegar a la ebullición, y entonces se retira el frote del calor y a los treinta segundos se arroja la solución y se lava el preparado dulcemente con agua de la fuente primero y después con agua destilada.—*Cuarto tiempo.* Se vierte sobre el porta el reactivo de FONTANA (1) en capa espesa, que se deja actuar hasta aparición de un color marrón claro; entonces se renueva por otra nueva capa de

---

(1) Se prepara así: Se hace una solución de nitrato de plata en agua destilada (un gramo en 20 c. c.), y retirando una pequeña parte, sobre el resto se agrega muy lentamente amoníaco puro, sin dejar de agitar con una varilla de vidrio, hasta que el líquido, después de haber mostrado el precipitado moreno, comienza a transparentarse y a hacerse incoloro. En este momento se continúa la adición con suma lentitud hasta obtener un aspecto ligeramente opalescente. Si se pasa de este punto y el líquido queda incoloro, se agrega un poco de la solución argéntica de reserva hasta obtener el aspecto deseado.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

reactivo y se hace actuar el calor hasta la aparición de vapores, en cuyo momento se retira la preparación del calor y se deja actuar el líquido, todavía, como unos quince segundos y después se arroja el reactivo y se lava la preparación *con agua destilada*. Sólo resta secar el portaobjetos y proceder a su examen.

El espiroqueta queda así teñido en negro y de un grosor mayor que con los métodos de GIEMSA y de la fucsina. Se observan muchos precipitados, pero en realidad a un ojo ejercitado no le impiden la percepción del germen. Los métodos a la plata de DEL RÍO-HORTEGA, HOLLANDE, etc., evitan mucho los precipitados, pero tienen mayor dificultad de ejecución.

Método de Giemsa.—*Lento.*—El frote, dejado secar a la temperatura ambiente, se fija con alcohol absoluto durante un cuarto de hora.

La coloración se lleva a cabo con una dilución del reactivo de GIEMSA (reactivo, 0,5 c. c.; agua, 10 c. c., y III gotas de borato de sosa al 1 por 100 para evitar la acidez (1), durante veinticuatro horas, disponiendo los portaobjetos con el frote hacia abajo en placa de LAVERAN o sobre dos varillas de cristal en una placa de PETRI que contenga el reactivo de modo que bañe la cara inferior del preparado. Después del lavado se deja secar la preparación y se examina con objetivo de inversión. Los espiroquetas de la sífilis se colorean en rosa pálido ligeramente violado. Los demás treponemas tienden a ofrecer un color algo más intenso y azuloso.

Método rápido.—Se emplea el siguiente reactivo: GIEMSA y solución de carbonato sódico al 0,1 por 100, aa. X gotas; agua, 10 c. c.

Sobre el frote previamente fijado se vierte una capa de solución colorante y se calienta hasta desprendimiento de vapores, sin que hierva el líquido, durante veinte segundos; después se retira del foco calorífico y al medio minuto se sustituye la capa de solución por otra nueva y se somete al calor por dos veces con arreglo a la técnica anterior, prolongando el calentamiento la segunda vez de este tiempo durante dos minutos. Después se lava, etc. El espiroqueta se tiñe en violado.

Método de la tinta china (BURRI).—Se emplea muy poco. Se ejecuta mezclando una gota de buena tinta china con una gota de serosidad, hacia el extremo de un portaobjetos, haciendo la extensión como se practican los frotes de sangre. Los treponemas y demás elementos del preparado aparecen sin teñir y el fondo en gris moreno. No es un procedimiento aconsejable, porque da muchas imágenes falsas.

Método ultramicroscópico.—A la observación de las materias formes al microscopio con dispositivos que permiten la iluminación de aquéllas sobre fondo oscuro, se denomina, por un abuso de lenguaje, examen ultramicroscópico. Se logra el objeto con el empleo de condensadores adecuados que por medio de lentes parabólicas o de espejos envían los rayos hacia la platina con tal inclinación que sufren la reflexión total al llegar a la superficie libre del cubreobjetos de la preparación. No llegan, por tanto, al ojo del observador más que los rayos que se dispersan al chocar con las partículas y que se ven iluminadas sobre un fondo oscuro como vemos los astros en la noche. Tienen, además, estos condensadores un disco central no permeable a los rayos luminosos.

Se necesita intercalar en el interior del objetivo un diafragma embudo para menguar su abertura numérica de no disponer de los objetivos *ad hoc*. Se emplea un ocular de 10 a 12 aumentos.

Nosotros empleamos el condensador de platina LEITZ y el diafragma embudo de la misma marca, todo adaptado a un microscopio LEITZ. Como fuente lumi-

---

(1) Aconsejamos hacer estas mezclas en un tubo ancho que permita la agitación constante sin agitador, mientras se incorpora el colorante gota a gota.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nosa se empleará el arco voltaico con su correspondiente resistencia. Se cuidará de que el carbón vertical no cubra al horizontal.

Después de disponer el foco luminoso en su lugar y antes de adaptar el condensador, con el espejo plano de un objetivo de poco aumento, se buscará la posición de máxima iluminación. Se adapta el condensador, y una vez todo dispuesto se obtendrá la serosidad a examinar, colocándola sobre un portaobjeto como de un milímetro de espesor, desengrasado, bien mezclada con una gota de suero salino. Se aplica sobre la materia de examen un cubreobjetos bien limpio y se lleva la preparación a la platina, poniendo una gota de aceite de cedro entre el condensador y el portaobjetos y otra sobre el cubreobjetos. Se hace descender el objetivo de inversión, provisto ya del diafragma mencionado y se procede al enfoque, que exige algún cuidado.

Sobre un fondo oscuro se ven corpúsculos en movimiento browniano y con alguna paciencia se esperará con levísimos movimientos del tornillo micrométrico y suaves desplazamientos del preparado a encontrar el espiroqueta, cuyos caracteres se indicaron anteriormente al hablar de la morfología del treponema, no olvidando el diagnóstico diferencial entre este treponema y los espiroquetas que pueden encontrarse en las mucosas genitales o en la región bucal, según de donde proceda la serosidad en estudio.

El método ultramicroscópico es, sin duda alguna, el de elección entre todos los citados. De los métodos colorantes daremos la preferencia a los de plata.

Bacilo de Ducrey.—Ante todo hay que tener en cuenta la posible coexistencia del bacilo de DUCREY y del espiroqueta.

La demostración del estreptobacilo de DUCREY requiere observar con exactitud algunos pormenores técnicos.

La investigación por el examen directo se hará recogiendo el producto del raspado del fondo del chancro, previo un cuidadoso arrastre de la secreción purulenta que cubre la lesión, con algodón y solución salina estéril. El producto del raspado, que se puede hacer con una espátula de platino o un vacinostilo, servirá para hacer unos frotes que se teñirán con fucsina de ZIEHL diluída al 1/10 o con la tionina fenicada. Se tiñe bien en los extremos. La parte central queda incolora.

El germen de DUCREY, que es GRAM-negativo, se presenta en estos casos como un bacilo corto (1,5-2 micras por 0,5 micras) intra o extracelular, en cadenas, algunas de éstas en montones y ostenta en este examen directo un aspecto más esbelto que en los cultivos, en los que se aprecia una forma más gruesa.

El cultivo no se logra en los medios corrientes; necesita la gelós-sangre y ha resultado hasta el momento actual como singularmente apto el medio empleado por REENSTIERNA (gelós, 3,5 por 100 con un tercio de su peso de sangre desfibrinada de conejo, que se agrega cuando la gelós está a 60°). Este medio se distribuye en tubos de buen tamaño que consientan una amplia superficie para la siembra; además, deben emplearse recientemente preparados, a ser posible en el mismo día de su confección.

La recogida del producto para las siembras se hará con arreglo a la técnica dicha para la preparación de los frotes, pero precedida de una desinfección con tintura de yodo y subsiguiente aplicación de una cura aséptica durante dos días.

Es necesario sembrar buen número de tubos (12 según REENSTIERNA). La incubación se hará a una temperatura entre 35° y 37° durante veinticuatro a cuarenta y ocho horas. Las colonias son grisáceas, de 1 a 2 milímetros, circulares y muy difícilmente emulsionables. Su consistencia hace que corran delante del asa de platino cuando se las ataca en el medio de cultivo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En el agua de condensación se aprecian cadenas largas del microbio.

Para conservar la vitalidad del bacilo de DUCREY hay que sembrarle en gelós blanda con sangre de conejo (caldo, 1.000 c. c.; gelós, 2,5; almidón o fécula de patata, 10; sangre desfibrinada de conejo, una quinta parte del volumen). En este medio, por el contrario que en el arriba citado, donde el bacilo sólo sobrevive dos a tres días en estufa, se mantiene activo a 35° alrededor de mes y medio.

Cuando el examen se quiere hacer del bubón, la investigación se hará con el jugo obtenido por una punción practicada con aguja de buen calibre y jeringa que aspire muy bien.

Inoculación.—El diagnóstico de naturaleza del chancro sospechoso se hizo en un principio por autoinoculación, recogiendo el producto del raspado de la lesión y llevándole a una zona cutánea escarificada (brazo, muslo, etc.). También puede hacerse con el producto del cultivo. Es un procedimiento no aconsejable.

Recientemente RAVAUT y RABEAU han preconizado la inoculación por vía intradérmica, que alcanzaría mayor tanto por ciento de resultados positivos que la simple escarificación. No hay motivo, en rigor, para aceptar este método con preferencia al clásico, puesto que siempre supone una extensión del proceso. El mérito de estos autores radica en parecer haber demostrado resultados positivos con el producto del raspado de zonas mucosas sin lesión chancrosa; solamente sospechosa de ser de esta naturaleza por la existencia de bubón concomitante. De modo que según estos autores existirían portadores sin lesiones aparentes.

La reinoculación es también posible en el borde libre del párpado del macaco (THIBIERGE, RAVAUT y LE SOURD).

Del producto de la reinoculación se obtendría con mayor facilidad un cultivo puro del germen.

Fijación de complemento.—Los trabajos de TEISSIER, REILLY y RIVALIER resultaron positivos a los ocho días del comienzo de la infección en cerca de 1 por 100 de los casos, utilizando como antígeno extracto del bacilo de DUCREY.

Intradermorreacción.—(Véase el capítulo XVI.)

EXAMEN DE LOS PRODUCTOS DE EXPECTORACION

Albuminorreacción.—Sólo puede practicarse con el esputo sin sangre y con poca saliva. Se mezcla con su volumen de suero salino y se agita la mezcla en un frasco con bolas de vidrio. Se agregan unas gotas de ácido acético para precipitar la mucina. Se agita de nuevo y se filtra. Al líquido filtrado se agrega I gota de ácido acético, para asegurarse de que no queda mucina por precipitar. Se ensaya con el papel de tornasol. Si la reacción es débilmente ácida, puede procederse a la investigación de la albúmina por el calor, el reactivo de ESBACH, el de TANRET, etc. Si es fuertemente ácida, se rebaja la acidez con solución de sosa.

La albuminorreacción negativa es un dato en contra de la tuberculosis pulmonar. La reacción positiva es común a todos los

Instituto San Isidro de Madrid 2009

procesos inflamatorios de las vías respiratorias y al éstasis cardíaco, etcétera.

Examen citológico.—Se confeccionan frotes con partículas espesas y prulentas, conviniendo las capas finas que se conseguirán extendiendo la parte tomada con mucho cuidado, para evitar la destrucción celular. Una vez secos los frotes, se fijan por el alcohol metílico o el calor suave. Se colorean por la hematoxilina-eosina o el GIEMSA. Así se descubren los eosinófilos, polinucleares, células (bucofaríngeas, alveolares, bronquiales, macrófagos cargados de pigmento, etc.), que tienen interés diagnóstico.

Para el examen en fresco se recurre a una partícula, que se comprime entre cubre y portaobjetos, descubriéndose así los cristales de CHARCOT-LEYDEN, que semejan octaedros alargados, y algunas otras formaciones (leucina, tiroxina, etc.) de menor significación diagnóstica.

Examen microbiológico.—Se examinan frotes coloreados por el GRAM para descubrir los neumococos, estreptococos, estafilococos, tetrágenos, diplococos GRAM negativos, bacilos del grupo diftérico, neumobacilo, etc. El examen de los frotes en el esputo reciente informa, por la abundancia o predominio de un germen determinado, de la reproducción microbiana significativa en los procesos agudos, pero sólo de un modo relativo. Es necesario, no obstante, para las diferenciaciones, seguir la marcha aconsejada para el examen del pus; habrá, pues, que inocular al ratón para la investigación del neumococo y la diferenciación de los tipos, practicar siembras para el estudio de los demás gérmenes, etc. Tiene mucho interés determinar la existencia de hongos parásitos. Se investigarán con el producto en fresco o también por coloración, los granos amarillos de la actinomicosis como se expone al describir el examen del pus, los filamentos micelianos continuos y ramificados GRAM positivos de los aspergillus, etc. El esporotrico BEURMANI se investigará por siembras, y por este medio se confirmarán, también, los aspergillus, el oospora pulmonalis, etc.

El bacilo de KOCH se investigará en los frotes coloreando por el método de ZIELH-NEELSEN. Se recogerán con el platino partículas espesas y amarillas y se harán frotes finos. Se dejan secar. Se colorean vertiendo algunas gotas de fuchina de ZIELH (1), en el portaobjetos, cubriendo, previamente, la parte del frote con un trocito de

(1) Fucsina, 1 gramo; ácido fénico cristalizado, 5; alcohol, 95. Se tritura la fucsina con el ácido en un mortero; se agrega poco a poco el alcohol y después agua destilada hasta 90 c. c. Al día siguiente, se filtra.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

papel de filtro, para limitar la acción del colorante al espacio necesario. Se coloca el porta sobre una platina metálica y se calienta hasta emisión de vapores, prolongando el calentamiento durante diez minutos. De vez en cuando, se agrega I gota de fucsina para evitar la desecación. Pasado el tiempo indicado, se quita el papel de filtro, se lava con agua y después con alcohol y, finalmente, se decolora, hasta obtener una coloración rosada, con ácido nítrico al tercio. Para obtener este color hace falta de medio a un minuto; pero esto depende del grosor del frote, y sólo puede llegarse a dar la coloración debida después de adquirir alguna práctica. A continuación de decolorar se lava y se colorea con azul de metileno al 1 por 100. Los bacilos se colorean de rojo. Cuando este examen es negativo conviene repetirlo e incluso recurrir a la homogeneización o a la inoculación, procediendo como se ha dicho a propósito del pus.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO V

DATOS PARA LA PRACTICA DE LOS METODOS DE LABORATORIO MAS INDISPENSABLES EN LA CLINICA

(CONTINUACIÓN.)

ORINA.—Aspecto.—Densidad.—Acidez.—Determinación de la acidez y del amoníaco.—Acidez orgánica.—Cloruros.—Fosfatos.—Urea.—Acido úrico.—Nitrógeno total.—Albúmina.—Glucosa.—Acetona.—Acido diacético.—Bilis (pigmentos y sales).—Urobilina.—Indoxilo.—Sangre.—Examen del sedimento (morfológico y bacteriológico).

Alteraciones del aspecto.—En las orinas turbias se practicarán las siguientes pruebas: en un tubo de ensayo se vierten 5 a 10 c. c. de orina y se calienta por la parte superior, suavemente. Si el enturbiamiento desaparece, se tratará de *urato ácido de sosa;* si no se disuelve por el calentamiento simplemente, pero sí agregando algunas gotas de ácido acético al décimo, estaremos en presencia de *fosfatos* o *carbonatos.* Si con esta adición tampoco se consigue la transparencia se investigará, por el microscopio, la presencia de pus, y si éste no se confirma, sospecharemos que el enturbiamiento sea de origen microbiano.

Densidad.—Emplearemos los densímetros adecuados haciendo la lectura tangencialmente a la superficie del líquido. Si la temperatura varía de 15°, rectifíquese la densidad con arreglo a la tabla de BOUCHARDAT:

Temperatura	Orina no azucarada	Orina azucarada	
10	— 0,5	— 0,8	réstese.
11	— 0,4	— 0,7	»
12	— 0,3	— 0,6	»
13	— 0,2	— 0,4	»
14	— 0,1	— 0,2	»
15	0	0	»

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Temperatura	Orina no azucarada	Orina azucarada	
16	+ 0,1	+ 0,2	súmese.
17	+ 0,2	+ 0,4	»
18	+ 0,3	+ 0,6	»
19	+ 0,5	+ 0,8	»
20	+ 0,9	+ 1,0	»
21	+ 0,9	+ 1,2	»
22	+ 1,1	+ 1,4	»
23	+ 1,3	+ 1,6	»
24	+ 1,5	+ 1,9	»
25	+ 1,7	+ 2,2	»

Acidez.—La acidez actual constituye el pH, cuya determinación no es imprescindible.

Para determinar la acidez *directa* o *aparente*, se miden 10 c. c. de orina y se depositan en un vaso de precipitados con 30 c. c. de agua y III gotas de solución alcohólica de fenolftaleína al 1 por 100 (alcohol de 60 por 100), agregando sosa N/10 hasta coloración rosada. La sosa consumida, multiplicada por 0,49, da, en ácido sulfúrico, la acidez expresada.

Como las sales amoniacales retardan el viraje, conviene hacer una corrección a este respecto.

También dificultan la reacción las sales cálcicas, que se pueden eliminar por precipitación con el oxalato potásico.

Determinación de la acidez directa y del amoníaco.—En un vaso de precipitados se colocan 10 c. c. de orina y en otro 5 c. c. de formol. A ambos se agregan V gotas de solución alcohólica de fenolftaleína al 1 por 100 y agua hasta completar un volumen de 25 c. c. En el segundo vaso se vierte sosa decinormal hasta coloración rosada persistente. En el vaso primero se procede del mismo modo, anotando la cantidad de sosa empleada, cuya cifra, multiplicada por 0,49, expresa la acidez por litro en ácido sulfúrico. Después se vierte en este vaso el contenido del segundo y se agrega de nuevo sosa hasta obtener coloración rosada. La cantidad de sosa que se emplee, multiplicada por 0,17, nos da la cifra de amoníaco por litro.

Acidez orgánica.—La acidez más interesante en clínica no es la representada por los elementos de la acidez normal (fosfatos monometálicos), sino la debida, en los casos patológicos, a los ácidos orgánicos. Para obtener este dato emplearemos el método de VAN SLYKE y PALMER.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Los ácidos orgánicos que se determinan por este procedimiento, se presentan en razón directa de los cuerpos acetónicos. Por esto se ha acreditado tanto esta dosificación en el estudio de la acidosis diabética.

Hay que separar previamente los fosfatos y corbonatos de la orina mediante el hidrato cálcico. Se empieza por esta manipulación, agregando 5 a 10 gramos de hidrato cálcico pulverizado a 100 c. c. de orina. Durante un cuarto de hora se agita de vez en vez la mezcla, y al cabo de este tiempo, se filtra. Del filtrado se toman 25 c. c. y se les agrega 0,5 de solución alcohólica de fenolftaleína (5 por 100) y poco a poco solución de ácido clorhídrico N/10 hasta que el color rojo vire al rosa pálido. Se agregan entonces 5 c. c. de solución alcohólica de Orange IV al 0,02 por 100 (tropeolina 00) y se vuelve a agregar ácido clorhídrico N/10 hasta obtener el mismo color que una solución patrón preparada así: 50 c. c. de agua, 5 c. c. de solución alcohólica de Orange IV al 0,02 por 100 y 1,20 de ácido clorhídrico N/10. De la cantidad de ácido clorhídrico consumida desde el punto final de la fenolftaleína, se resta la cantidad empleada para la confección del patrón (1,20), cuya cifra, multiplicada por 40, da en centímetros cúbicos de ácido decinormal los ácidos orgánicos por litro.

La comparación debe hacerse en tubos de cabida de 150 c. c.

Como cifra normal del adulto, puede considerarse 500. Una cifra de 1.000, impone un proceder enérgico, y cuando llega a 2.000, un pronóstico muy grave.

Cloruros.—MÉTODO DE MOHR.—10 c. c. de orina se diluyen en 40 c. c. de agua y se agregan XX gotas de cromato potásico al 5 por 100. Se agrega nitrato de plata decinormal (titulado con cloruro sódico decinormal (1), agitando hasta aparición de una coloración rojiza. El número de centímetros cúbicos empleados, multiplicado por 0,585, da la cifra de cloruros, en cloruro sódico, por litro.

Fosfatos.—SOLUCIONES NECESARIAS.—*Solución titulada de sal de urano.*—En un matraz de un litro se disuelven 40 gramos de nitrato de urano en 600 de agua destilada. Se agrega amoníaco hasta obtener un precipitado persistente, y después, gota a gota, ácido acético hasta redisolución del precipitado, y se completa el volumen hasta un litro con agua destilada.

Solución acética de acetato de sosa.—Se compone de 100 gra-

---

(1) Nitrato de plata, 17. H_2O destilada, c. s. para 1.000.

Esta solución se comprueba con una decimonormal de cloruro sódico: Cloruro sódico desecado, 5.85. H_2O, c. s. para 1.000 c. c.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mos de acetato de sosa cristalizado y puro, 50 c. c. de ácido acético cristalizable y la cantidad suficiente de agua destilada para hacer el volumen de un litro.

Solución de ferrocianuro potásico al 10 por 100.

Solución titulada de fosfato.

Se pesan, exactamente, 3,240 de fosfato ácido de amoníaco (fosfato monoamónico ($PO^4H^2NH^4$), previamente desecado a 100°). Se introduce en un matraz de un litro y se agrega agua destilada hasta completar el volumen del litro. Cincuenta centímetros cúbicos de esta solución representan 0,10 de anhídrido fosfórico (P^2O^5).

En una cápsula de porcelana se colocan 50 c. c. de la solución de fosfato y 5 de la de acetato sódico. Se hace hervir y por medio de una bureta graduada, se vierte, poco a poco, sobre el líquido caliente, la solución de urano, y de vez en cuando, por medio de una varilla de vidrio, se lleva I gota del líquido a una hoja de papel de filtro impregnada, recientemente, con la solución de ferrocianuro, hasta obtener un tinte rojo moreno débil.

Por otra parte, es útil determinar la cantidad de solución uránica precisa para prestar a un volumen de 50 c. c. el poder de virar el indicador, y para esto se hace un ensayo con 50 c. c. de agua y 5 de solución de acetato, y la cantidad empleada para conseguir el viraje se inscribe en la etiqueta de la solución uránica, para restarla en lo sucesivo en todas las determinaciones.

EJEMPLO.—Si en la titulación de la solución de urano hemos empleado 20,20 centímetros cúbicos y en la titulación de los 50 centímetros de agua 0,20, diremos 20,20 — 0,20 = 20. Por consiguiente, 20 c. c. corresponden a 0,10 de anhidrido fosfórico y 1 c. c. del líquido uránico corresponderá a 0,005. En efecto, tenemos que

$$\frac{20}{0,10} = \frac{1}{X}; \quad X = \frac{0,10}{20} = 0,005.$$

Multiplicando esta cantidad por 40 obtendremos 0,20, y esta cifra la anotamos para tenerla en cuenta en los cálculos con la orina.

Para la valoración del ácido fosfórico en la orina se miden 25 c. c. de orina, después de bien mezclada, y se colocan en una cápsula de porcelana. Se agregan 5 c. c. de la solución de acetato sódico, se lleva a la ebullición y se procede como anteriormente dijimos. La cantidad de solución uránica empleada, multiplicada por 0,20 (1), nos dará la proporción de ácido fosfórico por litro expresada en anhídrido fosfórico.

Urea.—Es muy práctico el ureómetro de NEVEU (fig. 79). En la

(1) Esta cifra varía de unas soluciones a otras, naturalmente.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

prolongación *P* del reservorio *A*, se depositan 2 c. c. de orina, y por medio de un embudo, en el fondo del reservorio *A*, 10 c. c. de hipobromito sódico (1). Se tapa y se nivela el agua en la campana *B* hasta enrasar con el 0. Es mejor sumergir el reservorio en un baño de agua durante diez minutos, y entonces tapar el matraz *A* y hacer el enrase en la campana. Se agita durante dos minutos el matraz para que se mezclen bien el hipobromito y la orina, y se sumerge otra vez el matraz en el baño durante cinco minutos. Entonces se eleva la campana hasta enrasar el agua del interior de ésta con la de la probeta y se hace la lectura, teniendo en cuenta la temperatura del baño.

Volumen obtenido c. c.	Gramos por lit.	Gramos por litro	Gramos por litro	Gramos por litro	Volumen obtenido c. c.	Gramos por litro	Gramos por litro	Gramos por litro	Gramos por litro
1	1,30	1,28	1,26	1,24	16	20,81	20,49	20,17	19,85
1,5	1,95	1,92	1,89	1,86	16,5	21,46	21,13	20,80	20,47
2	2,60	2,56	2,52	2,48	17	22,11	21,77	21,43	21,09
2,5	3,25	3,20	3,16	3,10	17,5	22,76	22,41	22,06	21,71
3	3,90	3,84	3,78	3,72	18	23,41	23,05	22,69	22,33
3,5	4,55	4,48	4,41	4,34	18,5	24,06	23,69	23,32	22,95
4	5,20	5,12	5,04	4,96	19	24,72	24,34	23,96	23,58
4,5	5,85	5,76	5,67	5,58	19,5	25,37	24,98	24,59	24,20
5	6,50	6,40	6,30	6,20	20	26,02	25,62	25,22	24,82
5,5	7,15	7,04	6,93	6,82	20,5	26,67	26,26	25,85	25,44
6	7,80	7,68	7,56	7,44	21	27,32	26,90	26,48	26,06
6,5	8,45	8,32	8,19	8,06	21,5	27,97	27,54	27,11	26,68
7	9,10	8,96	8,82	8,68	22	28,62	28,18	27,74	27,30
7,5	9,75	9,60	9,45	9,30	22,5	29,27	28,82	28,37	27,92
8	10,40	10,24	10,08	9,92	23	29,92	29,46	29,00	28,54
8,5	11,05	10,88	10,71	10,54	23,5	30,57	30,10	29,63	29,16
9	11,71	11,53	11,35	11,17	24	31,22	30,74	30,26	29,78
9,5	12,36	12,17	11,98	11,79	24,5	31,87	31,38	30,89	30,40
10	13,01	12,81	12,61	12,41	25	32,52	32,02	31,52	31,02
10,5	13,66	13,45	13,24	13,03	25,5	33,17	32,66	32,15	31,64
11	14,30	14,09	13,87	13,65	26	33,82	33,30	32,78	32,26
11,5	14,95	14,73	14,50	14,27	26,5	34,47	33,94	33,41	32,88
12	15,60	15,37	15,13	14,89	27	35,12	34,58	34,04	33,50
12,5	16,26	16,01	15,76	15,51	27,5	35,77	35,22	34,67	34,12
13	16,91	16,65	16,39	16,13	28	36,42	35,86	35,30	34,74
13,5	17,56	17,29	17,02	16,75	28,5	37,07	36,50	35,93	35,36
14	18,21	17,93	17,65	17,37	29	37,73	37,15	36,57	35,99
14,5	18,86	18,57	18,28	17,99	29,5	38,38	37,79	37,20	36,61
15	19,51	19,21	18,91	18,61	30	39,03	38,43	37,83	37,23
15,5	20,16	19,85	19,54	19,23	30,5	39,68	39,07	38,46	37,85
Temperatura	**+10°**	**+15°**	**+20°**	**+25°**	**Temperatura**	**+10°**	**+15°**	**+20°**	**+25°**

(1) Bromo, 1. Sosa al 42 por 100, 10. H_2O, 20.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Para calcular la cantidad de urea sin recurrir a las tablas se puede hacer una determinación previa de urea en una solución de valor conocido, por ejemplo, al 20 por 1.000, hallando el valor buscado por una regla de tres, del mismo modo que aconsejamos proceder con el ureómetro de LEUNE.

El ureómetro de LEUNE es un excelente modelo. Consta, como atestigua la figura 80, de un receptáculo de vidrio *A*, al que en la parte superior abocan dos llaves de paso *D* y *D'* y al inferior la extremidad de un tubo graduado en centímetros y décimas *E;* extremidad C que penetra en el reservorio y tiene una desviación para permitir es-

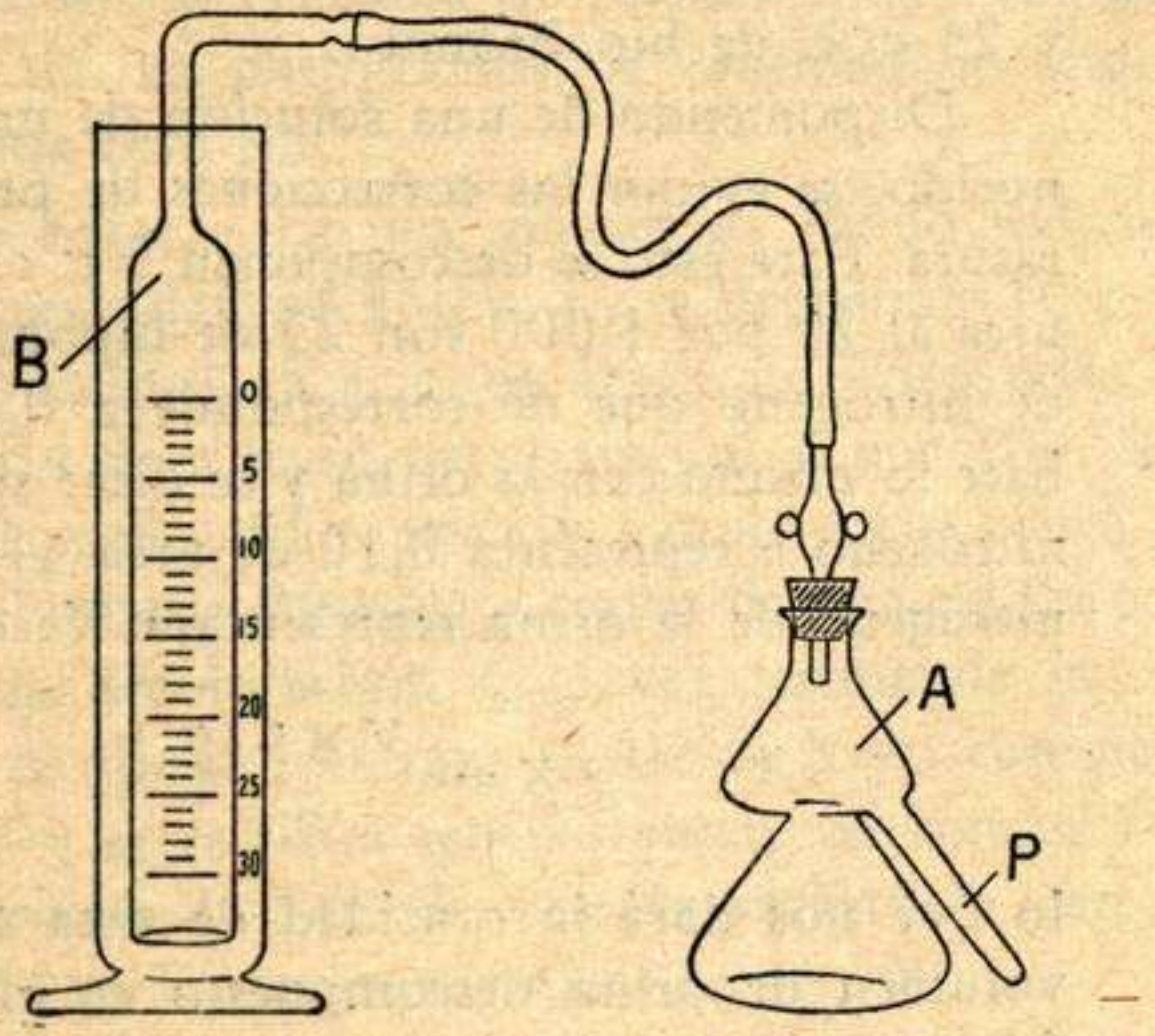


FIG. 79.

Ureómetro de NEVEU.

pacio a un depósito *B* situado inmediatamente debajo de una de las llaves. Para utilizarle se abren las llaves *D y D'*, y a la extremidad libre del tubo graduado se aboca un tubo de caucho en comunicación con el chorro de la fuente; cuando el agua empieza a fluir por el extremo C, se cierra la llave *F*. Se quita el tubo de caucho y por la llave *D* se vierte la orina y después un poco de agua para que arrastre los restos que puedan quedar en la llave. Por la llave *D'* se vierte el hipobromito. Con las llaves *D* y *D'* abiertas, se sumerge el ureómetro en un baño de agua a la temperatura del laboratorio, de modo que el agua llegue por encima del arranque de las llaves. A los cinco o diez minutos se cierran éstas, se saca el aparato y se le invierte y hace adoptar las posiciones necesarias para que la orina y el hipobromito

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se mezclen bien. Se agita durante unos minutos y se sumerge de nuevo en el baño de agua durante otros cinco a diez minutos. Entonces se levanta el aparato, manteniéndole por los embudos de las llaves, y sin sacar del agua la extremidad del tubo *E*, se abre la llave *F*. El nitrógeno expulsa parte del agua y sólo resta, entonces, elevar el ureómetro hasta que el nivel del agua del baño enrase con el del agua en el tubo graduado. Se lee la cifra en centímetros y décimas y se anota. Con este dato y la temperatura y la presión se pueden hacer los cálculos como con cualquier otro ureómetro. Conviene emplear de 3 a 5 c. c. de orina y 25 c. c. de hipobromito.

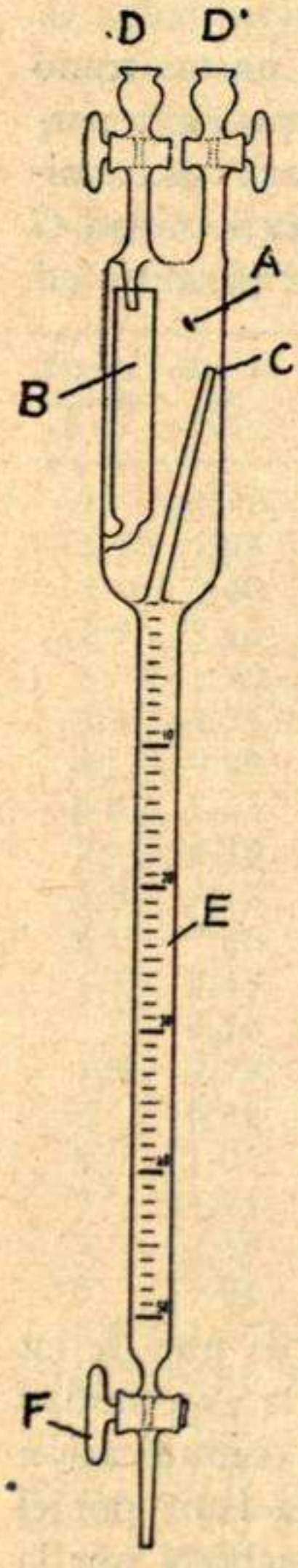


FIG. 80. Ureómetro de LEUNE.

Disponiendo de una solución de urea de valor conocido, se evitan las correcciones de presión y temperatura. Para esto se descomponen 5 c. c. de solución de urea al 20 por 1.000 con 25 de hipobromito; la cifra de nitrógeno que dé corresponde a 0,10 de urea. Se hace lo mismo con la orina y se dice: si el volumen de nitrógeno v representa 0,10 de urea, el volumen V de nitrógeno de la orina representará X; de donde

$$X = \frac{V \times 0{,}10}{v}$$

lo que nos dará la cantidad de urea contenida en el volumen de orina descompuesto en el aparato; sólo falta referirlo al litro por otra regla de tres.

Acido úrico.—MÉTODO DE BLAREZ-TOURROU.—37 c. c. de orina se colocan en un matraz de 250 c. c. y se agregan 5 c. c. de solución saturada, en frío, de carbonato sódico. Por otra parte, se miden 5 c. c. de licor de FEHLING ordinario o 10 c. c. de una mezcla a partes iguales de la fórmula de BLAREZ para preparar dicho licor. Sobre el líquido de FEHLING se vierte, poco a poco, sin dejar de agitar, una solución saturada de bisulfito potásico. Se forma un precipitado azuloso, que después pasa a verde y amarillo verdoso, y agregando más bisulfito se disuelve y queda un líquido incoloro. Este líquido se vierte por pequeñas porciones sobre la orina del matraz, mientras se agita. Se forma un precipitado de urato cuproso. Al cabo de unos minutos se filtra por un pequeño papel de filtro bien plegado. Cuando ha pasado todo el líquido se vierte

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sobre el filtro agua destilada, y cuando ésta se agota, se hacen dos adiciones más para lavar bien el precipitado. Cuando se ha agotado el agua del último lavado, se introduce el filtro en un matraz con 150 c. c. de agua. Se agita con energía para que el urato se divida en la masa. Se vierten 10 c. c. de solución de ácido sulfúrico al 50 por 100. Se agita y el líquido queda claro, aparte los fragmentos de papel, que no dificultan la reacción. Por la oxidación operada se forma ácido úrico y sulfato cúprico. A los diez minutos se vierte, poco a poco, solución decinormal de permanganato potásico (3,16 por 1.000) hasta obtener una coloración rosa persistente durante veinte a treinta segundos. La cantidad de permanganato empleada, multiplicada por 2, da, en centigramos, la cantidad de ácido úrico por litro que la orina contiene.

Nitrógeno total.—En un matraz de fondo redondo y cuello largo, de una capacidad de 250 c. c., se depositan 10 c. c. de orina (privada de albúmina), 5 c. c. de ácido sulfúrico puro y X a XV gotas de solución de cloruro de platino al 2 por 100. Se coloca un embudito en el cuello del matraz y dando a éste cierta inclinación, se somete a la llama de BUNSEN a través de una rejilla con amianto, hasta obtener la decoloración. Una vez terminada la oxidación se deja enfriar y se diluye con agua destilada hasta completar 50 c. c. Se deja enfriar y se rectifica este volumen. Se toman 10 c. c. y se llevan al ureómetro de LEUNE, descomponiéndolo con 20 c. c. de hipobromito (1) y 5 c. c. de sosa al 42 por 100.

Para deducir el nitrógeno total, haremos una determinación de nitrógeno en una solución conocida de una sal amoniacal, y se podrá calcular el N total por una regla de tres.

Albúmina.—La orina, filtrada, se vierte en un tubo de ensayo. Se calienta por la parte superior hasta cerca de la ebullición y se agregan II a III gotas de reactivo de TANRET. Si aparece un precipitado u opalinidad, que no desaparecen con el calentamiento ulterior, se puede establecer que la orina contiene albúmina (serina y globulina).

Se dosifica por diafanometría con una escala de diluciones de albúmina precipitadas por el ácido tricloroacético o por el método de ESBACH, que da resultados inciertos, pero seguramente suficientes para la clínica.

---

(1) Bromo, 1; sosa al 42 por 100, 10; agua, 20.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Glucosa.—5 c. c. de reactivo de FEHLING (1) se hierven en un tubo de ensayo, y después que se ha demostrado que el reactivo no se reduce *per se*, se agregan 3 a 4 c. c. de orina, calentando nuevamente. La presencia de glucosa se manifiesta por un precipitado amarillo, rojizo o rojo. Si la orina reduce ligeramente (2), conviene repetir la prueba con orina defecada por el reactivo de COURTONNE (3), que se añade a aquélla en proporción de 9 de orina por 1 de reactivo. Después de agitar la mezcla y transcurridos diez a quince minutos, se filtra y se repite la investigación de la glucosa. Una reacción positiva, habla en favor de la presencia de glucosa en estos casos.

Es una excelente reacción, para investigar la glucosa, la de RUINI. Se compone el reactivo de 0,30 de ácido orthonitrofenilpropiólico y 100 c. c. de solución fría de sosa al 6 por 100. Se emplea este reactivo, mezclando en un tubo de ensayo 8 c. c. con 1 c. c. de orina. Se calienta la mezcla por la parte superior, y cuando ha hervido, se agrega poco a poco otro centímetro cúbico de orina. Cuando existe glucosa, se produce una coloración azul. Si la coloración aparece antes de agregar el segundo centímetro cúbico de orina, se establecerá que la orina contiene más de 10 gramos por 1.000 de glucosa.

El fundamento de esta prueba radica en que el ácido orthonitrofenilpropiólico produce indigotina en presencia de glucosa y un álcali.

Es una reacción muy sensible; aparece ya con 5 centigramos de glucosa por litro y no se deja influir por la albúmina, el ácido úrico, los uratos, los pigmentos urinarios, etc., y los cuerpos que pueden modificarla, como la creatina, creatinina y ácido glucurónico, etc., no dan coloración azul, sino verdosa.

La lactosa, la levulosa y las pentosas, reducen también el FEHLING, y su investigación es delicada y debe confiarse a los laboratoristas. Puede establecerse, desde luego, que una reducción franca del reactivo de FEHLING en una orina de un sujeto exento de medicación, indica

---

(1) Mezcla a partes iguales de las dos soluciones siguientes (fórmula de DENIGÉS): *a*) 35 gramos de sulfato de cobre cristalizado, 100 de agua y 10 de ácido sulfúrico puro, se calientan hasta disolución del sulfato. Después del enfriamiento se completa con agua destilada hasta 500 c. c. *b*) Se disuelven en caliente, 150 gramos de sal de SEIGNETTE en 200 de agua. Después de fría la solución, se agregan 300 c. c. de sosa de 36° BEAUMÉ (D-1,34; 30 a 32 por 100 de sosa en peso), completando con agua destilada hasta 500 c. c.

(2) La albúmina, los uratos, la creatinina, etc., producen reducciones pequeñas que a los no habituados pueden inducir a error.

(3) Acetato neutro de plomo, 30 gramos; agua, 100; ácido acético, cantidad suficiente para obtener reacción neutra con el tornasol.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

glucosuria. La lactosa puede aparecer en el embarazo; la levulosa es de rara aparición, y lo mismo acontece con las pentosas, que se encuentran en las intoxicaciones crónicas por estupefacientes y en diabetes graves acompañando a la glucosa.

La diferenciación se basa en ciertas propiedades de las que resumimos las más importantes: *Glucosa*. Con la fenilhidrazina da una osazona, en agujas finas que funden a 230°-232°; fermenta la levadura de cerveza y es dextrogira.—*Lactosa*. Forma una osazona de difícil obtención en la orina; no fermenta la levadura; es dextrogira y se presta a la formación de ácido múcico.—*Levulosa*. Forma una osazona como la glucosa, fermenta la levadura y da la reacción de SELIVANOFF.—*Pentosas*. No fermentan la levadura y se caracterizan por la reacción de TOLLEN. He aquí especificadas las reacciones que citamos para la diferenciación de los azúcares:

REACCIÓN CON LA FENILHIDRAZINA.—20 c. c. de orina defecada por el reactivo de PATEIN (1), 2 c. c. de fenilhidrazina, 2 c. c. de ácido acético y 2 c. c. de acetato sódico al 25 por 100; se mezclan y mantienen en el baño de agua hirviente durante una hora. Si la orina contiene más de 0,65 por 1.000 de azúcar, se forma en caliente, un depósito de glucosazona; si es inferior, aparecerá después del enfriamiento. Estos cristales se funden a 230-232°, son insolubles en agua, en alcohol metílico y en acetona diluída en su volumen de agua.

REACCIÓN DEL ÁCIDO MÚCICO.—100 c. c. de orina y 20 c. c. de ácido nítrico puro, se reducen a 30 c. c. en el baño de agua hirviente. A continuación se mantienen estos 30 c. c. en la refrigeradora durante doce horas. La reacción positiva se caracteriza por la formación de un precipitado blanco, cristalino, muy tenue. La galactosa da también esta reacción, pero su presencia en la orina es excepcional.

REACCIÓN DE SCHELIVANOFF-BORCHARDT.—Se mezclan 2 c. c. de orina y 2 c. c. de ácido clorhídrico al 25 por 100 con un decigramo de resorcina. Se hierve el todo y después del enfriamiento se añade un poco de hidrato sódico sólido para alcalinizar la solución. Después se agregan 3 c. c. de éter acético y se agita. El éter acético se colorea de amarillo.

REACCIÓN DE TOLLEN.—Se lleva a un baño de agua hirviente, una mezcla de 5 c. c. de orina, 5 de ácido clorhídrico concentrado y 15 centigramos de floroglucina. La reacción positiva se acusa por una coloración roja y la mezcla da en el espectro una banda de absorción entre la D. y la E.

DOSIFICACIÓN DE LA GLUCOSA.—Es de aconsejar el empleo de los diabetómetros o de los pequeños polarímetros modernos, que no exigen luz monocromática. Estos aparatos unen a su exactitud la ventaja de no necesitar rectivos.

---

(1) Se prepara el reactivo de PATEIN, incorporando poco a poco mediante agitación constante, 220 gramos de óxido rojo de mercurio a 160 c. c. de ácido nítrico concentrado. A continuación se agregan 160 de agua destilada y se hierve la mezcla para disolver el óxido. Después de fría la solución, se agrega lejía de sosa hasta que aparezca un precipitado amarillo. Luego se completa con agua el volumen de un litro y se filtra. Para defecar la orina se mezclan 50 c. c. de orina y 25 de reactivo, haciendo neutra la solución con sosa al 10 por 100. Se añade agua hasta 100 c. c. y se filtra. Del filtrado se toman 50 c. c. y se les incorpora 2 ó 3 gramos de zinc en polvo. Se agita de vez en vez y a las tres o cuatro horas se filtra y alcaliniza.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Como método volumétrico, es muy cómoda la modificación del procedimiento de FEHLING representada por el método de BENEDICT. Se practica así: en una cápsula de porcelana, perfectamente limpia, se depositan 25 c. c. del reactivo de BENEDICT (1) con 10 gramos de carbonato sódico anhidro o 20 gramos del cristalizado y un poco de polvo de piedra pómez. Se somete la mezcla a la acción de la llama. y cuando el carbonato está disuelto y la ebullición es manifiesta, sin interrumpir ésta, se deja caer la orina diluída a partes iguales con agua destilada; al principio, con alguna rapidez, y cuando se forma el precipitado blanco y el color azul se atenúa, se hace la adición gota a gota, hasta obtener la desaparición del color azul. Cada 25 c. c. de reactivo representan 0,05 de glucosa. La cantidad de glucosa por litro se obtiene por la siguiente fórmula:

$$\frac{0{,}05 \times 1.000}{\text{c. c. de dilución de orina}} \times 2.$$

Acetona.—Es muy práctico el reactivo de IMBERT y BONNAMOUR, que es una modificación de la prueba de LEGAL. A 2 c. c. de orina se agregan X a XII gotas de reactivo de IMBERT (2), y después de agitar se deja deslizar por la pared del tubo de ensayo como $^1/_2$ c. c. de amoníaco, cuidando de que se supergonga a la orina. En el límite de contacto, aparece al poço tiempo una coloración violeta, tanto más pronta e intensamente cuanta mayor proporción de acetona exista.

Acido diacético.—Se emplea con buen éxito para su investigación la solución oficinal de percloruro de hierro (reacción de GERHARDT), mezclando unas gotas con 10 c. c. de orina. La reacción positiva se manifiesta por coloración roja de vino Burdeos, que desaparece hirviendo el líquido. Esto diferencia el ácido diacético de las sustancias medicamentosas (compuestos salicílicos).

---

(1) Sulfato de cobre cristalizado, puro . . . . . 18 gramos.
Carbonato sódico anhidro. . . . . 100 »
Citrato sódico o potásico . . . . . 200 »
Sulfocianuro potásico. . . . . 125 »
Solución de ferrocianuro potásico 5 por 100. 5 c. c.
Agua destilada, c. s. para . . . . . 1.000 c. c.

El carbonato, el citrato y el sulfocianuro, se disuelven, en caliente, en unos 750 c. c. de agua destilada. En 100 c. c. de agua, se disuelve el sulfato de cobre, vertiendo esta solución lentamente sobre la anterior, sin dejar de agitar durante la incorporación. Cuando la solución total está fría, se agregan los 5 c. c. de solución de ferrocianuro y se completa con agua destilada hasta 1.000 c. c.

(2) Nitroprusiato de sosa, 1; ácido acético, 10; agua destilada, 10 (consérvese en frasco de color).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Bilis.—PIGMENTOS.—La bilirrubina se investiga por medio de reactivos que la transforman en biliverdina.

Reacción de POPPER.—En una copa se colocan alrededor de 10 c. c. de orina, y con una pipeta se dejan caer, en el fondo, 5 c. c. del reactivo de POPPER (tintura de iodo al décimo, 3,5 c. c.; ioduro potásico, 12 gramos; cloruro sódico, 75 gramos; alcohol de 95 por 100, 125 gramos, y agua, 525 c. c.). En la zona de contacto aparece una coloración verde.

Reacción de GRIMBERT.—Se mezclan 10 c. c. de orina y 5 c. c. de cloruro bárico al 10 por 100. Se agita y centrifuga. El precipitado se lava con agua y se centrifuga de nuevo. Finalmente, se incorpora el precipitado a 5 c. c. de alcohol de 90 por 100, acidificado con el 5 por 100 de ácido clorhídrico. El precipitado se disuelve. Se calienta durante un minuto al baño de maría hirviente, apareciendo una coloración verde azulada o verde oscuro cuando hay bilirrubina. Si el alcohol ha tomado coloración morena indefinida, se agregan II gotas de agua oxigenada a 10 volúmenes y se lleva de nuevo al baño. Si hay bilis, surge la coloración verde.

SALES BILIARES.—*Reacción de* PETTENKOFER.—En un tubo de ensayo se depositan 4 c. c. de ácido sulfúrico diluído (dos partes de ácido y una de agua). En la superficie se dejan caer, con cuidado, III gotas de sacarosa al 5 por 100. Por medio de un agitador se mezclan suavemente las capas superficiales; se agregan III a IV gotas de orina y se deja en reposo el tubo de ensayo durante tres a cuatro horas a la temperatura del laboratorio, apareciendo un anillo violeta cuando hay sales biliares.

Urobilina.—REACCIÓN DE OLIVERO.—A 15 c. c. de orina se agregan II gotas de solución iodo-iodurada (transformación del urobilinógeno en urobilina). Se agita y se agregan 5. c. c. del reactivo de OLIVERO (1). Se filtra y se investiga la fluorescencia verde por reflexión sobre fondo oscuro.

MÉTODO DE SCHLESINGER.—A 10 c. c. de orina se agrega una pequeña cantidad (como 0,25 gramos) de acetato de zinc en polvo y 10 c. c. de alcohol de 95°. Se agita la mezcla y se deja en reposo durante un cuarto de hora, para dar lugar a la oxidación del urobilinógeno. Al cabo de este tiempo se filtra cuidadosamente, hasta con-

---

(1) Cloruro de zinc fundido, 10 gramos; amoníaco (NH^4OH), 30; alcohol de 90 por 100, 90; éter acético, 20. Se tritura en un mortero el cloruro de zinc con 2 a 3 c. c. de agua; se agrega poco a poco el amoníaco y después la mezcla de éter y alcohol, por pequeñas porciones. Si no queda suficientemente claro, se agrega un poco de agua.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

seguir una absoluta transparencia del filtrado y se examina la fluorescencia. Este examen es muy importante practicarlo con ciertos requisitos.

La fluorescencia se ha de examinar en una habitación oscura, haciendo que un rayo de luz atraviese el tubo que contiene el filtra-

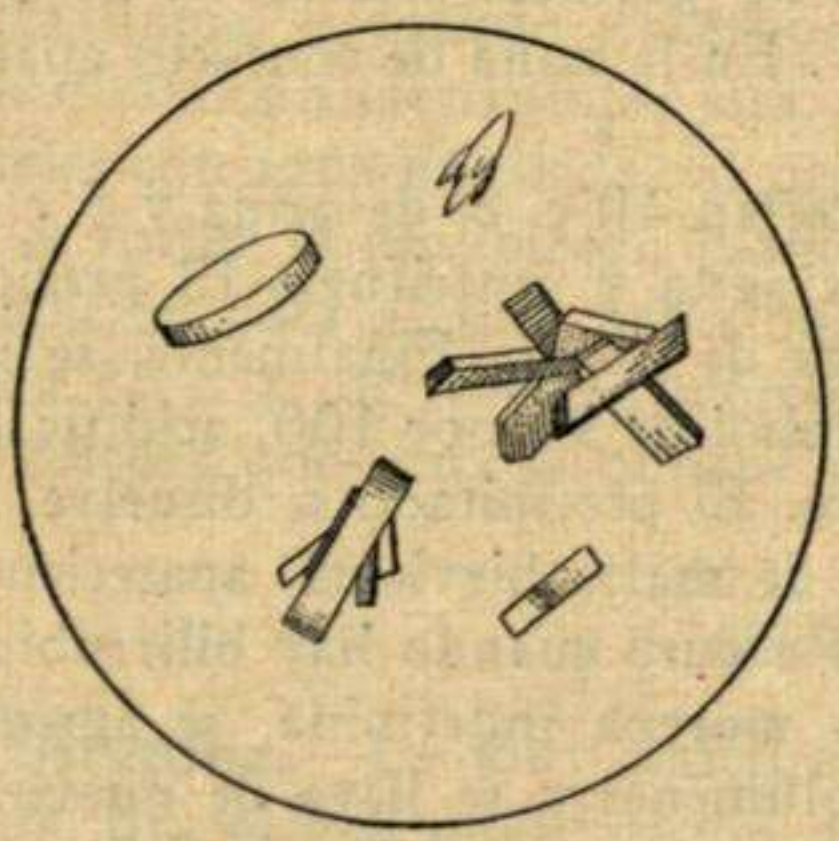


FIG. 81.
Cristales de ácido úrico.

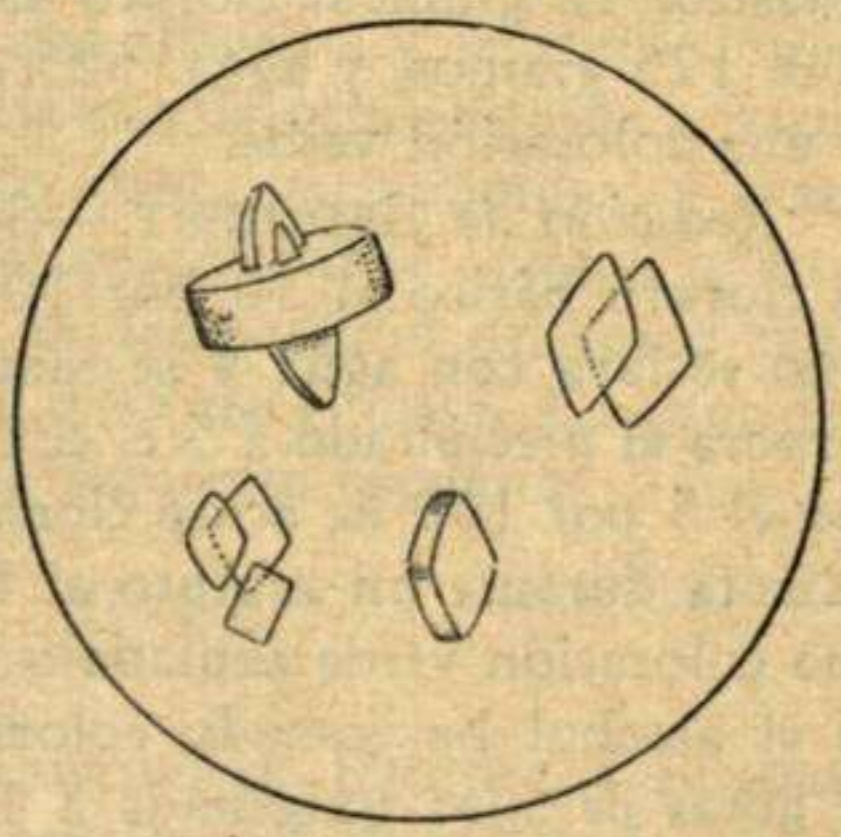


FIG. 82.
Cristales de ácido úrico.

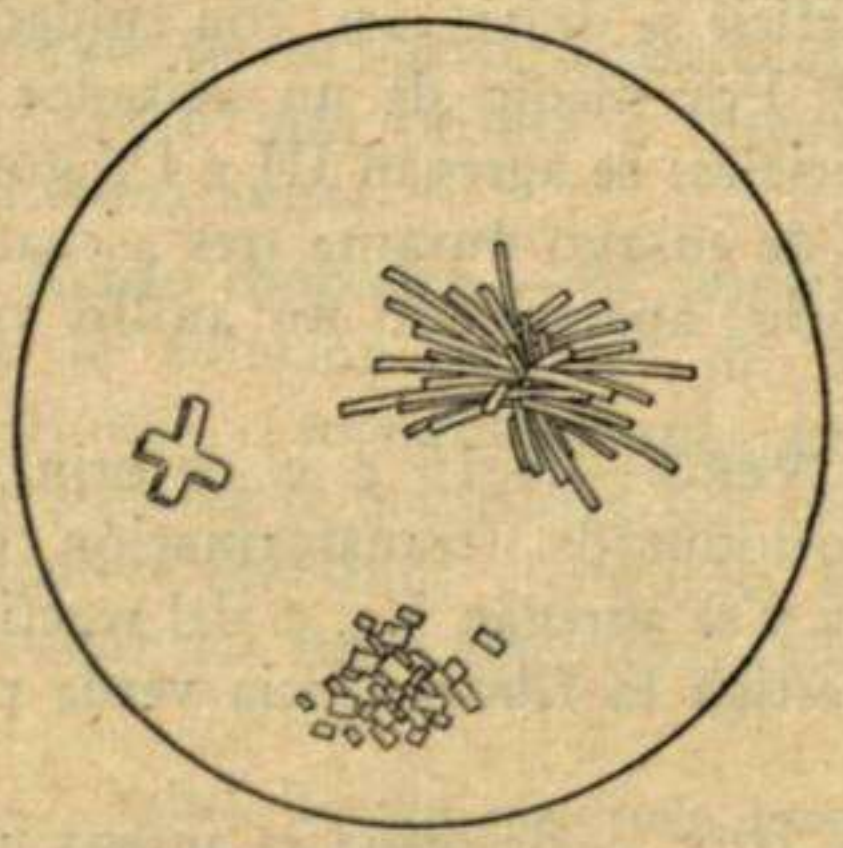


FIG. 83.
Cristales de ácido úrico.

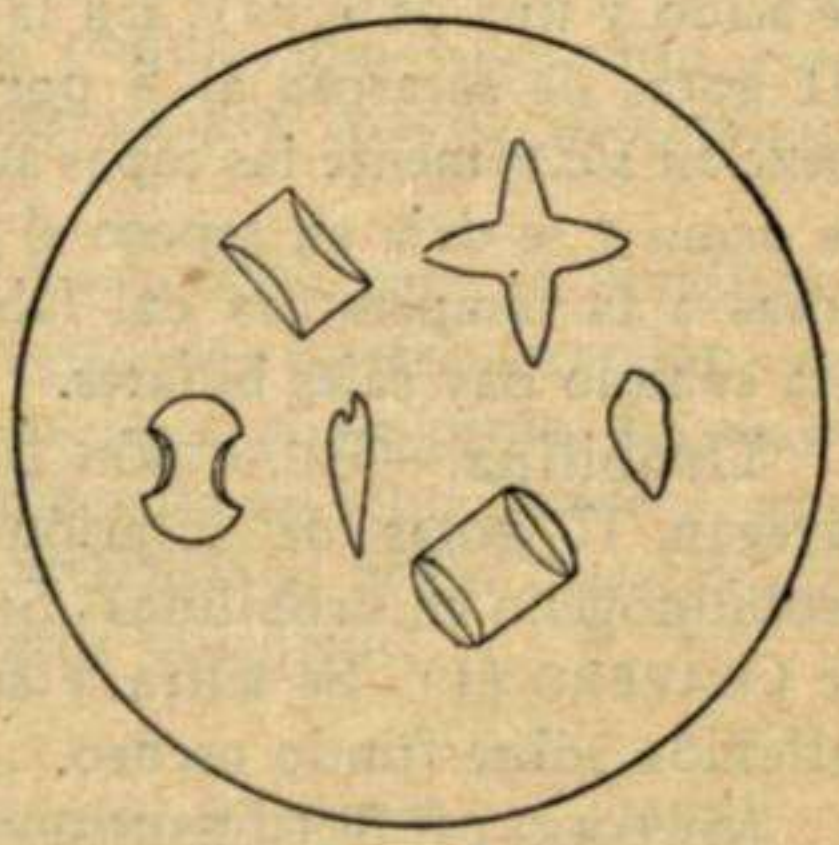


FIG. 84.
Cristales de ácido úrico.

do. De este modo, y observando el tubo por reflexión, se aprecia la fluorescencia verde en toda su intensidad.

MÉTODO DE GRIMBERT.—A 30 c. c. de orina se agregan 20 c. c. del reactivo de DENIGÉS (sulfato mercúrico). Se deja en reposo durante cinco minutos y se filtra. El líquido filtrado se deposita en una ampolla de llave.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Una vez que hemos vertido el filtrado en la ampolla de llave, agregaremos 5 c. c. de cloroformo, y tapando la ampolla, agitaremos enérgicamente. Después se deja en reposo, con lo que obtenemos la separación del filtrado y del cloroformo, que ocupa la parte inferior. Rara vez se emulsiona; pero cuando ocurre, se consigue fácil-

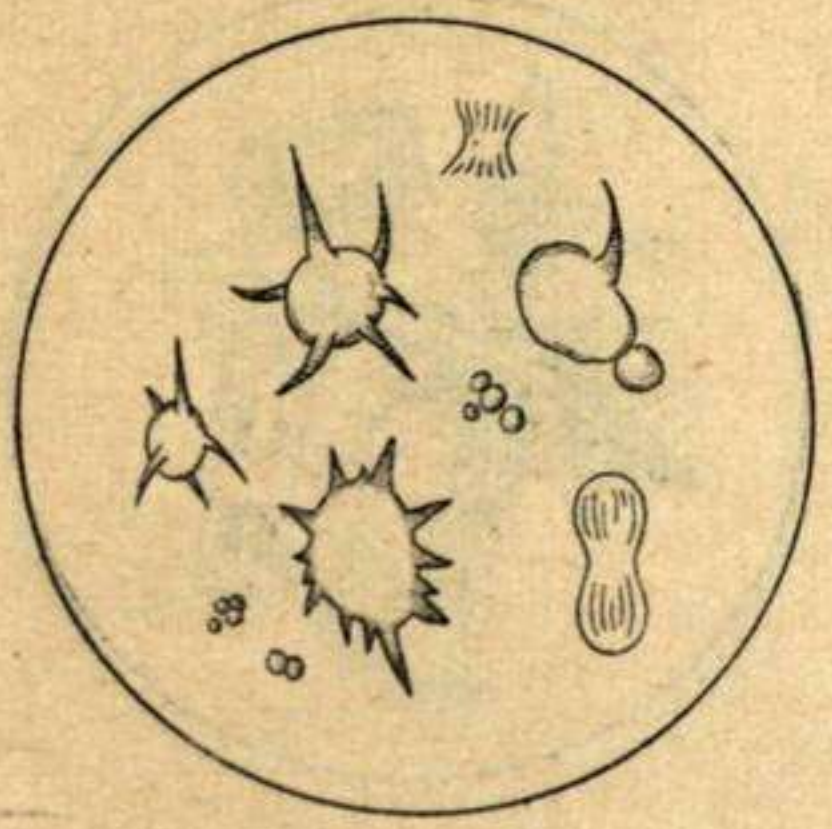


FIG. 85.
Urato amónico.

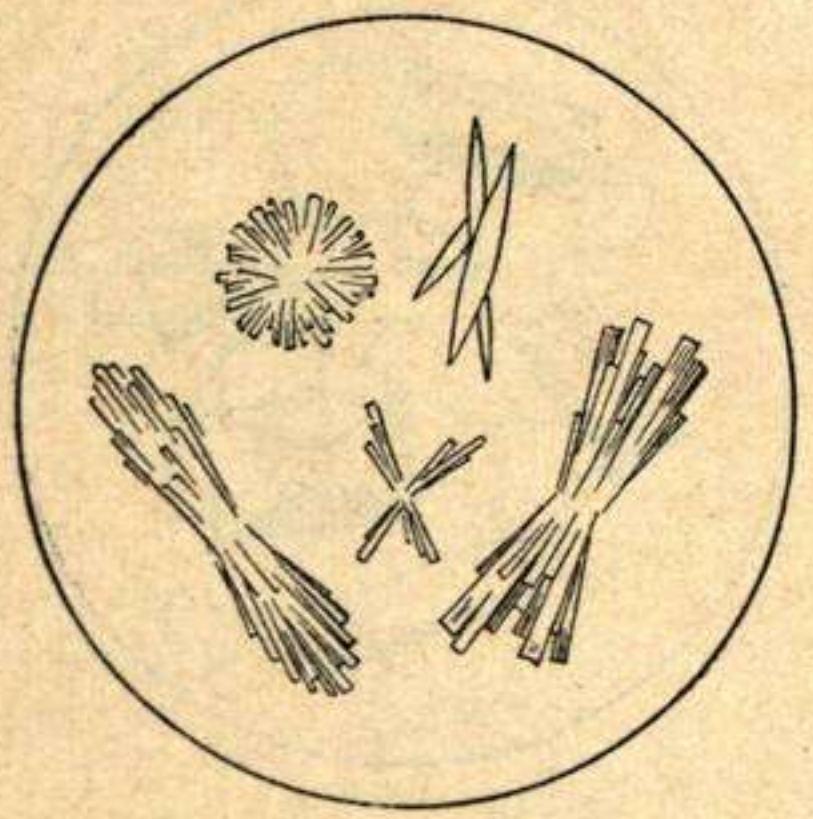


FIG. 86.
Fosfato bicálcico.

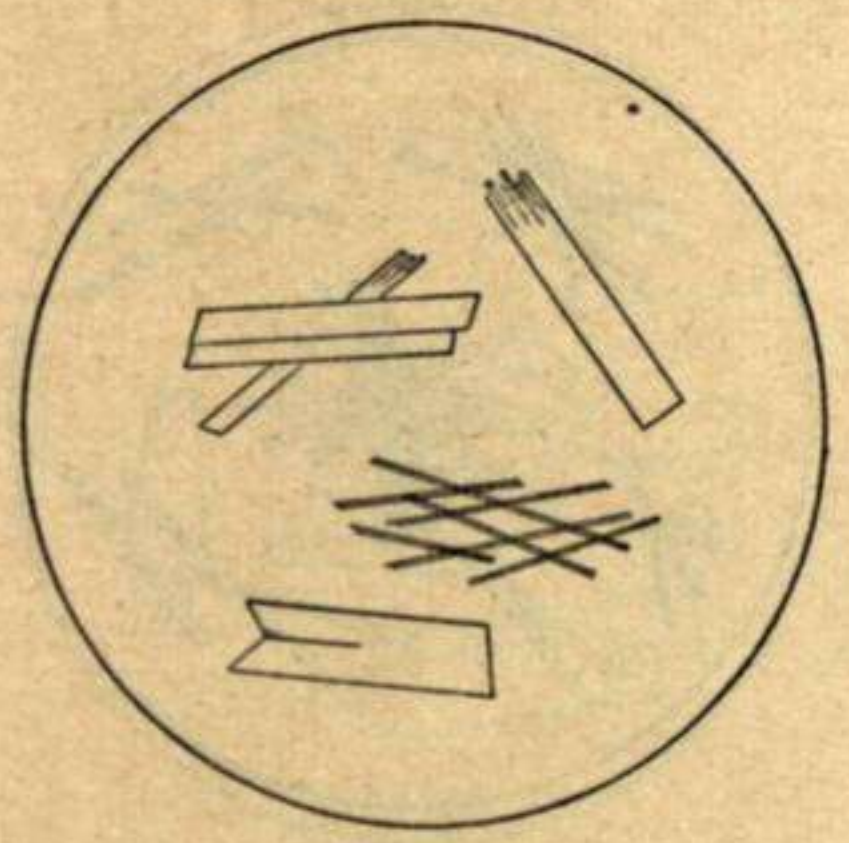


FIG. 87.
Fosfato neutro de magnesia.

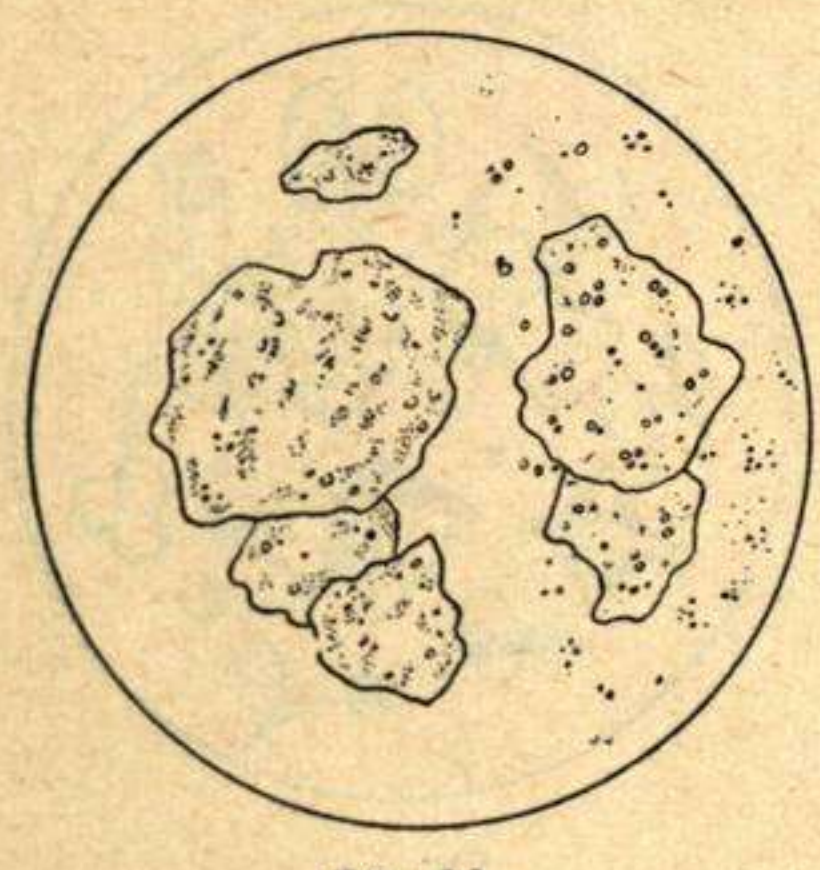


FIG. 88.
Fosfato de cal amorfo.

mente la separación haciendo pasar la mezcla por un trozo de algodón colocado en el fondo de un embudo, comprimiendo aquél suavemente con una varilla de vidrio durante el paso de la emulsión. Una vez obtenido el cloroformo que lleva disuelta la urobilina, se filtra nuevamente hasta transparencia, y después se le agrega, gota a gota, una solución alcohólica de acetato de zinc al milésimo. Con

Instituto San Isidro de Madrid 2009

las primeras gotas se forma un enturbiamiento manifiesto, y después de haber agregado más cantidad, se llega a conseguir la redisolución del precipitado. Entonces examinaremos la fluorescencia siguiendo la misma técnica que expusimos para el procedimiento de SCHLESINGER.

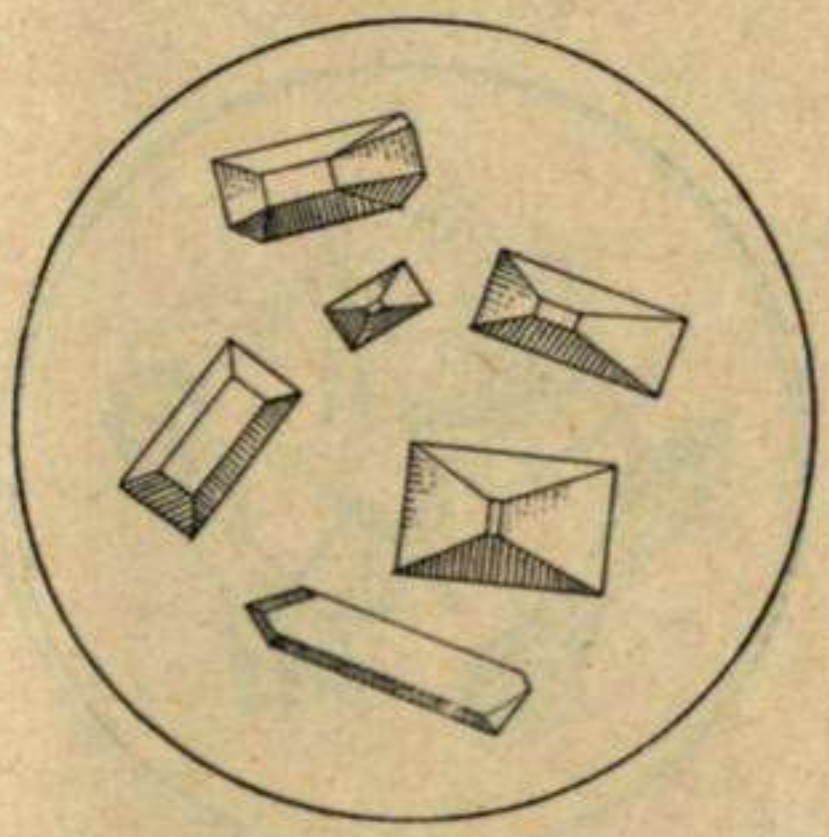


FIG. 89.
Fosfato amónico-magnésico.

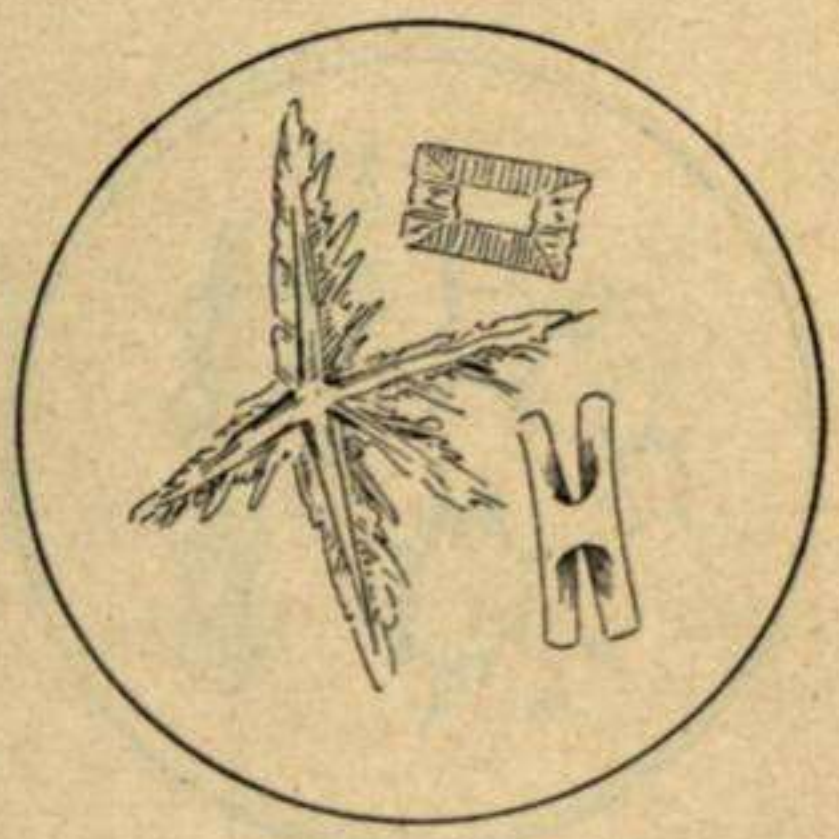


FIG. 90.
Fosfato amónico-magnésico.



FIG. 91.
Oxalato cálcico.

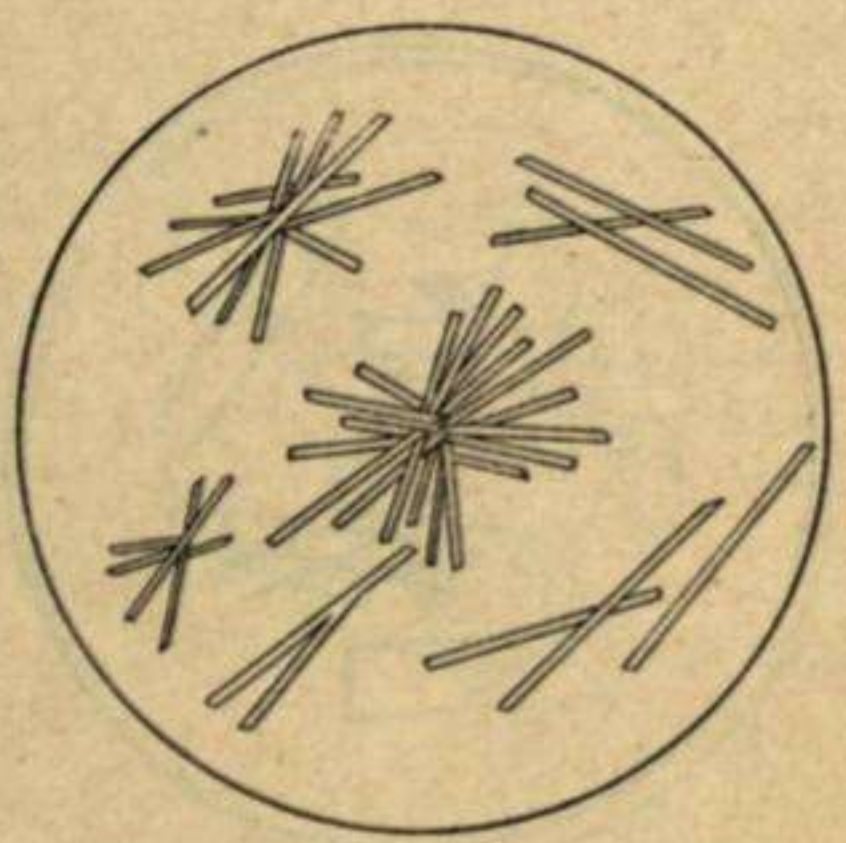


FIG. 92.
Sulfato de cal.

MÉTODO ESPECTROSCÓPICO.—Con un espectroscopio de los llamados de mano, puede examinarse la solución clorofórmica anterior, pudiendo también examinarse el líquido resultante de la actuación del reactivo de DENIGÉS sobre la orina.

REACCIÓN DE ÁCIDO NÍTRICO-NITROSO.—Vertiendo cuidadosamente la orina sobre una capa de ácido nítrico-nitroso se observará

Instituto San Isidro de Madrid 2009

en la línea de contacto una zona rojo caoba de mayor o menor intensidad, según la proporción de urobilina.

Indoxilo.—Se pone en evidencia agregando a un volumen de orina, con preferencia defecada por el subacetato de plomo, cerca de otro volumen igual de ácido clorhídrico concentrado. Se agregan

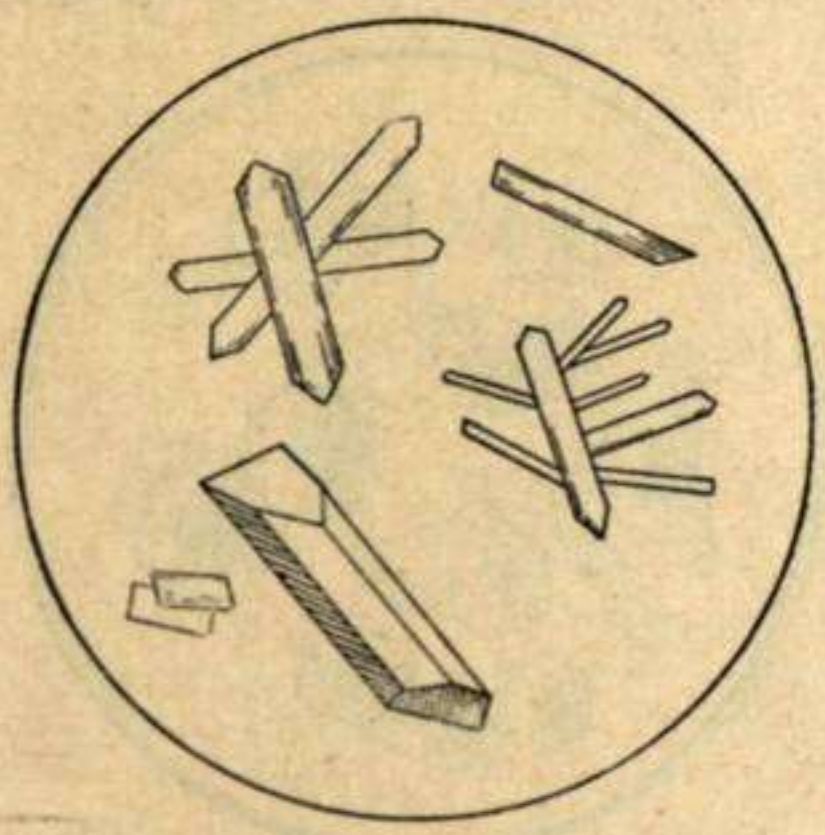


FIG. 93.
Acido hipúrico

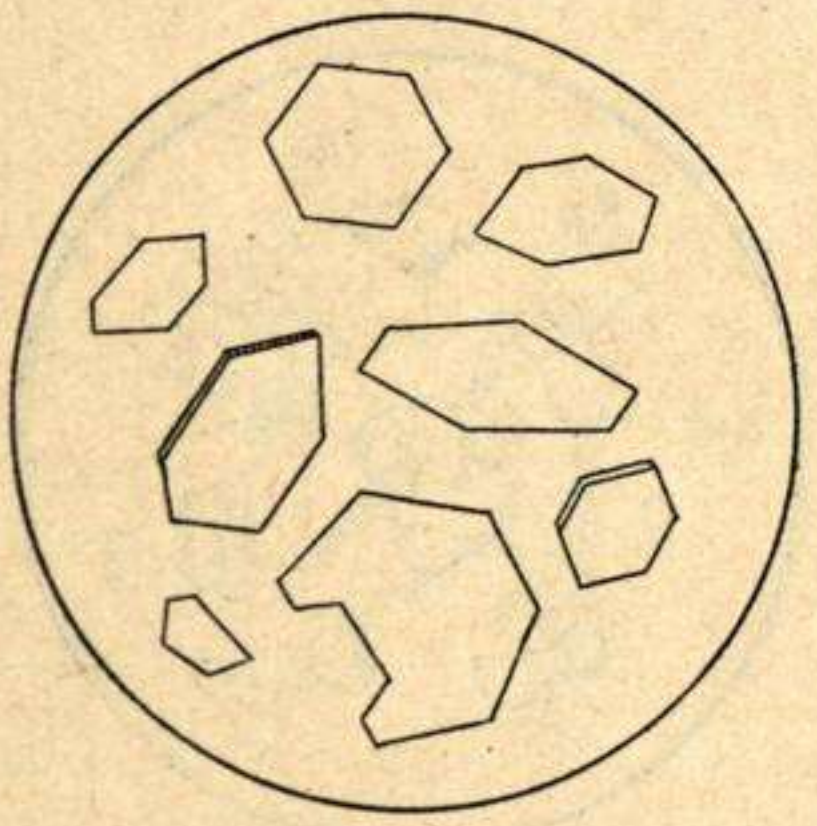


FIG. 94.
Cistina.

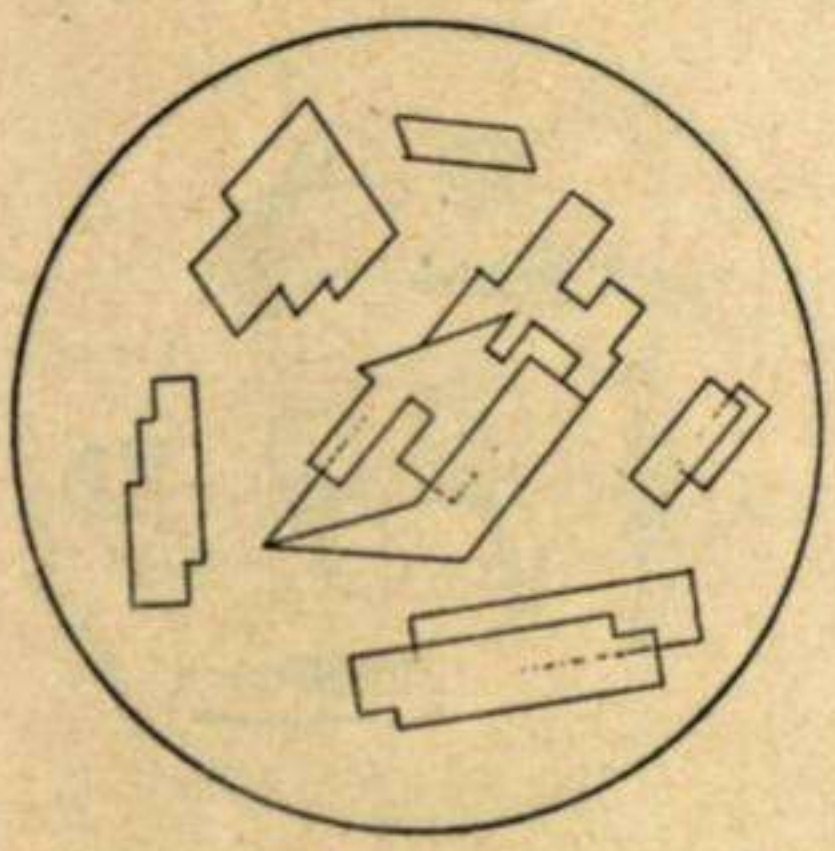


FIG. 95.
Colesterina.

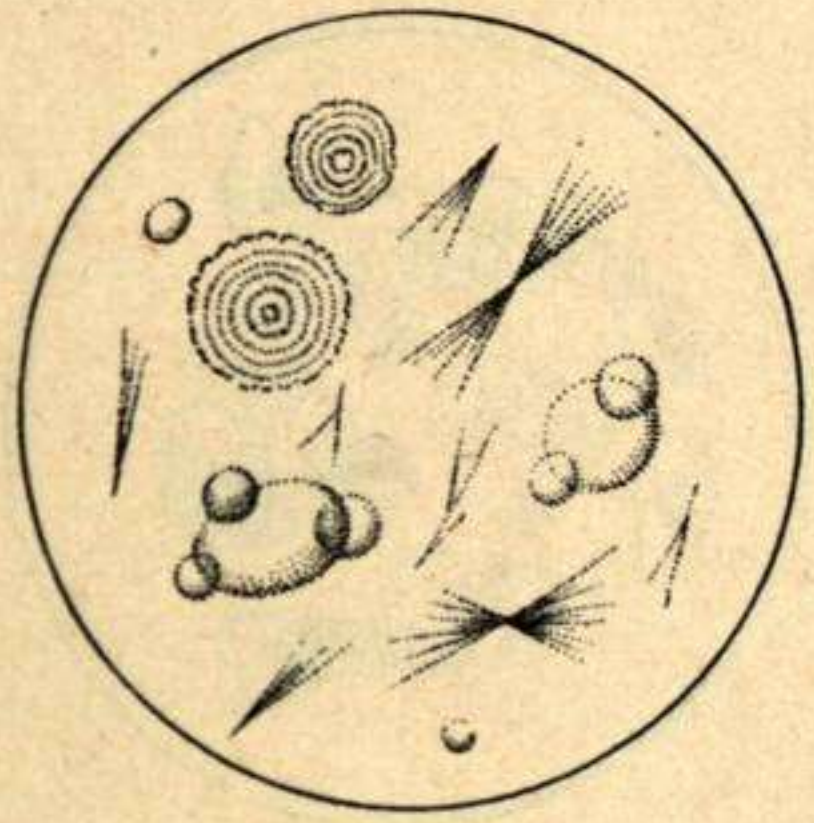


FIG. 96.
Leucina y tirosina.

2 c. c. de cloroformo; se tapa el tubo de ensayo, en el que se hace la reacción, con un tapón de caucho y se agita. Se deja en reposo, y si el cloroformo se tiñe de azul, la reacción es positiva. En caso contrario, se agrega I gota de agua oxigenada y se repite la agitación. Si tampoco aparece el color expresado, se agregan II gotas más, y si después de agitar no se hace ver la coloración azul, la prueba es negativa.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Para su valoración se emplea el indoxímetro de HEITZ y GRIGAUT. (Véase el capítulo que versa sobre las determinaciones químicas en la sangre.)

La orina se mezcla con la décima parte de su volumen de solución de subacetato de plomo; se agita y se filtra. El filtrado se vierte en un tubo del colorímetro hasta la división 5; después se agrega la

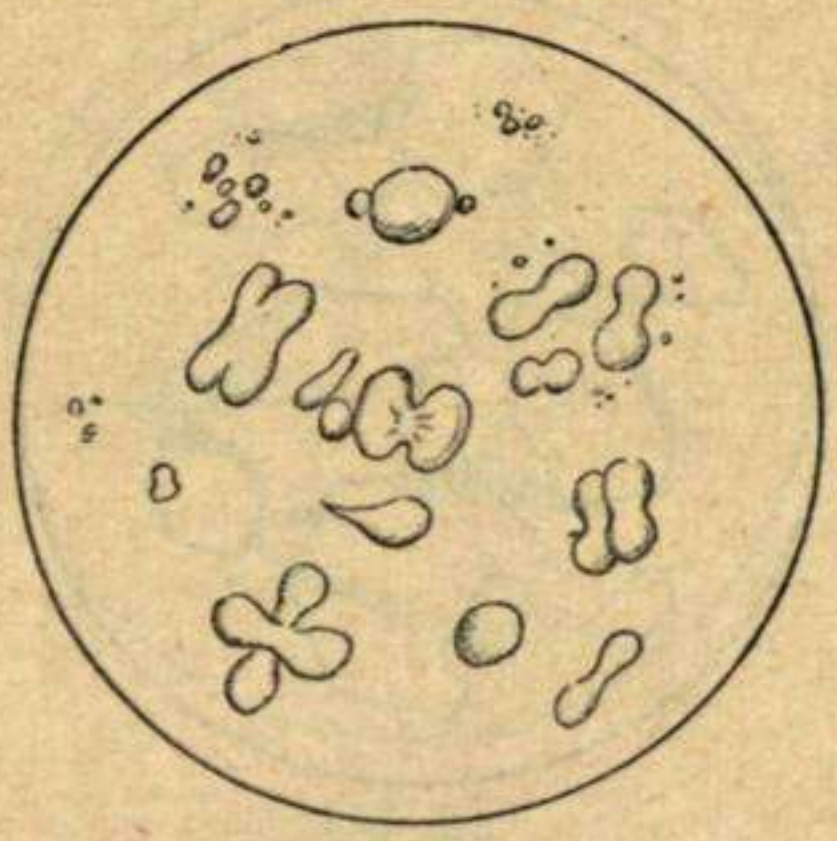


FIG. 97.
Carbonato de cal.

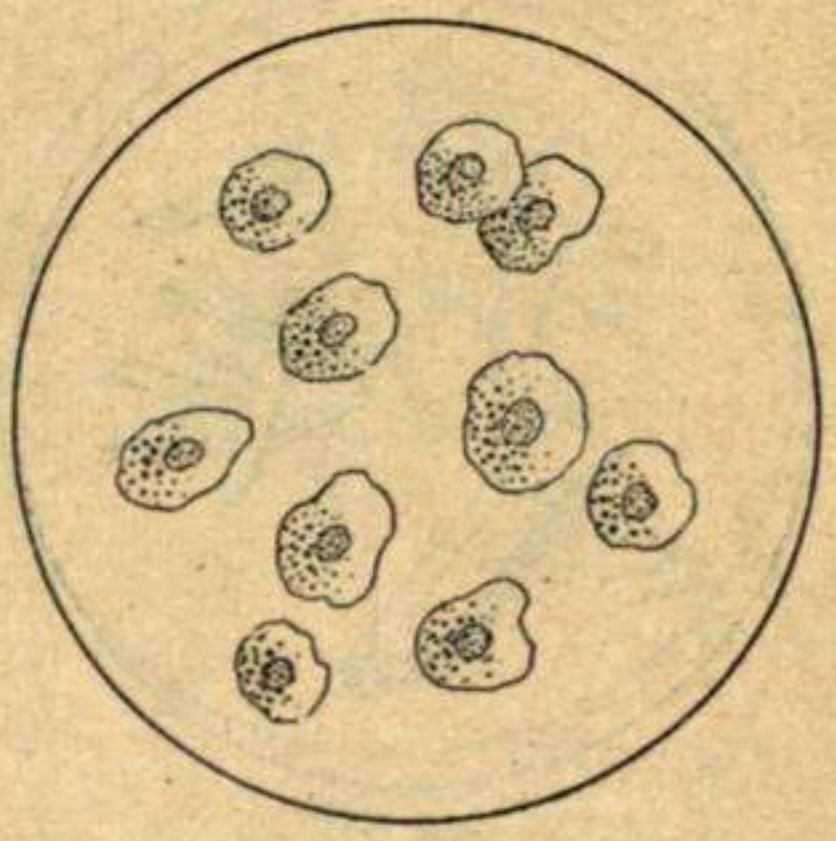


FIG. 98.
Células renales.

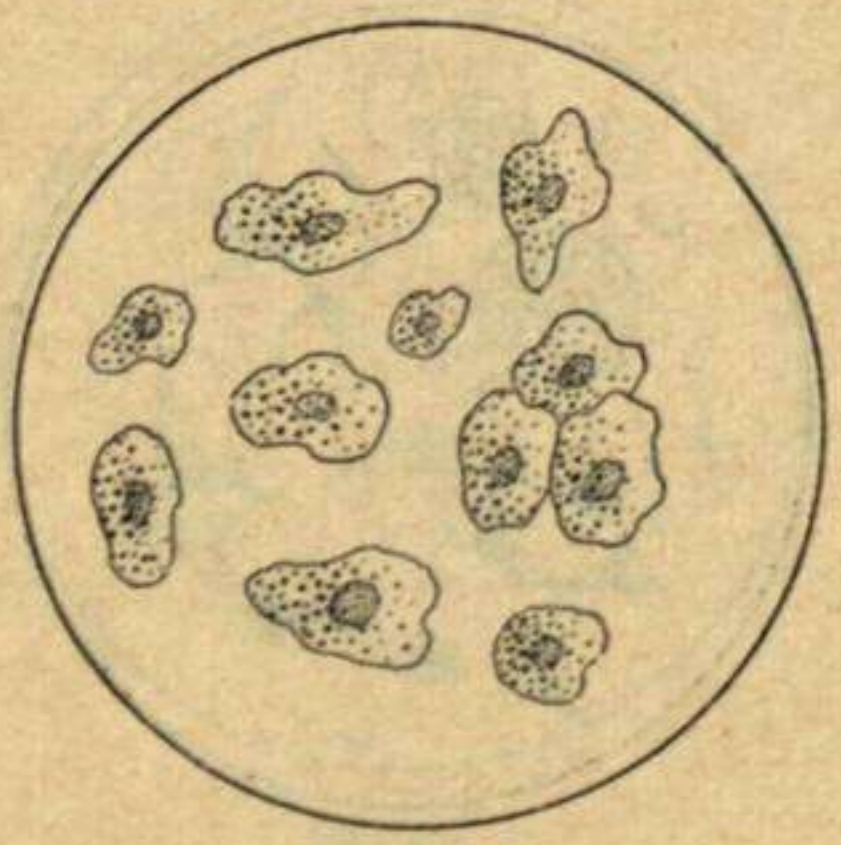


FIG. 99.
Células de la pelvis renal.

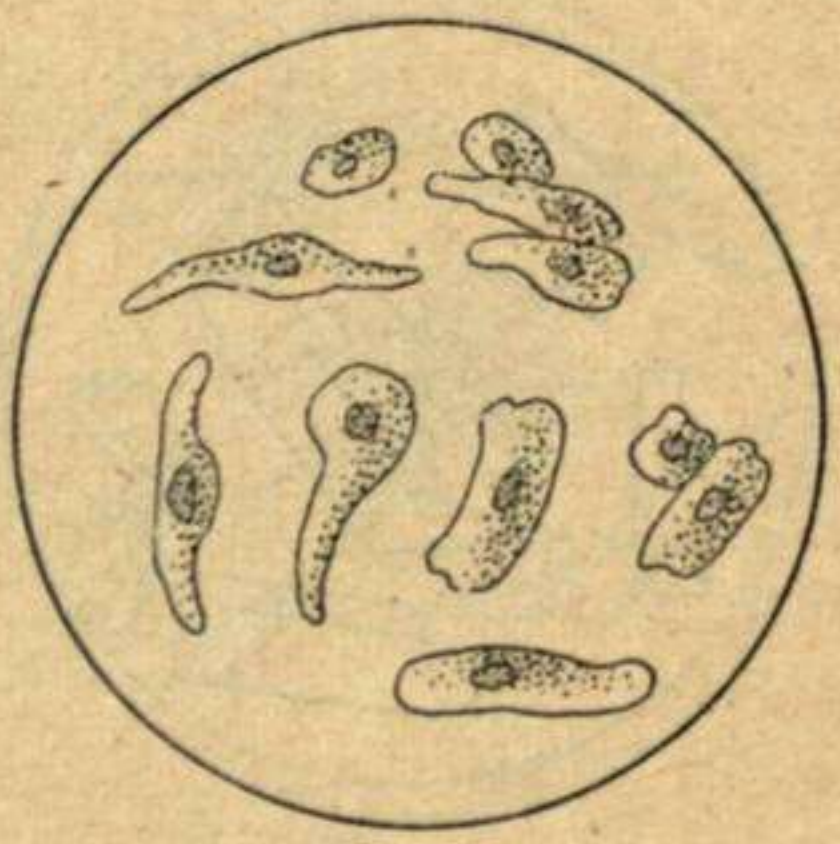


FIG. 100.
Células ureterales.

solución de timol hasta la división 6; se tapa y se mezcla. Se agrega la solución percloruro clorhídrica hasta la división 16; se tapa, se agita y se deja en reposo durante media hora. Se agrega el cloroformo hasta la división 22, se agita y se hace la lectura utilizando el disco destinado a la orina.

Normalmente se aprecian en la orina cantidades muy próximas

Instituto San Isidro de Madrid 2009

a 10 miligramos por 1.000, llegando hasta cerca de 100 en los trastornos del funcionamiento intestinal.

Investigación de la sangre.—A 5 c. c. de orina se agregan 1 c. c. del reactivo de MEYER y III gotas de agua oxigenada. Aparece una coloración roja.

Examen del sedimento.—(Morfológico y bacteriológico).—

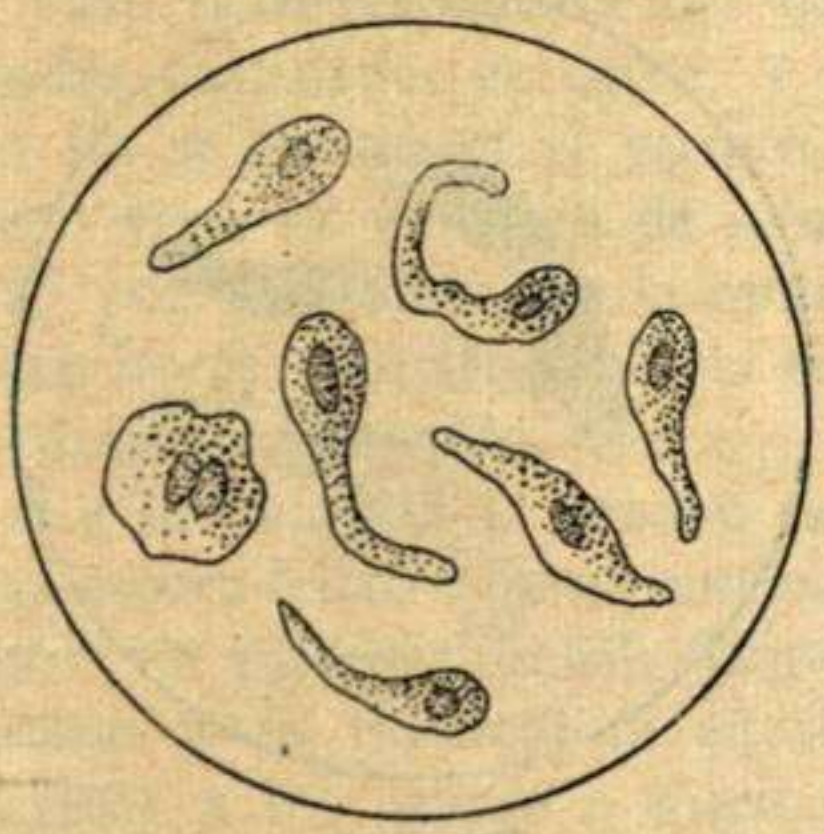


FIG. 101.
Células de la vejiga.

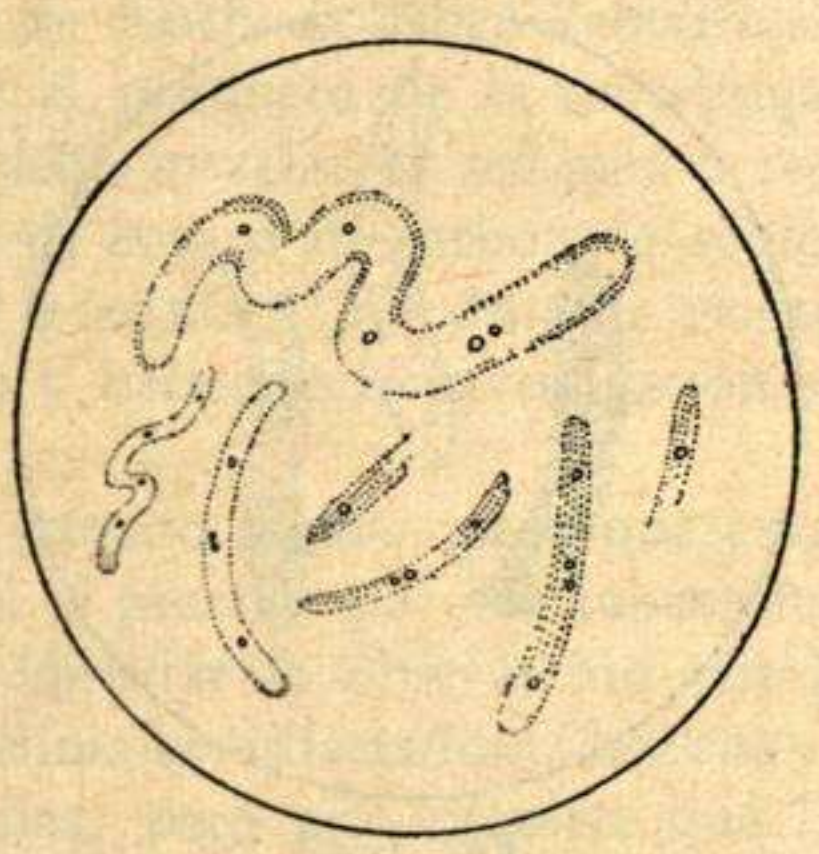


FIG. 102.
Cilindros hialinos.

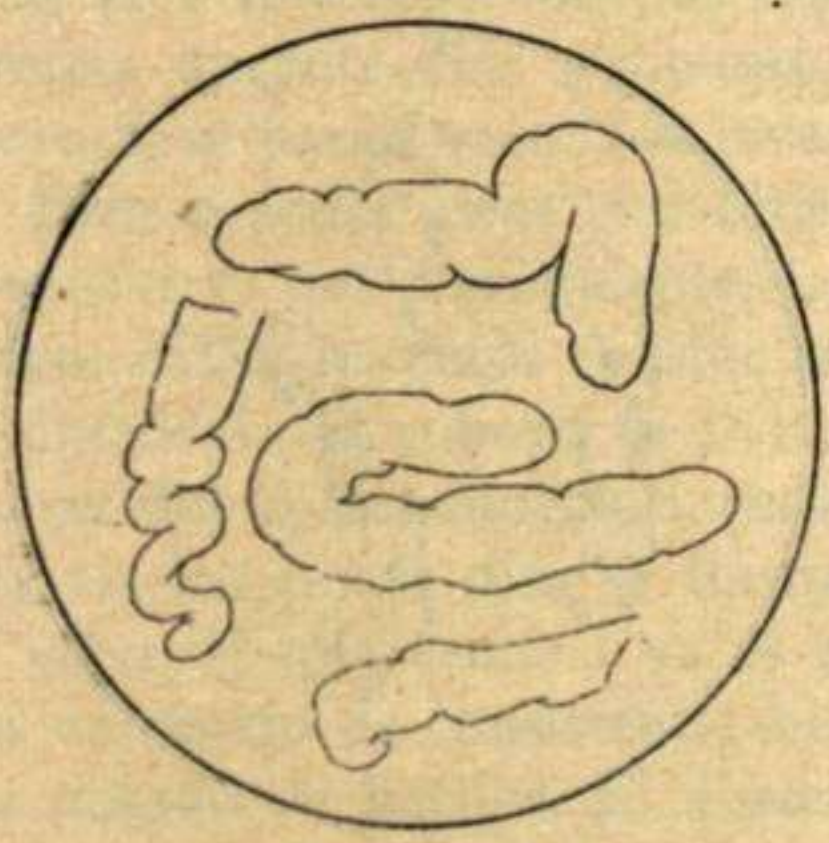


FIG. 103.
Cilindros céreos.

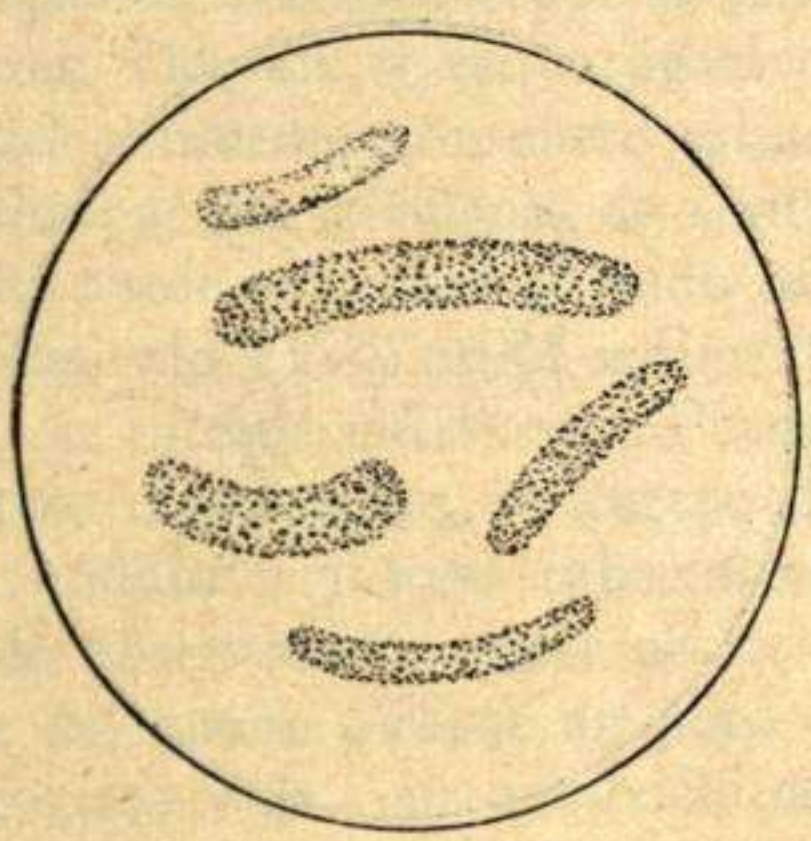


FIG. 104.
Cilindros granulosos.

La orina, de reciente obtención, se centrifuga, y del producto del fondo se toman algunas gotas para el examen en fresco y para la confección de frotes. Por el primer procedimiento se determina la constitución morfológica (células, cristales, cilindros, etc.) (figs. 81 a 108), examinando I gota mezclada con otra gota de solución iodo-iodurada entre cubre y portaobjetos. En los frotes teñidos por el método de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ZIEHL se investigan los bacilos ácidorresistentes, teniendo la precaución de lavar con alcohol cuidadosamente después de la decoloración con el ácido. Otros frotes se colorearán por el método de GRAM, investigando las cocáceas (estafilococos, estreptococos, gonococos, etc.), así como los bacilos (coli, etc.), como prueba de orientación, catalo-

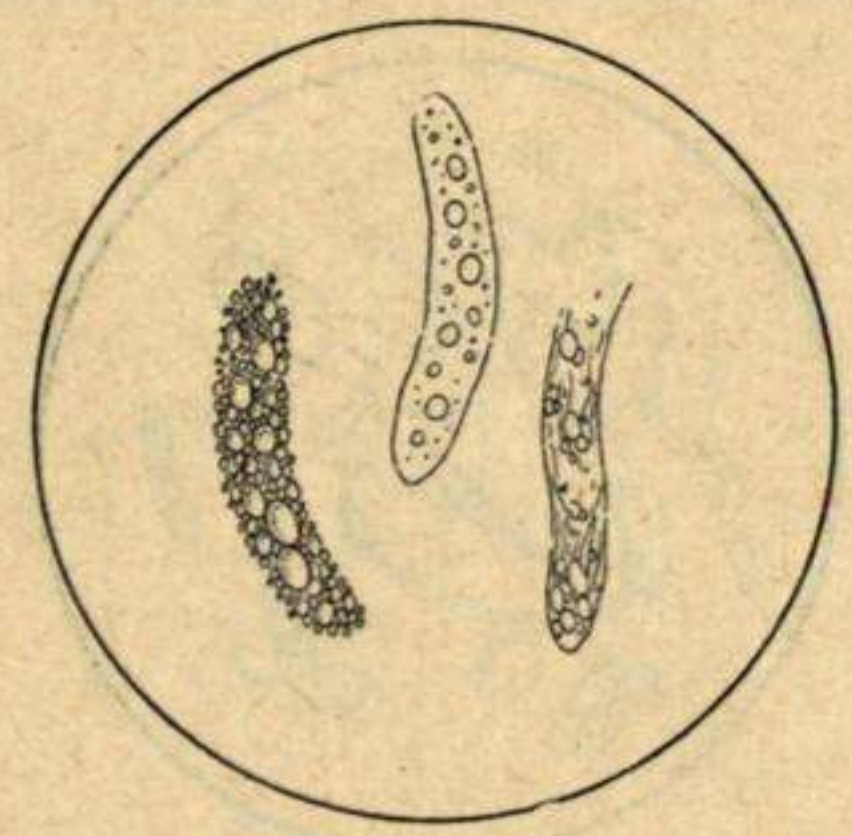


FIG. 105.
Çilindros grasos.

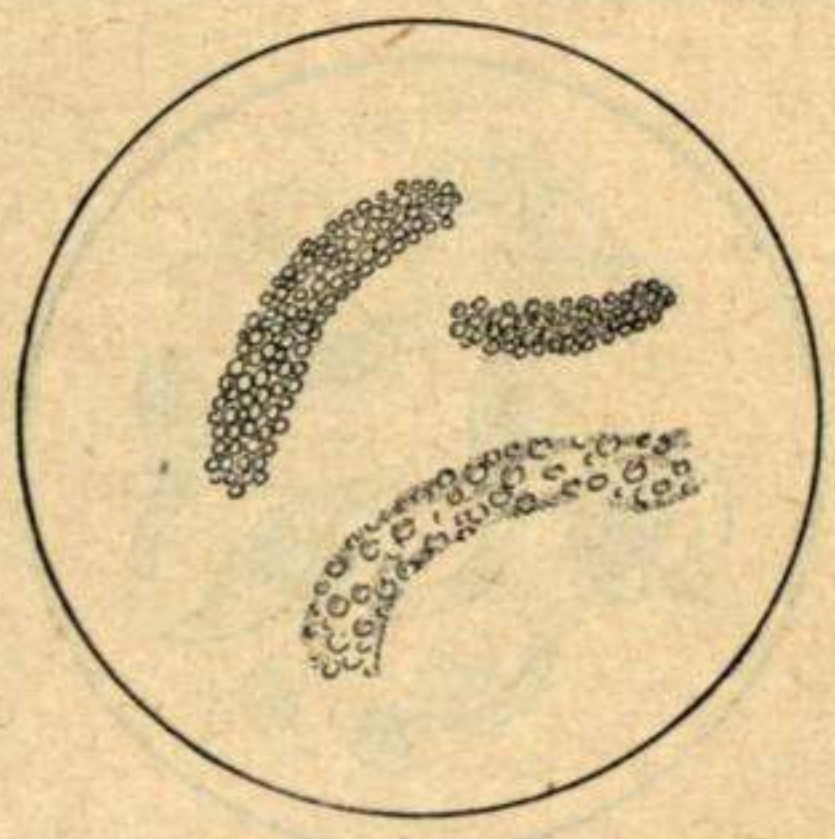


FIG. 106.
Cilindros purulentos.

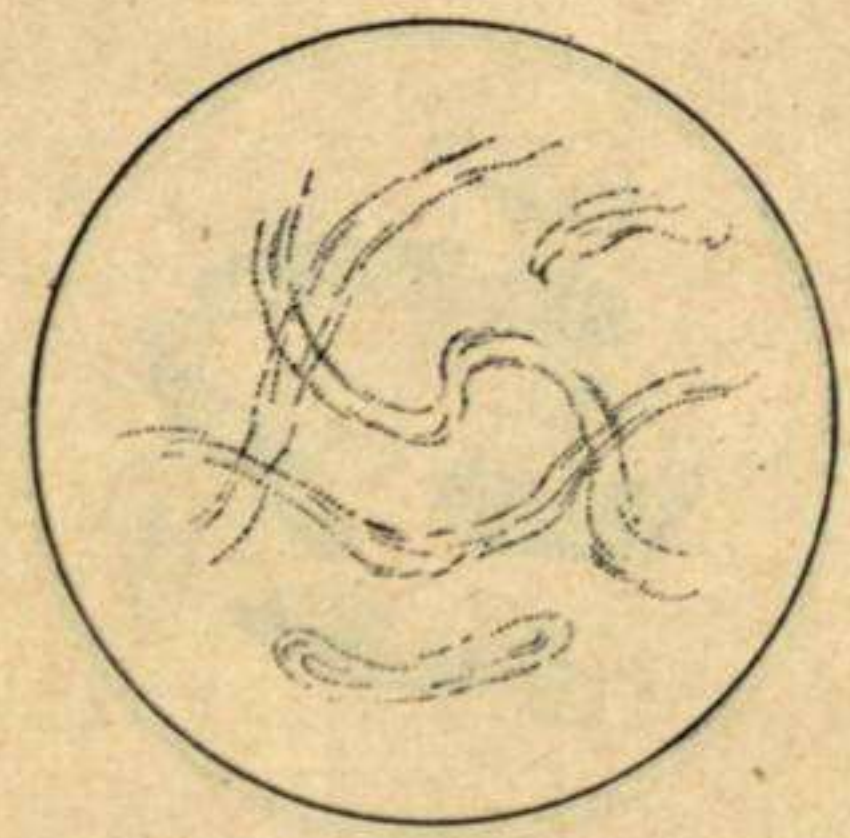


FIG. 107.
Cilindroides.

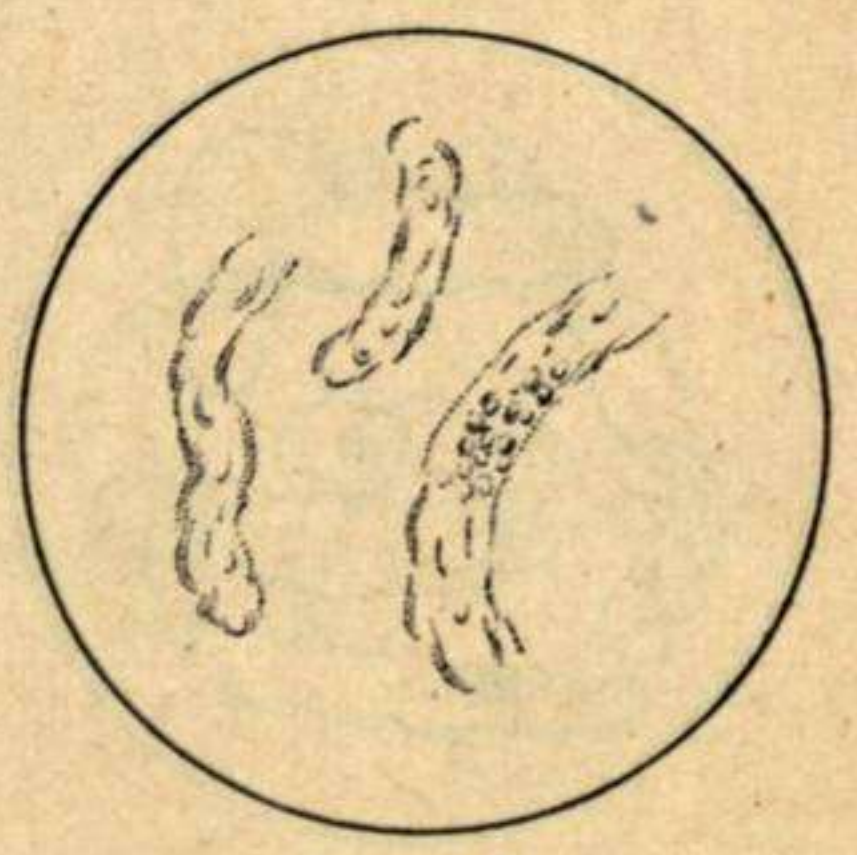


FIG. 108.
Cilindros fibrinosos.

gando los gérmenes por el estudio de las colonias obtenidas en los medios sembrados con la orina.

En las preparaciones directas del sedimento se deben eliminar los bacilos ácidorresistentes del esmegma. La acción de la antiformina, por medio del procedimiento que aconsejamos para la homogeneización del pus, disuelve los bacilos seudotuberculosos. También

Instituto San Isidro de Madrid 2009

se emplea para la diferenciación la decoloración prolongada con el alcohol. Además, coloreando con la fucsina fenicada y calentando fuertemente de modo que hierva el reactivo dos o tres veces, los bacilos tuberculosos resisten a la acción decolorante del ácido clorhídrico, aun cuando actúe durante varias horas (hasta dieciocho), decolorándose los seudotuberculosos.

Para la investigación del bacilo de Koch se deben centrifugar grandes cantidades de orina, y si en el producto de la centrifugación no se encuentra el germen, se debe mezclar el sedimento con cuatro veces su volumen de solución de sosa o de carbonato sódico al 25 por 100, llevando la mezcla a la estufa a 37° durante veinticuatro horas, centrifugando la mezcla y haciendo la investigación en el sedimento obtenido.

La inoculación al cobayo es un método seguro, pero que exige larga espera (cuatro-cinco semanas) si se practica por vía subcutánea o por vía intraperitoneal. Se puede abreviar la observación por la reacción a la tuberculina en los animales infectados (JACOBY y MEYER) a los quince o dieciocho días; pero esto requiere que las lesiones tengan ya cierta importancia.

KEMPNER recomienda operar con el sedimento de una gran cantidad de orina, separado por centrifugación, tratándole por la antiformina durante diez a dieciocho horas. Después se centrifugará de nuevo y se harán repetidos lavados del sedimento con suero salino.

Esta práctica tiene por objeto eliminar los gérmenes de contaminación y, por consiguiente, también puede recurrirse al ácido sulfúrico, como hacemos constar en el capítulo IV. Con el sedimento se inocularán al cobayo de 0,1 a 1 c. c. intradérmicamente. Pueden hacerse dos o tres inoculaciones en otros tantos sitios del cuerpo del animal. En pocos días se forma un nódulo o absceso tuberculoso. Al cabo de una semana ya es posible observar una zona necrótica con un punto de consistencia blanda, del que se obtiene un poco de pus dotado de bacilos. El absceso progresa y se abre, resolviéndose, mientras los órganos internos se invaden y el animal sucumbe.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO VI

DATOS PARA LA PRACTICA DE LOS METODOS DE LABORATORIO MAS INDISPENSABLES EN LA CLINICA

(CONTINUACIÓN.)

EXAMEN DEL CONTENIDO GASTRICO.—Acidez (clorhídrica y total).—Acido láctico.—Sangre.—Examen de heces.—Sangre.—Gusanos parásitos.

CONTENIDO GASTRICO

Desayuno de prueba.—200 gramos de te ligero y 60 gramos de pan. Al cabo de una hora se hace el cateterismo y se anota el volumen, aspecto, color, olor y reacción del contenido gástrico obtenido.

Determinación de la acidez.—10 c. c. de jugo gástrico, filtrado por una compresa de gasa, se colocan en un vaso de precipitados; se agregan II gotas de solución alcohólica de dimetildiamidoazobenzol al 1 por 100, colorante que, con el ácido clorhídrico libre, produce color rojo. Se agregan 20 c. c. de agua destilada, y poco a poco, solución N/10 de sosa hasta coloración anaranjada. La cantidad empleada para esto se multiplica por 0,365, con lo que obtendremos la cifra de ácido clorhídrico libre por litro. Después se agregan III gotas de solución alcohólica de fenolftaleína al 1 por 100 y se continúa agregando sosa hasta obtener el color rojo. La cantidad de sosa empleada en la primera y en la segunda adición se multiplica por 0,365 y obtendremos, expresada en ácido clorhídrico, la acidez total por litro.

Investigación del ácido láctico.—Es muy recomendable el reactivo de BERG (percloruro de hierro oficinal (al 30 por 100), XI gotas; ácido clorhídrico, XI gotas; agua, 100 c. c.). A 10 c. c. del

Instituto San Isidro de Madrid 2009

reactivo se agregan V a X gotas de jugo gástrico filtrado. Se produce una coloración amarilla, aun cuando débil, observando el tubo según su eje.

Investigación de la sangre.—Dos centímetros cúbicos de jugo gástrico se hierven para destruir las oxidasas leucocíticas. Se enfría el tubo de ensayo al chorro del agua y se agregan 2 c. c. de alcohol acético (alcohol de 90 por 100, 100 c. c.; ácido acético, 2 c. c.) para destruir las sustancias que impiden la reacción. Se agregan, después, 0,5 de reactivo de MEYER y II a III gotas de agua oxigenada a diez volúmenes. Se produce, inmediatamente, una coloración roja (1).

HECES

Investigación de la sangre.—Precisa que el enfermo no ingiera durante unos días antes (tres cuando menos) sustancias férricas, preparados de hemoglobina, carne, pescados, legumbres verdes, etc.).

Reacción del guayaco por el método de Kowarsky.—Uno a 2 gramos de heces sólidas o 3 c. c. de heces líquidas se trituran con una varilla en un tubo de centrífuga, agregando, poco a poco, 8 a 10 c. c. de acetona. Se centrifuga. La acetona elimina las grasas y las materias colorantes.

Cuando éstas son abundantes, conviene repetir la extracción. Se separa la acetona por decantación, y el sedimento, mediante una varilla y papel de filtro, se priva de agua lo más posible. Se agregan 5 gramos de ácido acético y otro tanto de solución saturada de sal. Se añaden 2-3 c. c. de éter. Se mezcla íntimamente por agitación, después de tapar el tubo con un tapón de caucho. Se separa el éter por decantación o por centrifugación, si precisa (durante veinte a cuarenta minutos.

El éter se recoge en un tubo y se agregan II a III gotas de tintura de resina de guayaco fresca y 1 c. c. de agua oxigenada. En los casos positivos, aparece una coloración violeta rojiza o azul, y cuando

---

(1) Composición del reactivo de MEYER:

Fenolftaleína.	2	gramos.
Potasa cáustica	20	»
Agua destilada	100	»
Polvo de zinc.	10	»

Se hace hervir, dulcemente, hasta que desaparezca la coloración roja. Se filtra y se conserva el reactivo en frasco oscuro con tapón de vidrio y con un poco de nuevo polvo de zinc en el fondo del frasco.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

hay muy pequeñas cantidades de sangre, no inmediatamente, sino al cabo de medio a un minuto.

Reacción de la bencidina.—0,1 gramos de bencidina se disuelven en 10 c. c. de solución de ácido acético al 50 por 100. De esta solución se ponen en un tubo como 2 c. c. y un volumen igual de agua oxigenada; se agregan II o III gotas de heces suspendidas en agua. Se agita ligeramente. La presencia de sangre se revela por una coloración azul o verde oscura.

Algunos autores aconsejan calentar hasta la ebullición, rápidamente, la suspensión de heces antes de hacer la prueba, agregando, después, II gotas de ácido acético. Por otra parte se mezcla la bencidina con el alcohol (1 decigramo por 3 c. c. de alcohol); después de disuelta se vierten V o VI gotas de la solución sobre la suspensión

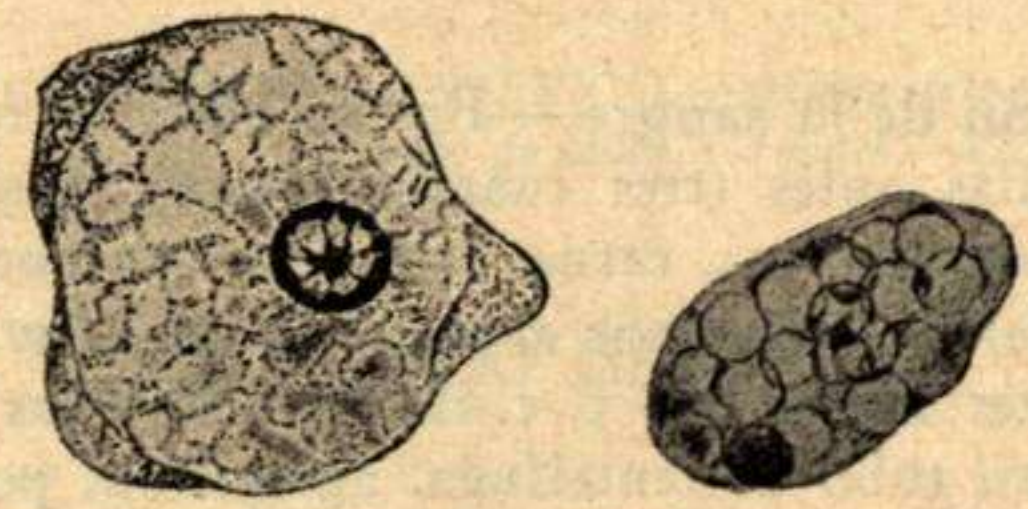


FIG. 109.

Entameba coli.—*a*, según DOFLEIN; *b*, según RÖMER.

de heces preparadas, agregando después como $^1/_2$ c. c. de agua oxigenada.

Reacción de Meyer.—A 3 c. c. de heces suspendidas en agua se agregan algunas gotas de ácido acético y después 4 ó 5 c. c. de éter. La mezcla, contenida en un tubo cerrado con tapón de caucho, se invierte varias veces con suavidad. Después se recoge el éter sobrenadante con una pipeta; se deposita en un tubo y se agregan 1 c. c. del reactivo de MEYER y algunas gotas de agua oxigenada. Aparece una coloración roja, inmediatamente, cuando existe sangre. Si la reacción es débil y tardía, no tiene valor.

Parásitos animales.—AMEBAS.—Se investigarán en las heces recientemente expulsadas, manteniendo la muestra hasta el momento de su examen en un recipiente rodeado de agua templada.

Hay que distinguir la *Entameba coli*, no patógena; la *Entameba histolítica* (Schaudinn), patógena, y la *tetrágena*, que algunos auto-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

res identifican con la *histolítica*. La Entameba coli no presenta en reposo una clara delimitación entre el endoplasma y el ectoplasma. Durante el movimiento, se puede apreciar, pero no con claridad. Posee un núcleo rico en cromatina y algunas vacuolas protoplasmáticas.

Las variedades *histolítica* y *tetrágena* ostentan una clara diferenciación entre el endoplasma y el ectoplasma (hialino). En la primera, el núcleo no es visible en vida y requiere la acción del ácido acético; la segunda, muestra el núcleo claramente en vida.

FLAGELADOS.—Se pueden encontrar en las heces estos tres parásitos: *Cercomonas intestinalis, Trichomonas intestinalis* y *Lamblia intestinalis.*

CILIADOS.—El *Balantidium coli,* causante de intensas y rebeldes

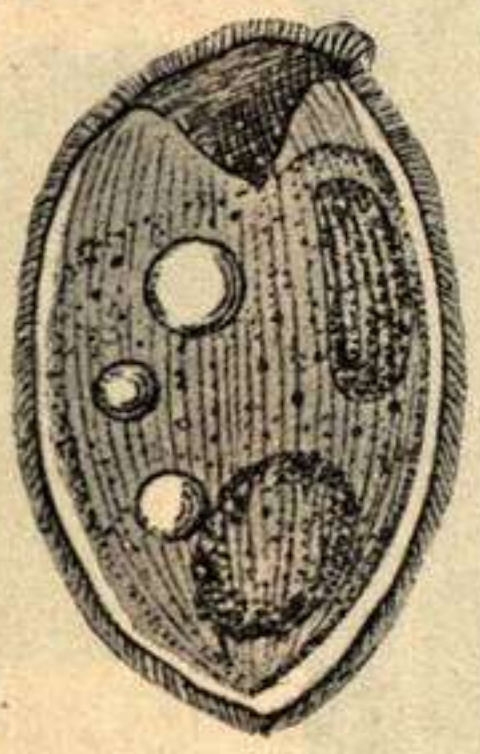


FIG. 110.

Balantidium coli.

lesiones inflamatorias del intestino grueso, tiene una estructura característica (abertura bucal en embudo, núcleo, dos vacuolas, cilias, etcétera).

GUSANOS PARÁSITOS.—Pueden observarse directamente en las heces por simple inspección del producto o sometiendo éste al tamiz de BOAS, en el que la corriente del agua, durante un cierto número de horas, permite poner de manifiesto con más facilidad los agentes parasitarios.

Para descubrir los huevos con más eficacia se sumerge una porción de las heces en un vaso lleno de solución sobresaturada de cloruro sódico. Al siguiente día se recogen de la superficie varias porciones de las partículas flotantes y se examinan al microscopio.

Los cuadros diagnósticos de LARREGLA NOGUERAS, que reproducimos, orientarán a los no iniciados en la búsqueda de los helmintos más frecuentes observados en clínica.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

TENIA SOLIUM.—*Parásito.*—Cabeza con cuatro ventosas y dos coronas de ganchos. Segmentos con el poro genital alterno y lateral; útero con cinco o diez ramificaciones. A veces salen fragmentos de la tenia con las deposiciones.

Huevo.—Oval, conteniendo seis ganchos y una cáscara radiada. *No aparece en las deyecciones, pues no abandona al parásito en el intestino.*

Síntomas.—El único patognomónico es la aparición de fragmentos de parásitos en las heces fecales.

TENIA SAGINATA.—*Parásito.*—Cabeza con cuatro ventosas,

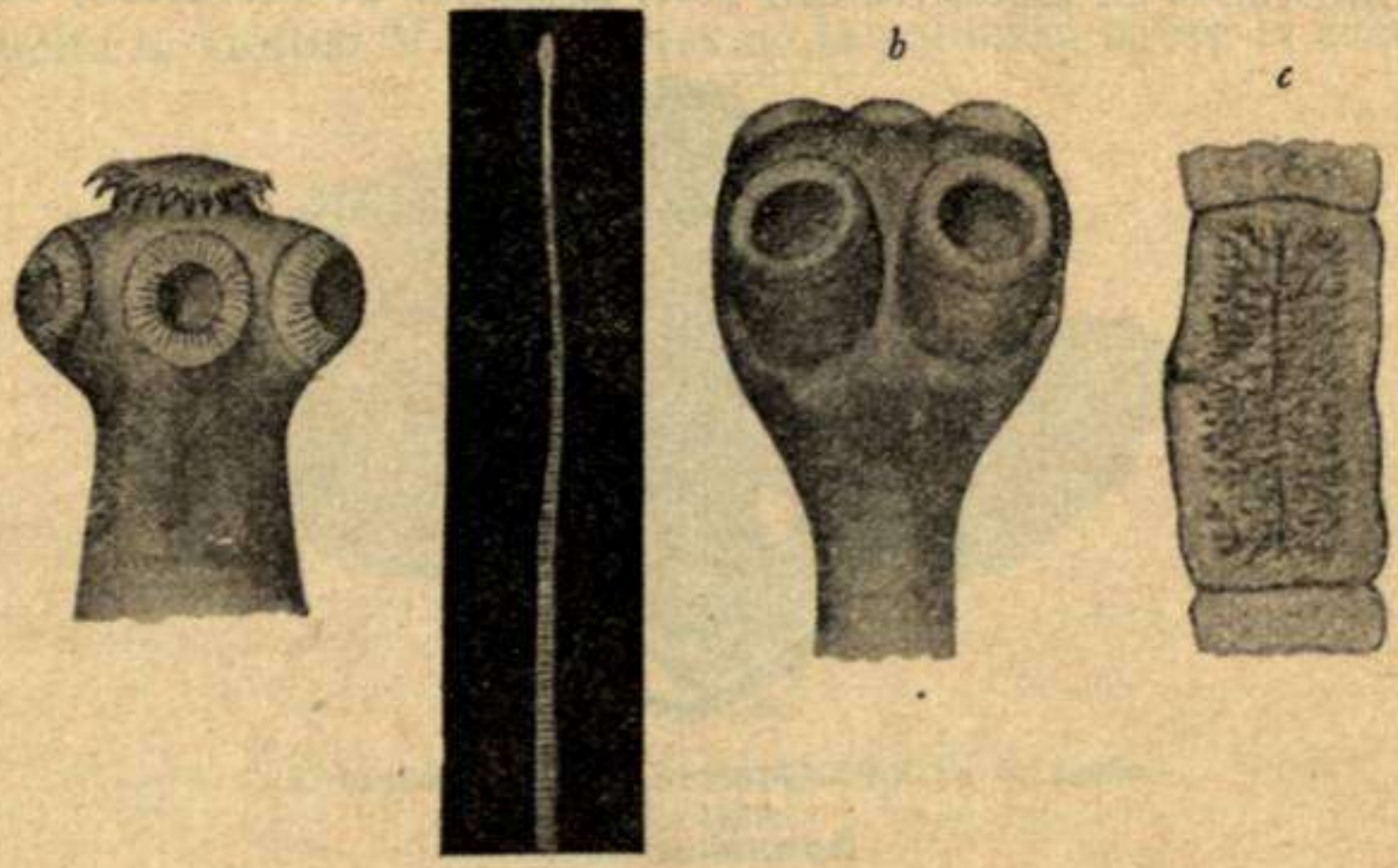


FIG. 111.

Tenia solium (a la izquierda).—*a, Tenia saginata* (extremidad cefálica en tamaño natural); *b*, cabeza aumentada 30 veces; *c*, proglótides maduros. (KOWARSKI.)

pero sin corona de ganchos. Segmentos con el poro genital monolateral y con útero muy ramificado (unas veinte ramificaciones). Salen, a veces, fragmentos del parásito por el ano espontáneamente, fuera de las deposiciones. Tienen movimientos de reptación.

Huevo.—Difícil de distinguir del de la tenia solium. Tampoco se ve en las deyecciones, pues no abandona al parásito.

Síntomas.—El único patognomónico es la aparición de fragmentos en la defecación o fuera de ella.

BOTRIOCEPHALUS LATUS.—*Parásito.*—Cabeza con dos hendiduras laterales y sin ventosas ni corona. Poro genital doble y central. Ramificaciones genitales en roseta.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Huevo.—Oval, moreno, con una placa u opérculo en un polo. Es abandonado por el parásito en el intestino del hombre, por lo que se le ve en las heces.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de huevos

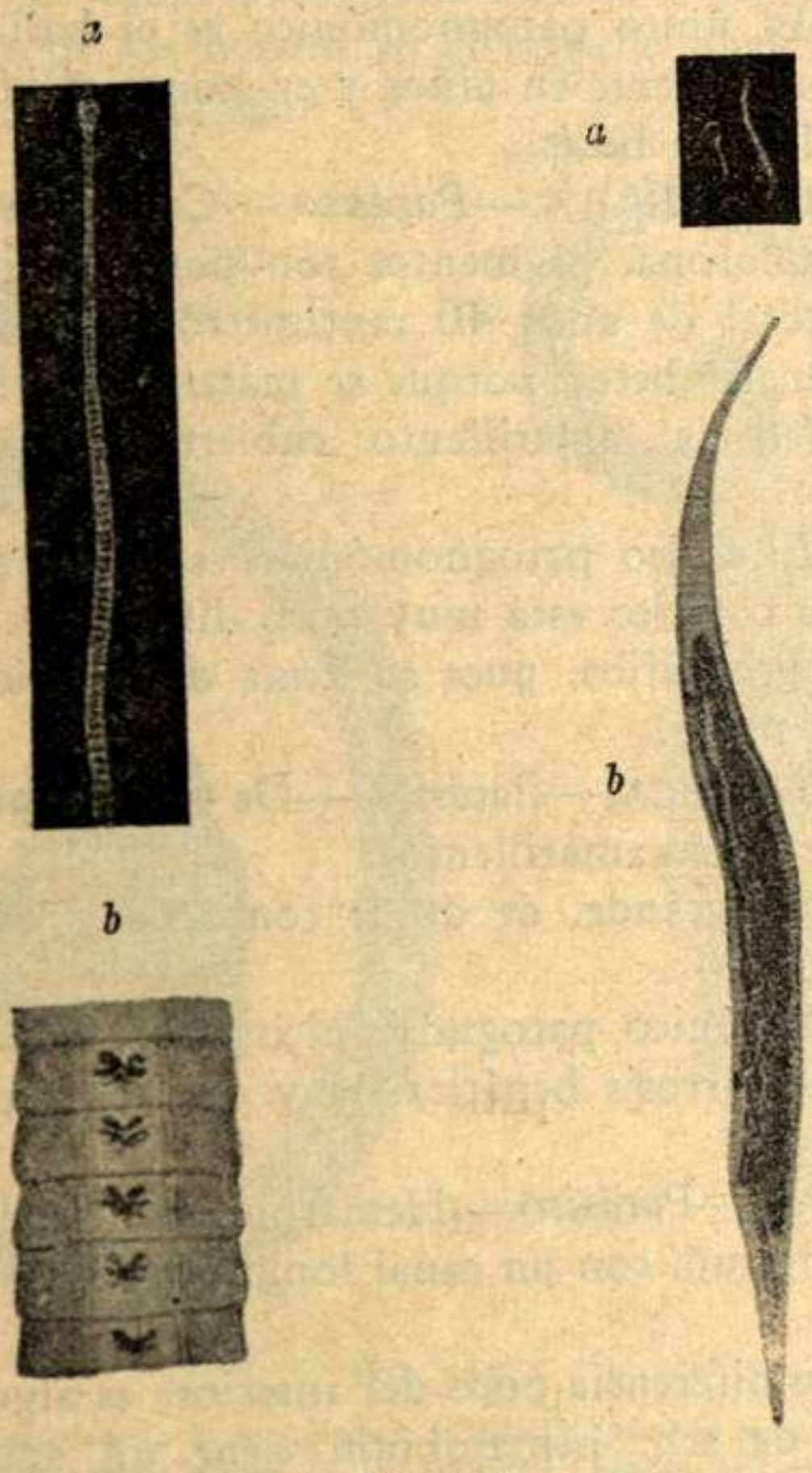


FIG. 112.

Botriocephalus latus (a la izquierda): *a*, cabeza en tamaño natural; *b*, proglótides maduros. — *Oxyuris vermicularis* (a la derecha): *a*, tamaño natural (macho y hembra); *b*, aumentado. (KOWARSKI.)

en las deyecciones, por el procedimiento de TELEMAN. Intensa anemia de tipo pernicioso.

HIMENOLEPIS NANA.—*Parásito.*—Cabeza esférica, con rostellum invaginado o no; tiene cuatro ventosas y una corona de ganchos. Segmentos muy pequeños, con poro genital lateral y no alter-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

no. Tamaño total del gusano: 15 milímetros. Los proglótides se maceran en el intestino y es raro hallarlos en las heces.

Huevo.—Elíptico, translúcido, con dos membranas concéntricas y varios filamentos en zig-zag entre ellas; en el interior se ven seis ganchos. Sale con las heces.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de huevos en las heces. Más frecuente en niños y en zonas cálidas. A veces hay hemorragias ocultas en heces.

HIMENOLEPIS DIMINUTA.—*Parásito.*—Cabeza esférica, con cuatro ventosas, sin corona. Segmentos con poros genitales monolaterales. Tamaño total de unos 40 centímetros de longitud. Es raro ver proglótides en las heces, porque se maceran en el intestino.

Huevo.—Esferoidal, amarillento; cubierta gruesa con estrías radiadas.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de huevos en las heces. Este parásito está muy poco difundido. Hay que tener presente el dato geográfico, pues su zona de difusión es la cálida. Más frecuente en niños.

FASCIOLA HEPÁTICA.—*Parásito.*—De 3 milímetros de longitud, en forma de hoja; amarillento.

Huevo.—Oval, grande, de doble contorno y con un opérculo polar.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de huevos tras un purgante. Cirrosis hepática. Hay que tener presente el dato geográfico.

SCHISTOSOMAS.—*Parásito.*—Hematobium; tiene el macho 12 milímetros de longitud, con un canal longitudinal, en donde se aloja la hembra.

El mansoni se diferencia poco del anterior; es algo más pequeño.

Huevo.—El de sch. hematobium tiene un aguijón polar en forma de quilla. El del sch. mansoni lo tiene lateral.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de huevos en las heces, en la orina o en el raspado de pólipos. Proctitis poliposa, cistitis con hematurias, posibles cirrosis hepáticas y localizaciones pulmonares. Hay que tener presente el dato endemiológico.

ASCÁRIDES LUMBRICOIDES.—*Parásito.*—De unos 20 centímetros la hembra y 16 el macho. Cilíndrico, de extremos afilados.

Huevo.—Ovoide, con dos cáscaras; la externa, festoneada.

Síntomas.—Los únicos patognomónicos son el hallazgo del parásito o de los huevos en las heces. Más frecuente en los niños.

OXIUROS.—*Parásito.*—De 4 milímetros el macho y de 10 mi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

límetros la hembra. Cilíndrico. El macho tiene la extremidad caudal arrollada en espiral.

Huevo.—Liso, oval, algo asimétrico, con tres membranas. Se ve en el interior el parásito arrollado en espiral.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo del parásito en las heces o el de los huevos en el raspado anal. Prurito intenso; muy frecuente en la infancia.

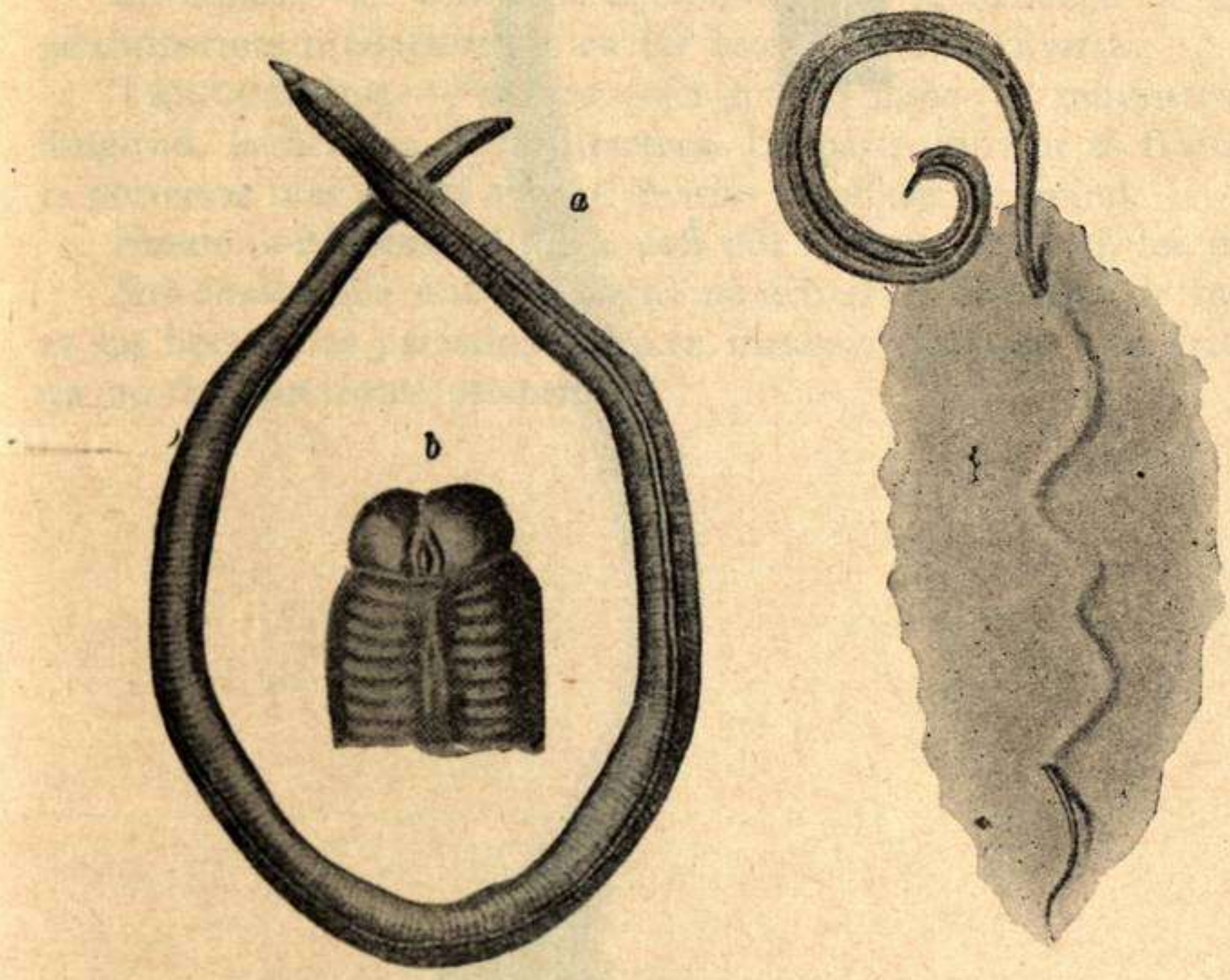


FIG. 113.

Ascaris lumbricoides (a la izquierda): *a*, macho (tamaño natural); *b*, aumentado.—*Trichocephalus dispar* (a la derecha). Macho. El extremo anterior está introducido en la mucosa. (KOWARSKI.)

ANQUILOSTOMA DUODENAL.—*Parásito.*—El macho mide 10 milímetros, la hembra unos 15 milímetros. Cilíndrico. Boca con ganchos dirigidos hacia el interior de la cavidad. Si muere por la acción del alcohol, adopta, a veces, postura en O.

Huevo.—Oval, pardusco, con segmentaciones interiores en número variable, que no pasa de ocho.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de parásitos en las heces. Los huevos no aclaran la duda de si se trata de anquilostoma o de necator. Anemia intensa.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

NECATOR AMERICANO.—*Parásito.*—Parecido al anquilostoma, pero con la bocá desprovista de ganchos, que son sustituídos por dos láminas cortantes. Si muere por la acción del alcohol caliente, adopta a veces postura en U lirada.

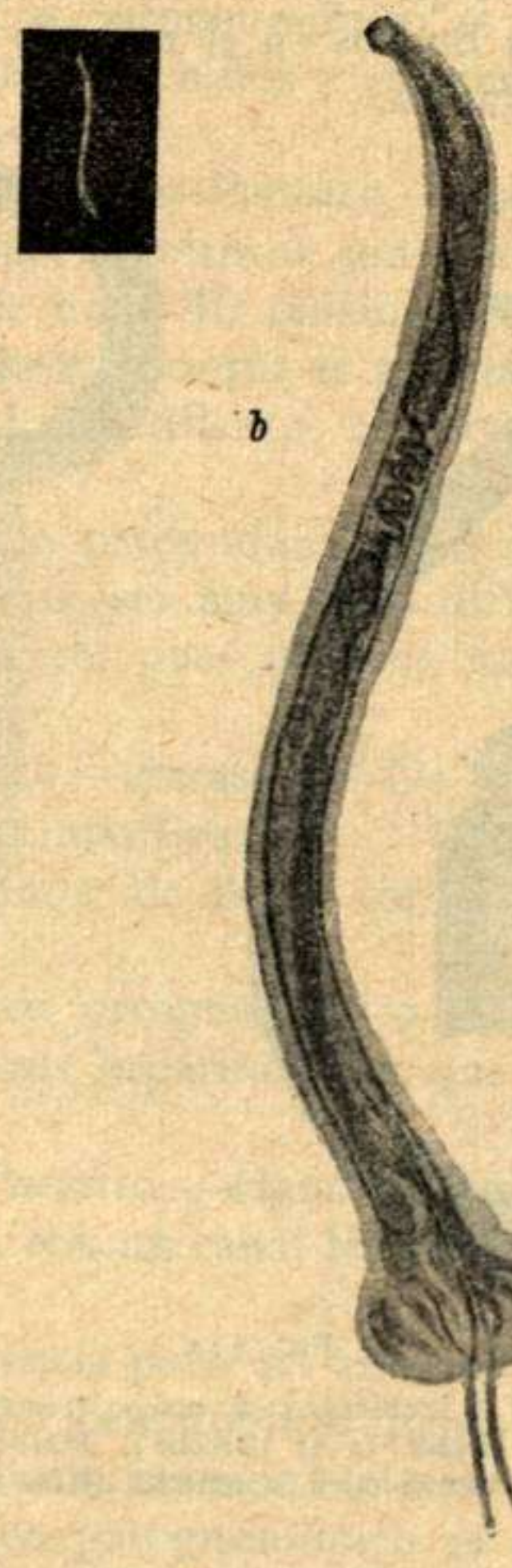


FIG. 114.

Anchylstoma duodenale: *a*, tamaño natural; *b*, macho (aumentado).

Huevo.—Puede ser algo más largo que el del anquilostoma, pero es difícil tal diferenciación.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de parásitos en las heces. Los huevos no aclaran la duda de si se trata de necator o de anquilostoma. Anemia intensa.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

STRONGILOIDES STERCOLARIS.—*Parásito.*—La forma rabditiforme mide de 0,5 a 1 milímetro. Es cilindroidea. Suele aparecer en las heces colocado uno tras de otro en grupos de dos o tres. Muy movible. La forma filariforme aparece en mechones paralelos ondulados.

Huevo.—Elipsoideo, en cadenas de varios, unidos por una cápsula. Se abren en el interior del intestino.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de larvas rabditiformes o filariformes en las heces. Enteritis diversas.

TRICOCÉFALO.—*Parásito.*—El macho mide 30 milímetros de longitud, la hembra 50 milímetros. La parte anterior es filiforme, la posterior más gruesa y en el macho arrollada en espiral.

Huevo.—Moreno, elíptico, con dos tapones claros en los polos.

Síntomas.—El único patognomónico es el hallazgo de huevos en las heces. Los parásitos aparecen menos a menudo. Con frecuencia no dan síndrome ostensible.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO VII

DATOS PARA LA PRACTICA DE LOS METODOS DE LABORATORIO MAS INDISPENSABLES EN LA CLINICA

(CONTINUACIÓN.)

PRUEBAS DEL FUNCIONAMIENTO RENAL Y HEPATICO Y DE LA AMILOIDOSIS.—Signos de insuficiencia renal de fácil apreciación.—Densidad de la orina.—Color de la orina.—Pigmentación dérmica.—Pruebas del agua y de la concentración de VOLHARD.—*Prueba del álcali.—La función renal y las determinaciones químicas en la sangre.—Datos de laboratorio para el diagnóstico de la uremia.—Exploración de la función hepática.—Pruebas de los azúcares.—Prueba del vaciamiento de la vesícula biliar.—Prueba de la amiloidosis* (BENNHOLD-BAUNZ).

EXPLORACION DEL FUNCIONALISMO RENAL

El riñón desempeña una misión compleja. Interviene en la eliminación de los productos finales del metabolismo intermedio y de los productos derivados de la putrefacción intestinal: agua, sales y fermentos.

Mediante esta función secretoria se regula la composición de la sangre y la reacción de ella es constante. Tiene otras funciones el riñón, y no es la menos importante la formación del ácido hipúrico, a expensas de la glicocola, y el ácido benzoico; la formación de ácido fosfórico y amoníaco y la neutralización de ciertos venenos por su unión con la glucocola.

Por la apreciación de su capacidad excretoria, se juzga en clínica la suficiencia renal. Las funciones de formación de ciertos cuerpos no se exploran para el diagnóstico, a excepción de la formación del amoníaco, que es de muy fácil determinación.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Por lo demás, han perdido crédito, a este respecto, ciertos signos que no se consideran modernamente ligados con la insuficiencia renal, como la albuminuria, signo que desde el punto de vista tratado, al igual que la hipertensión y los edemas, constituyen manifestaciones coexistentes con las enfermedades del riñón, pero independientes de la función renal (VOLHARDT).

Signos de insuficiencia renal de fácil apreciación.—Siguiendo a BECHER, mencionaremos los siguientes:

a) *Signos referentes a la densidad de la orina.*—El suero privado de albúmina tiene una densidad muy constante (alrededor de 1.010), y la orina presenta oscilaciones de la densidad, siendo muy poco densa (hasta 1.000) tras de las abundantes ingestiones de líquidos y muy densa (1.030, por ejemplo) a continuación de las reducciones de líquidos en el ingesta. Estas oscilaciones suponen un trabajo osmótico, que flaquea cuando el riñón es insuficiente. De modo que cuando la orina alcanza una densidad superior a 1.020 el enfermo no padecerá una insuficiencia acentuada, y cuando se mantiene en valores vecinos de 1.010, existe probablemente insuficiencia; pudiendo asegurarse cuando dicha cifra coexiste con causas deshidratantes (reducción de líquidos, vómitos) o procesos que se acompañen, habitualmente, de concentración urinaria (insuficiencia cardíaca).

. . *La fijación de la densidad en cifras próximas a 1.010 se llama isostenuria, y cuando dicha fijación presenta algunas oscilaciones, aun cuando poco marcadas, hipostenuria.*

Es de advertir que en los casos graves, poco antes del desenlace funesto, por sobrecarga, en la sangre, de productos no eliminados, la densidad del suero sanguíneo se eleva, y entonces la orina presenta también alguna elevación de la densidad (1.014 a 1.016).

b) *Signos referentes al color de la orina.*—La palidez de la orina de un modo persistente y, sobre todo, en circunstancias que inducen a que se haga más oscura, coexiste con insuficiencia renal, acompañándose de retención en la sangre de fenol, índican, oxiácidos aromáticos, etc. Sin embargo, en la insuficiencia renal de las nefritis agudas no reza esta regla, como tampoco se observa isostenuria. Sería debido a la existencia de cromógenos, en gran medida provenientes del intestino, y que, por oxidación en el riñón sano, dan lugar a materias coloreadas; propiedad oxidante que está disminuída en el riñón insuficiente (BECHER).

c) *Signos referentes a la pigmentación dérmica.*—Se observa, en los casos de insuficiencia intensa o de mediana intensidad, una coloración amarillenta de las regiones dérmicas expuestas a la acción

Instituto San Isidro de Madrid 2009

de la luz (rostro y manos). En la anemia, el color alcanza a todo el cuerpo. Es signo que no aparece en los casos leves y de comienzo, y que debe armonizarse con los demás. Se explicaría por retención de los cromógenos, ya expresados, que por acción de la luz se modifican, como acontece con la orina de los insuficientes renales.

Pruebas de insuficiencia renal de fácil ejecución.—a) PRUEBAS DEL AGUA Y DE LA CONCENTRACIÓN DE VOLHARD.—Son las más sencillas de las de su grupo.

Prueba del agua.—El enfermo, por la mañana, y antes de comenzar la prueba, orina, procurando vaciar lo más posible su vejiga, y a continuación ingiere 1.500 c. c. de agua, en forma de té ligero. Después, durante cuatro horas y cada media hora, orina, determinándose en cada muestra el volumen y la densidad.

El sujeto normal elimina en este tiempo los 1.500 c. c. aproximadamente. Las porciones eliminadas al final son menores que las de las primeras recogidas, alcanzando los mayores volúmenes la cifra de 400 c. c. y aún más. La densidad llega en los sujetos sanos a 1.002 y 1.001, determinación que debe hacerse privando a la orina de albúmina si ésta alcanza cifras superiores a 2 por 1.000. Si la temperatura excede de 15 grados se sumará a la cifra de la densidad 1 por cada tres grados de exceso, y si baja de 15 grados, se restará 1 por cada tres grados de menos.

Prueba de la concentración.—Desde una hora determinada, el enfermo se somete a una alimentación seca (exenta de sopas, papillas, frutas, bebidas, etc.). Cada dos horas después, orinará el paciente y se recogerá la orina, determinando, en las muestras, el volumen y la densidad. A las doce horas llega ésta a 1.030 en los individuos normales, pero a veces se alcanza esta cifra más tarde, debiendo, en todo caso, prolongar la observación hasta el siguiente día (veinticuatro horas).

VALOR DE ESTAS PRUEBAS.—Son utilísimas y de fácil ejecución y permiten no sólo diagnósticos de insuficiencias renales de fuerte o mediana intensidad, sino de insuficiencias incipientes.

En el insuficiente renal, las cantidades obtenidas cada media hora no alcanzan la proporción que en el individuo sano, ni presentan la diversidad que en éste, ni en total (cuatro horas) se eliminan los 1.500 de agua ingeridos. La densidad, además, no llega a 1.001, porque el riñón enfermo no puede diluir como el sano.

Si en el ensayo de concentración, en vez de 1.030 se consigue sólo 1.026-1.027 de densidad, se puede establecer que existe un comienzo de insuficiencia.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Ambas pruebas permiten diagnosticar más prematuramente la insuficiencia renal que las determinaciones químicas de la sangre (BECHER).

CONTRAINDICACIONES.—La prueba del agua no es aconsejable en los hipertensos, hiposistólicos y enfermos con signos urémicos. La prueba de la concentración puede, por el contrario, practicarse en estos pacientes.

Mediante estos ensayos es posible determinar si la albuminuria residual postnefrítica es innocua o aboca a la esclerosis y si en la nefritis se trata de un proceso difuso o focal y si la esclerosis renal es benigna o maligna.

Cuando existen edemas, en la prueba de la concentración el peso específico no llega a los valores altos, por eliminarse al agua retenida; pero entonces el volumen eliminado no se reduce en las dos primeras horas. En los ensayos de concentración con causa extrarrenal no hay isostenuria ni hipostenuria, sino que puede el peso específico descender por debajo de 1.010, y en la prueba del agua con causa extrarrenal se acusa una disminución de la cantidad de agua eliminada durante las cuatro horas del examen; pero en las porciones recogidas cada media hora hay gran diversidad y no se acusa la uniformidad de los volúmenes como en los casos de causa renal; habiendo, además, capacidad de dilución (peso específico inferior a 1.010).

Cuando en la prueba del agua no se observa reducción de la eliminación en las cuatro horas, capacidad de dilución y desigualdad entre los volúmenes parciales, se debe pensar en la existencia de edemas o de tendencia a su producción.

b) PRUEBA DEL ÁLCALI.—La prueba de SELLARD consiste en administrar cada dos horas 5 gramos de bicarbonato de sosa, investigando, subsiguientemente, la reacción de la orina para demostrar su alcalinidad. En los sujetos normales esta reacción aparece después de la primera o segunda dosis. En los insuficientes renales se requieren cantidades mayores: hasta 50 y 80 gramos en las formas intensas.

Suele marchar esta prueba paralelamente con la del agua y la de la concentración; pero en las formas incipientes puede haber discordancia, y por esto se deben practicar las tres, que se complementan.

Se basa esta prueba en la capacidad del riñón para eliminar ácidos o bases, con objeto de regular el equilibrio acidobásico, función que está perturbada en la insuficiencia renal y cuya investigación puede, asimismo, poner en claro si la albuminuria residual postnefrítica tiene significación, si se trata de nefritis difusa o focal y si se está en

Instituto San Isidro de Madrid 2009

presencia de glomérulonefritis con tendencia nefrósica, esclerosis maligna, etc.

De la función renal y las determinaciones químicas en la sangre.—Completan las pruebas anteriores. En muchos casos son más seguras; pero en otros aquéllas acusan signos cuando éstas todavía no permiten pronunciarse por la afirmativa.

Hay dos tipos de insuficiencia renal. Uno, producido por insuficiente riego sanguíneo. En ella los canalículos no se afectan en su función o lo hacen de un modo poco considerable, observándose aumento de urea y ácido úrico (nefritis aguda, insuficiencia cardíaca), pero las sustancias aromáticas de origen intestinal (creşol, indol, fenol, etc.) se elevan poco o nada. En cambio, *cuando hay verdadera insuficiencia de los canalículos se elevan también las sustancias aromáticas de origen intestinal*. En la primera forma, la insuficiencia puede desaparecer completamente o, cuando menos, se puede esperar que no progrese. El tipo de insuficiencia canalicular le tenemos en la esclerosis. Es posible, por esto, un diagnóstico diferencial entre la insuficiencia de la nefritis aguda y la del riñón escleroso.

Precisa, por lo general, determinar varias de las sustancias hemáticas. Así el ácido úrico es el primero en elevarse en la insuficiencia renal incipiente, y el último en descender a continuación de la nefritis aguda, y, además, es una sustancia que en las formas incipientes o ligeras se muestra como único factor diagnóstico a este respecto. Por esto BECHER recomienda practicar la determinación de la uricemia en unión de la de la urea y de las sustancias aromáticas.

La uricemia también orienta en el diagnóstico focal, pues en la nefritis de foco no hay aumento del ácido úrico como en la glomérulonefritis. Un alto valor uricémico habla a favor de una glomérulonefritis con tendencia nefrósica y en contra de una nefrosis pura.

La esclerosis benigna y avanzada no puede diagnosticarse así, porque en la primera hay ya hiperuricemia. Las sustancias aromáticas se elevan en la forma avanzada.

NITRÓGENO RESIDUAL.—Es el nitrógeno no albuminoso.

Nitrógeno residual total.	0,30	por litro.
Idem ureico	0,15	»
Idem de los aminoácidos libres	0,07	»
Idem de los aminoácidos combinados	0,03	»
Idem de la creatina.	0,015	»
Idem de la creatinina	0,005	»
Idem del ácido úrico.	0,01	»
TOTAL	0,28	por litro.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El nitrógeno ureico, por consiguiente, representa la mitad del nitrógeno residual. En la insuficiencia renal se eleva en un principio el nitrógeno ureico principalmente, y en menor grado el resto de la gama nitrogénica, que a veces no se modifica.

Datos de laboratorio en relación con el diagnóstico de la uremia.—Muchas veces hay que hacer un diagnóstico diferencial entre el coma diabético y urémico, la hemorragia cerebral y ciertas intoxicaciones. Además de los signos clínicos, que no son de este lugar, se deben tener en cuenta ciertos datos proporcionados por el laboratorio, que muchas veces dan la clave. Tales son la acetonuria, hiperglucemia, etc., en la diabetes; hiperindicanemia y alto valor de la reacción de BECHER, etc., en la uremia. Si hay elevación de la reacción de BECHER y la prueba del índican es negativa, puede tratarse de coma diabético. La uremia no se presenta nunca sin positividad muy acusada de ambas pruebas (indicanemia y reacción de BECHER). Téngase en cuenta la falsa uremia, que es una forma crónica producida por espasmos de las arterias cerebrales.

Tampoco es suficiente para establecer el diagnóstico de uremia la elevación de la urea y del nitrógeno residual, si la indicanemia y la prueba de BECHER no dan resultados concluyentes.

EXPLORACION DE LA FUNCION HEPATICA

Se han propuesto numerosas pruebas. Una de las más empleadas ha sido la determinación del amoníaco urinario, fundándose en la producción de urea por el hígado a expensas del amoníaco. El concepto que hoy se tiene del amoníaco urinario como índice de actividad renal, resta valor a esta determinación. También se concedió importancia a la dosificación de los aminoácidos urinarios, que estarían aumentados en la insuficiencia hepática. Esto ocurriría en grados avanzados de insuficiencia, y como tal determinación da resultados paralelos a la reacción xantoproteica y la determinación de aminoácidos no es muy sencilla, puede evitarse su práctica.

La indicanemia no se intensifica en la insuficiencia hepática. Por tanto, cuando en la ictericia se presentan positivas la reacción xantoproteica y la prueba de la hiperindicanemia, hay que pensar en la enfermedad de WEIL (BECHER).

La investigación de los aminoácidos y la reacción xantoproteica sólo proporcionan datos aprovechables en la formas graves de insuficiencia, pero no en las insuficiencias ligeras (BECHER).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Pruebas de los azúcares.—Los monosacáridos, levulosa y galactosa, se sintetizan en el hígado para formar glucógeno; no así la glucosa, que además puede hacerlo en el tejido muscular. Por esto, aquéllos son cuerpos adecuados para la investigación del comportamiento de la función hepática.

PRUEBA DE LA LEVULOSA.—Por la mañana, en ayunas, se administran 100 gramos de levulosa pura con café, y cada dos horas después se recoge la orina durante doce horas. En la mezcla de todas las recogidas se investiga la levulosa por la reacción de SELIWANOFF.

Reacción de SELIWANOFF.—A cierta cantidad de orina (algunos centímetros cúbicos) se agrega un volumen igual de ácido clorhídrico al 25 por 100 y un poco de resorcina (como un decigramo para cada 2 c. c. de orina). Se hierve con cuidado a la llama, agitando. Se produce, en principio, una coloración roja, oscura, y después un precipitado, debiendo prolongar el calentamiento hasta que el precipitado aparezca. Se enfría después el tubo al chorro del agua. El precipitado se disuelve en alcohol. Esto se practica bien agregando alcohol o ya recogiendo el precipitado por filtración y disolviéndole en alcohol, que se colorea de rojo pardusco. *Para que tenga valor la reacción es precisa la formación de precipitado soluble en el alcohol, y no solamente la coloración roja.*

Si la orina contiene bilis, se trata previamente con el carbón animal, añadiendo a 18 c. c. de orina 2 c. c. de alcohol de 95 por 100 y una cucharadita de carbón animal, filtrando después de agitar y haber mantenido en reposo la mezcla durante algunos minutos.

Interpretación de la prueba.—Normalmente no se demuestra la presencia de levulosa en la orina recogida durante el período de la prueba. Es también negativa la reacción en los casos de tumores hepáticos; colelitiasis no complicada, sin ictericia mecánica; oclusión del cístico; anemia perniciosa e ictericia hemolítica. Se comporta variablemente, según el estado del hígado, en la cirrosis hepática y en la sífilis, y es *positiva* en la *ictericia catarral, ictericias por hepatitis, oclusión litiásica del colédoco* (hasta cuatro semanas después de resolverse la oclusión), siendo este dato de valor para hacer el diagnóstico diferencial entre los cólicos de origen litiásico y otras manifestaciones cólicas abdominales. Es positiva, en menor grado que en la oclusión de tipo litiásico, en la producida por compresión tumoral. También puede ser positiva en las infecciones (neumonía, escarlatina, tifus, erisipela, etc.).

El 10 por 100 de los sujetos sanos puede eliminar levulosa después de la prueba.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Esta prueba no es adecuada para llevarla a cabo cuando se quiere investigar el comportamiento hepático en los insuficientes renales.

PRUEBA DE LA GALACTOSA.—El enfermo, en ayunas, tomará 40 gramos de galactosa pura disuelta en te o café, recogiendo la orina emitida durante las doce horas siguientes. En las seis primeras horas de la prueba no debe tomar alimento, o a lo sumo, 200 gramos de líquido. La galactosa se determina polarimétricamente.

En los individuos sanos se eliminan cuando más 3 gramos de galactosa, eliminándose mayores dosis en la *ictericia catarral,* aun después de la desaparición de la ictericia; *atrofia amarilla aguda* del hígado y *envenenamiento por el fósforo*. De un modo inconstante es positiva en la lúes hepática difusa, en la cirrosis, procesos infecciosos con colangitis, alcoholismo, hipertiroidismo y neurastenia, y es *negativa* en la *ictericia mecánica* (litiasis o cáncer).

Combinando las pruebas de la levulosa y de la galactosa se llegan a obtener algunos diagnósticos interesantes:

Prueba de la levulosa	Prueba de la galactosa	
Positiva	Positiva	*Ictericia catarral.*
Negativa.	Negativa.	*Oclusión tumoral.*
Positiva	Negativa.	*Oclusión litiásica.*

Prueba del vaciamiento de la vesícula biliar.—Se practica mediante el sondaje duodenal. Una vez abocado al duodeno el extremo de la sonda mediante la técnica adecuada, se obtiene un líquido alcalino, bilioso. Entonces se provoca la contracción de la vesícula por inyección de 1 c. c. de pituína o inyección intraduodenal de una solución caliente de sulfato magnésico (30 c. c. al 30 por 100) o de peptona (30 c. c. al 10 por 100). La aparición de bilis oscura es signo de vaciamiento vesicular y de *permeabilidad del cístico*. De lo contrario hay que sospechar la oclusión cística o la retracción de la vesícula. En las enfermedades del parénquima hepático, sobre todo en la ictericia catarral, algunas veces tampoco se obtiene bilis oscura, por falta de su acarreo a la vesícula.

Valor pronóstico de las pruebas del funcionalismo hepático. No se puede decir que el funcionamiento poco perturbado del hígado tenga mejor pronóstico que el de los procesos cuyas pruebas de funcionamiento acusan un déficit manifiesto, puesto que la limitación del proceso puede alterar poco la marcha funcional y ser, sin embargo, aquél de carácter grave (absceso, cáncer, quiste, etc.), y en cambio, una enfermedad que afecte difusamente al hígado puede alterar su funcionamiento muy ostensiblemente y ser curable, y, por

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tanto, de buen pronóstico. Es decir, que, en general, la exploración del funcionamiento hepático tiene más aplicación diagnóstica que pronóstica.

Prueba de Bennhold-Baunz.—El tejido amiloideo absorbe el rojo Congo. El colorante, inyectado intravenosamente en ciertas proporciones, desaparece de la sangre al término de un plazo determinado, cuando el organismo conlleva formaciones amiloideas (bazo, hígado, riñón).

Modo de practicar la prueba.—Por la mañana y estando el enfermo en ayunas y una vez que ha vaciado su vejiga, se le extraen de la vena 4 a 5 c. c. de sangre, y por la misma aguja se le inyecta, a continuación, la solución de rojo Congo. Por cada 10 kilogramos se inyectan 2 c. c. de la solución al 0,6 por 100, que se hace en agua destilada y se esteriliza por ebullición, poco antes de administrarla. De modo que si el paciente pesa 60 kilogramos, se le inyectan 12 c. c.

Al cabo de una hora de la inyección se le vuelve a tomar sangre y se le hace orinar.

De ambas muestras de sangre se toma 1 c. c., que se deposita en sendos tubitos de vidrio, comparando el color entre una y otra muestra. A los dos se les agrega I gota de ácido clorhídrico concentrado, que produce un precipitado albuminoso, que aun con las mínimas cantidades de rojo Congo se tiñe de azul *(reacción negativa)*.

En la nefrosis la reacción es negativa y puede pasar el color a la orina (coloración del papel de filtro después de haber pasado por él la orina). En la amiloidosis es positiva y además hay insuficiencia renal, lo que no ocurre en la nefrosis, no siendo en los últimos períodos de la esclerosis renal nefrósica.

En la glomérulonefritis difusa con iniciación nefrósica es negativa. En este proceso, como en la amiloidosis, hay insuficiencia renal.

Hay que contar con la captación del rojo Congo por los órganos afectados (bazo, hígado y riñón).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO VIII

PRUEBAS BIOLOGICAS PARA LA DEMOSTRACION DE LAS HORMONAS SEXUALES

REACCION DE ZONDEK Y ASCHHEIM.—Reacción de BROUHA.—*Reacción de* FRIEDMANN-LAPHAM.—*Investigación del prolan en la orina fuera del embarazo.—Investigación de la foliculina en la orina.—Investigación de la foliculina en la sangre (reacción de* FRANK).—*Investigación de la luteína.—Investigación de la hormona sexual masculina.*

La investigación de las hormonas sexuales se realiza para el diagnóstico del embarazo y para el diagnóstico de los trastornos funcionales ováricos, además de utilizarse, naturalmente, para el estudio experimental genuino.

Por lo que se refiere al primer punto, se ha propuesto la investigación de la foliculina en la sangre. Este procedimiento, que constituye la prueba de FRANK, que después describiremos, no es adecuado, por su dificultad técnica y por el inconveniente de no contener la sangre de las gestantes proporciones considerables de foliculina en los comienzos del período de gravidez. FRANK estableció que desde el final del segundo mes su prueba podría ser un signo de embarazo.

Hay otra prueba mejor, que es la de ZONDEK y ASCHHEIM. Se basa en la investigación de la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis, que, como es sabido, obra sobre el ovario de los animales hembras impúberes, produciendo maduración folicular, hemorragia folicular, hipertrofia, hiperplasia uterina, apertura de la vagina, secreción vaginal con el cuadro típico de la reacción de celo (prueba de ALLEN y DOISY). En una palabra: se ha producido, por la acción de la hormona hipofisaria, el estímulo ovárico generador de la foliculina, que es la causante de estas manifestaciones. Como antecedentes de esta prueba están los trabajos de LONG y EVANS, que pusieron de relieve que las hormonas hipofisarias suscitan en los ani-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

males impúberes el desarrollo genital de maduración sexual *por intermedio del ovario.*

Las hormonas que se presentan en la orina en el período de gravidez y que, como venimos diciendo, son originarias del lóbulo anterior de la hipófisis, opinan otros experimentadores que proceden de la placenta.

KLEIN y MAX ARON se fundan para pensar así en el distinto modo de comportarse sobre la glándula tiroidea la hormona que se encuentra en la orina y la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis. Pero desde el punto de vista práctico, debemos quedarnos con este concepto: en la orina de la mujer embarazada existen sustancias que modifican objetivamente el aparato genital de los animales de

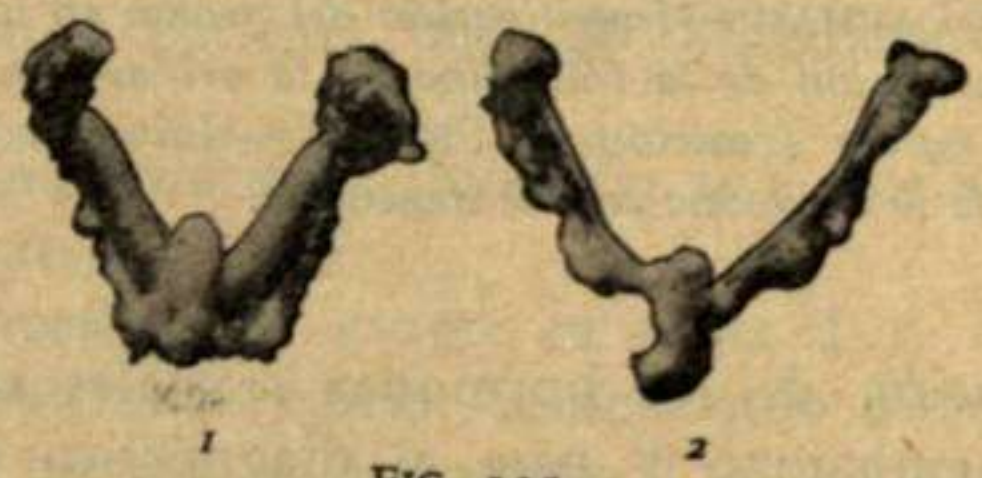


FIG. 115.

Reacción de ASCHHEIM-ZONDEK.—*1*. Utero y ovarios de rata infantil, aumentados de volumen bajo la acción de la hormona prehipofisaria, en un caso de gestación.—*2*. Aparato genital de rata infantil testigo. (GARCÍA ORCOYEN.)

experimentación, pudiendo, sobre esta propiedad, basar un método biológico útil para el diagnóstico del embarazo.

Práctica de la reacción de Zondek y Aschheim.—Se recoge orina de la micción de la mañana. Si tiene reacción alcalina se debe acidificar ligeramente. Se filtra, y si han de transcurrir muchas horas hasta la práctica de la prueba, se le agrega un pequeño fragmento de timol. Algunos autores aconsejan privarla de la posible toxicidad para los ratones, por medio del éter, agitándola con dos veces su volumen de éter durante quince minutos y haciendo la separación en un embudo *ad hoc*.

Se emplean ratones blancos, hembras, impúberes, de 6 a 8 gramos (tres semanas de edad). Es de tener en cuenta que estos animales alcanzan su madurez sexual en cinco semanas (12 gramos de peso).

Para cada prueba se disponen cinco ratones.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Ratones	Número de inyecciones	Cantidad de orina por inyección	Total de orina
1	6	0,2	1,2
2	6	0,25	1,5
3	6	0,3	1,8
4	6	0,3	1,8
5	6	0,4	2,4

Las seis inyecciones se practican en tres días:
Primer día: dos inyecciones (a las diez y a las cinco).
Segundo día: tres inyecciones (a las nueve, a la una y a las cinco).
Tercer día: una inyección (a las nueve).

Las inyecciones se practicarán en el dorso y bajo la piel.

Al cuarto día se confeccionan frotes con la secreción vaginal, y al quinto se hace nuevo frote y se sacrifican los animales, investigando las modificaciones ováricas tipo H. V. R. II y H. V. R. III, a saber:

H. V. R. II.—Hemorragias intrafoliculares, que se aprecian en la superficie del ovario, macroscópicamente, como pequeñas elevaciones de color violáceo.

H. V. R. III.—Formación de cuerpos lúteos.

También se observa hipertrofia uterina.

Se completará la observación macroscópica con la microscópica, especialmente en los casos dudosos.

También se puede emplear la rata, como aconseja GARCÍA ORCOYEN. Este autor emplea ratas hembras impúberes de tres semanas, aproximadamente (25 a 30 gramos) (1). Inyecta, en total, 1,80 de orina, del siguiente modo:

Primer día: dos inyecciones de 0,3, a las once y a las siete.
Segundo día: ídem íd.
Tercer día: ídem íd.
Cuarto día: descanso.
Quinto día: sacrificio a las doce (pasadas las cien horas). Observación macroscópica, que es suficiente en la práctica, de los órganos sexuales, como hemos dicho más arriba.

Modificación de Brouha.—BROUHA y SIMONET observaron que el ratón macho impúber, inyectado con orina de embarazada, ostentaba signos de pubertad y las vesículas seminales, que en el impúber son visibles con dificultad, una vez inyectado se amplifican enormemente, aumentándose diez veces su peso.

(1) La rata es más sensible a la hormona hipofisaria y más resistente, en general, para las complicaciones.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

GARCÍA ORCOYEN emplea ratas infantiles, machos, inyectándolas, como se ha dicho antes, en el dorso y subcutáneamente. Todos los demás tiempos son iguales a los señalados para la técnica con los ratones, bastando con la observación macroscópica de los genitales.

Valor de la reacción de Zondek y Aschheim.—De tres a ocho días después del retraso de la regla, o sea, aproximadamente, a los quince o veinte días de la fecundación, la reacción es positiva. Se hace negativa en los primeros días del puerperio. También es negativa a los ocho días de la muerte del feto, cuando éste es retenido, y al cabo del mismo plazo, después de un aborto.

Es muy interesante en el embarazo extrauterino, porque permite un diagnóstico prematuro.

Hay que eliminar la mola y el corioepitelioma, que dan, tam-

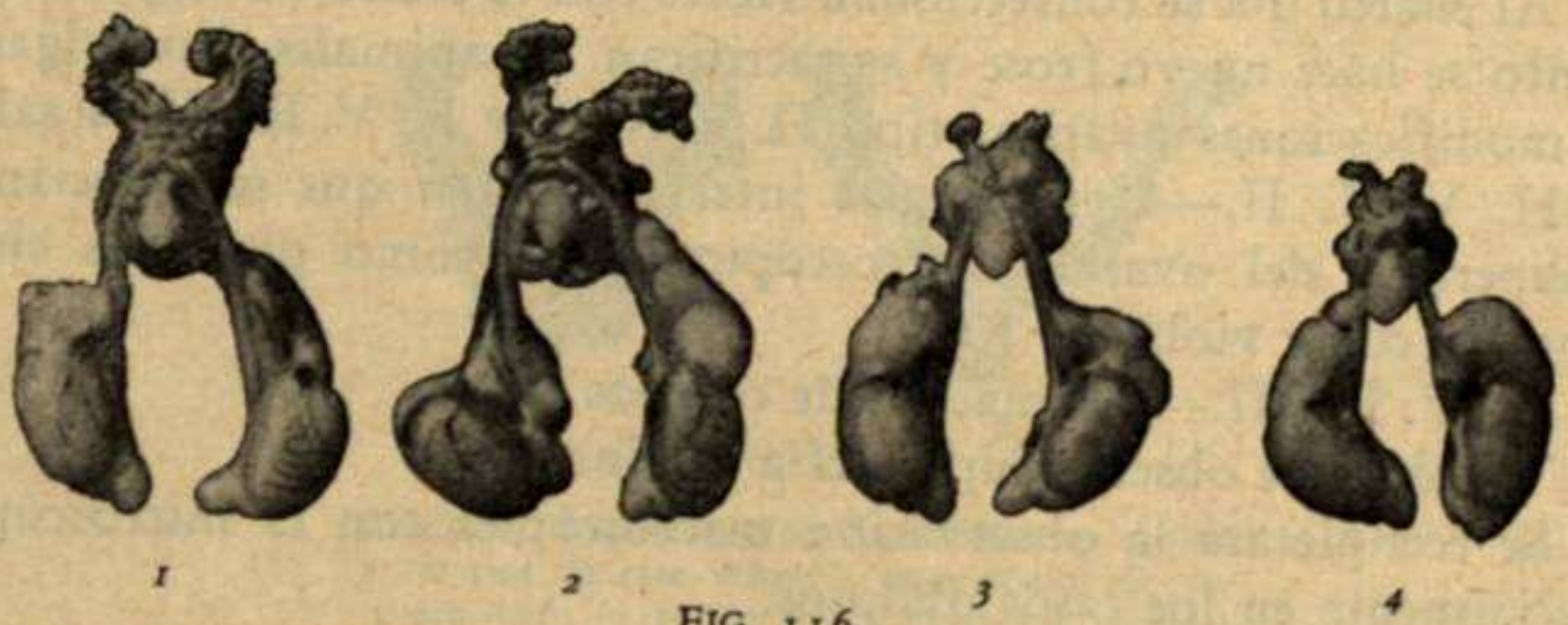


FIG. 116.

Reacción de BROHUA.—*1* y *2*. Aparato genital de ratas infantiles machos con gran hipertrofia de vesículas seminales, provocada por inyección de orina de embarazada.—*3* y *4*. Aparato genital de animales testigos. (GARCÍA ORCOYEN.)

bién, resultados positivos, demostrando con esto la eficiencia de la vitalidad de las vellosidades coriales para la prueba.

Reacción de Friedmann-Lapham.—Este autor emplea conejos hembras y estudia, después de la inyección venosa de la orina, las modificaciones ováricas, observándose en estos animales, muy regularmente, la reacción de hemorragia folicular. Es de rápida realización; pero los resultados obtenidos parece que son de menos seguridad que los proporcionados por los métodos anteriores.

PRÁCTICA DE LA REACCIÓN.—Como es sabido, el ovario de conejo hembra no contiene cuerpos lúteos ni hemorrágicos, puesto que hasta después del coito no se verifica la ovulación. Bajo la acción de la orina de gestante se producen cuerpos lúteos y hemorrágicos y con rapidez.

Se inyecta durante dos días en la vena del animal un total de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

24 c. c. de orina. El primer día, tres inyecciones de 4 c. c., y el segundo, otras tantas. Pasadas las cuarenta y ocho horas se observan en los ovarios cuerpos hemorrágicos y algún cuerpo lúteo *(reacción positiva)*.

Los conejos han de estar separados del macho durante treinta y dos días antes de ser valederos para la prueba, pues de esta duración es el período de gestación en estos animales. Se deben conservar aislados incluso de los conejos de su mismo sexo.

Se pueden emplear animales que han parido o abortado, siempre que hayan transcurrido veinticuatro horas de estos actos.

La orina se debe conservar en la refrigeradora hasta el momento de usarse.

En España se ha mostrado muy partidario de esta prueba biológica PARACHE GUILLÉN.

Otras pruebas hormonales.—INVESTIGACIÓN DEL PROLAN EN LA SANGRE. Se emplea sangre citratada o suero; 20 c. c. se agitan con éter durante cinco a diez minutos en proporción de uno de sangre o suero por 4 de éter sulfúrico anestésico, dejando después evaporar el éter durante veinticuatro horas. El suero, de aspecto lechoso, es purgado con esta manipulación de la mayor parte de la foliculina. Después se practican las inyecciones y se hacen las observaciones pertinentes.

INVESTIGACIÓN DEL PROLAN EN LA ORINA FUERA DEL EMBARAZO.—Si no se trata de embarazo ni de los procesos que producen gran cantidad de prolan, la orina hay que someterla a técnicas que permitan la concentración de la hormona. A 200 c. c. de orina acidificada se agregan 800 c. c. de alcohol de 96°. Se agita, y a las veinticuatro horas se recoge el precipitado que se forma con 30 c. c. de éter anestésico. Después de unos minutos de centrifugación se decanta el éter y el sedimento se incorpora a la cantidad de agua considerada como conveniente. Se agita y se centrifuga. En el líquido sobrenadante está disuelto el prolan en condiciones para las pruebas.

INVESTIGACIÓN DE LA FOLICULINA EN LA ORINA.—Se recurre al método de ZONDEK, operando con un litro de orina proveniente de la mezcla de los volúmenes emitidos durante tres días. El litro de orina se concentra hasta 500 c. c. al vacío y a la temperatura de 60°. Los 500 c. c. de orina concentrada se tratan con otros 500 de éter sulfúrico, llevando la mezcla al aparato de SOXHLET, donde se mantiene en ebullición durante dos horas. Después, mediante un embudo separador, se separa el éter y con la orina se practican tres extracciones más, con la misma cantidad de éter. El volumen total de éter de las extracciones se evapora y al residuo se agregan 50 c. c. de solución de sosa cáustica al 2 por 100, que actuará a 60° durante un día entero. Esta solución resultante se trata de nuevo con éter (100 c. c.), agitando la mezcla en un embudo separador, y después de separar el éter se repite la maniobra otras tres veces. El éter obtenido se evapora de nuevo y el residuo se incorpora a 25 c. c. de solución decinormal de ácido acético. Se filtra y se neutraliza.

Para obtener la cantidad activa del extracto así obtenido, o sea para establecer la unidad ratón, se practica la prueba de ALLEN y DOISY, lo que se lleva a efecto tomando una cantidad arbitraria del extracto, pero siempre reducida, y dividiéndola en seis fracciones, que se inyectan a los ratones hembras castrados, dos semanas antes por lo menos, y una vez comprobado que están en estado de descanso perma-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nente. Las inyecciones se practican administrando dos fracciones el primer día, tres el segundo y uno el tercero.

Los frotes vaginales para investigar los corpúsculos del celo (*schollen*) se hacen cada doce horas. Precisan rectificaciones y tanteos con dosis variables.

INVESTIGACIÓN DE LA FOLICULINA EN LA SANGRE.—Constituye la reacción de FRANK. Se obtienen 40 c. c. de sangre, que se incorporan, despacio, en un mortero y mezclando cuidadosamente, a 30 gramos de sulfato sódico anhidro, desecado. Después de hecha la mezcla se extiende en una placa de PETRI y se deseca al vacío. Una vez desecada se tritura perfectamente y se lleva a una ampolla de separación, donde se mezcla con 200 c. c. de éter anestésico. A las veinticuatro horas de actuación el éter recogido se evapora al baño de maría en una vitrina. El residuo, constituído por lipoides, se emulsiona con 2 c. c. de agua esterilizada (técnica primitiva) o con 2 c. c. de aceite de oliva refinado. En el líquido aceitoso se investiga la foliculina, inyectándola a los ratones o a las ratas. *Una unidad rata equivale a cinco unidades ratón.*

La emulsión se administra mediante inyecciones en el dorso y en tres porciones, con descanso de tres a cuatro horas; utilizando, desde luego, animales castrados, cuando menos, con dos semanas de antelación. A las veinticuatro horas de la última inyección se hacen los frotes cada doce horas; el último a los dos días de la última inyección.

Interpretación de las lecturas y notación según FRANK:

0 = leucocitos, mucina y escasas células epiteliales con núcleo. Esta imagen se presenta en los ratones castrados sin inyectar (*reacción negativa*).
1 = leucocitos de un modo predominante y células epiteliales con núcleo (*reacción negativa*).
2^- = leucocitos y predominio de células nucleadas (*reacción negativa*).
2^+ = escasos leucocitos. Predominio de células nucleadas (*reacción débilmente positiva*).
3 = ausencia de leucocitos. Células epiteliales nucleadas (*reacción positiva*).
4 = células sin núcleo (*reacción fuertemente positiva*).

INVESTIGACIÓN DE LA LUTEÍNA.—Se ha propuesto con este objeto inyectar la sustancia en estudio a un animal impúber, en el que los ciclos se conozcan con anterioridad, mediante una detenida observación, para determinar el alargamiento de los períodos de descanso predecesores del celo, o sea el efecto contrario al de la foliculina.

Otro signo propuesto es la investigación del relajamiento de la articulación de la sínfisis pubiana, que sería de fácil apreciación en el período final del celo y que en el cobayo se determinaría por palpación.

Este signo se considera como específico de la hormona luteínica (HISAW).

Una prueba más acreditada es la de la observación de la producción de la decidua (prueba de CORNER, ALLEN y CLAUBERG). En el conejo se determina la unidad hormonal luteínica empleando animales infantiles de menos de 600 gramos. Durante ocho días se les inyectan diez unidades de foliculina para obtener la proliferación uterina, y después, durante cinco días, se les administra la sustancia problema. A las veinticuatro horas de la última inyección de ésta, se autopsia al animal y se estudia al microscopio la formación de la decidua. La dosis más pequeña que origina la reacción decidual se llama unidad conejo luteínica.

INVESTIGACIÓN DE LA HORMONA SEXUAL MASCULINA.—(Véase pág. 397.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

CAPITULO IX

DATOS PARA LA INTERPRETACION DE LOS ANALISIS CLINICOS

SANGRE.—Líquido cefalorraquídeo.—Líquidos pleurales, peritoneales y articulares.—Esputos.—Orina.—Metabolismo basal.

LA SANGRE

DATOS QUÍMICOS

Reacción de la sangre.—La sangre tiene una concentración de hidrogeniones cuyo pH es 7,33 a 7,40; es, por tanto, ligeramente alcalina (1). Dicha concentración tiene cierta constancia, siendo capaces de alterarla numerosos estados patológicos. Disminuyen el pH, determinando acidosis, la diabetes, la atrepsia, las nefritis, los estados de choc, la ingestión de ácidos, etc. Y, por el contrario, aumentan el pH (alcalosis), la tetania (paratireopriva, infantil, idiopática), la hiperventilación pulmonar, la epilepsia y algunos procesos más.

Sin embargo, las variaciones del pH parecen ser débiles y tardías. Por esto se tiende a determinar el equilibrio acidobásico sanguíneo mediante la dosificación de la reserva alcalina (que representan los bicarbonatos de un modo preeminente), sobre todo en la acidosis compensada, donde el pH no sufre alteración ostensible.

Reserva alcalina.—El bicarbonato sódico, el fosfato sódico PhO_4HNa y el álcali combinado con los eritrocitos y sustancias proteicas plasmáticas, mantienen, predominantemente, la alcalinidad de la sangre, y cuando en la economía se generan ácidos no volátiles (láctico, sulfúrico, etc.), el bicarbonato sódico les presta su catión y son eliminados por la orina; por tanto, el álcali constituído por los bicarbonatos del plasma es el que resta después de haber saturado las

---

(1) Recuérdese que el pH es el logaritmo de la inversa de la concentración del H ión.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

apetencias de los ácidos no volátiles, o sea *la reserva alcalina*. Cuando los bicarbonatos escasean, deduciremos que se ha producido gran cantidad de ácidos no volátiles; de aquí que la disminución de aquéllos sea sinónima de la disminución de la *reserva alcalina* y síntoma de acidosis.

Extrayendo el plasma y saturándole de ácido carbónico, haremos que el álcali pase a bicarbonato; nada más fácil, después, que la valoración del ácido carbónico de dicho bicarbonato. En esto se funda la determinación de la *reserva alcalina* por el método de VAN SLYKE.

La reserva alcalina desciende en los estados acidósicos (diabetes, acidosis postoperatoria, del ayuno, de los niños acetonúricos, del coma urémico, etc.). En las nefritis uremígenas tiene más importancia pronóstica el grado de acidosis que el grado de nitrogenemia.

La reserva alcalina normal oscila entre 53 y 77 por 100 c. c. (1). Estando en razón inversa de la acidosis, cuando alcanza valores inferiores a 30, indica un estado acidósico muy grave.

Nitrogenemia.—Generalmente, a la urea se concede la mayor importancia de los nitrogenados hemáticos. En realidad, por el procedimiento de valoración usual, se valora nitrógeno ureico amoniacal y de ciertos ácidos aminados. Sin embargo, se tiende a conceder mucho valor al *nitrógeno residual*. Definamos este término.

LA SIGNIFICACIÓN DE "NITRÓGENO RESIDUAL DE LA SANGRE". El práctico debe tener en cuenta que este dato del análisis químico de la sangre no tiene una significación etimológica universal. Así, en los libros franceses se observa que con esta denominación se expresa el *nitrógeno sanguíneo no proteico o nitrógeno total no proteico del que se resta el nitrógeno ureico*. En cambio, las publicaciones alemanas *denominan nitrógeno residual al nitrógeno total no proteico*.

Los valores normales de estos datos son:

DENOMINACIÓN FRANCESA

Nitrógeno total no proteico	0,20 - 0,30	por 1.000 (2).
Idem ureico.	0,13 - 0,24	»
Idem *residual*	0,08 - 0,12	»

DENOMINACIÓN ALEMANA

Nitrógeno *residual*.	0,20 - 0,30	por 1.000 (2).

(1) La reserva alcalina está representada por el número de c. c. de anhidrido carbónico que a 0° y a 760 mm., desprenden 100 c. c. de plasma.

(2) Nitrógeno ureico, úrico, creatínico, amínico, amoniacal, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Es, por consiguiente, de suma importancia tener presente esta diferencia para la interpretación de los datos hemáticos que se consulten en las publicaciones.

Cuando observemos más adelante el aumento que los cuerpos constituyentes del nitrógeno total no proteico sufren en ciertos procesos, nos explicaremos el valor del *nitrógeno residual*, que puede estar aumentado en casos que la urea acuse cifras poco definidas, y que por sí solas no nos inclinan a pensar en retención nitrogénica.

A pesar de todo esto, es lo cierto que aún no ha entrado en el uso cotidiano de la clínica más determinación nitrogenémica que la de la urea, y como por otra parte marcha paralelamente su incremento con el nitrógeno residual en la mayoría de los casos, y a mayor abundamiento en las pequeñas retenciones ureicas es donde rinde mayores beneficios la constante de AMBARD, el conocimiento de dicha sustancia es el más sistematizado.

NITRÓGENO TOTAL NO PROTEICO (RESIDUAL DE LOS ALEMANES).—Por el método de valoración de la urea mediante el hipobromito. ya hemos dicho que no sólo se dosifica el nitrógeno ureico, sino cierta parte del residual: la mitad aproximadamente. Esto explica también que los valores de urea sanguínea obtenidos por otros métodos que el del hipobromito (ureasa) arrojen cifras menores y que se ciñan más a las que consideramos como normales (0,35 por 1.000). Por consiguiente, hasta 0,50 por 1.000 puede considerarse como normal la urea sanguínea, si se opera con hipobromito, y como ligeramente aumentada si se trabaja con ureasa o xanthidrol. Téngase en cuenta, además, el régimen, como diremos posteriormente; lo mejor es hacer la extracción en ayunas.

El hecho de existir síndromes velada y hasta evidentemente urémicos con cifras de urea en sangre casi normales, y el incremento que en ciertos procesos con participación renal o primitivamente renales toman la creatina, el ácido úrico, etc., nos induce a pensar en la posibilidad de que el riñón insuficiente tenga diferente poder de excreción para las sustancias que segrega de unos casos a otros. Por tanto, haciendo la dosificación del nitrógeno total no proteico, se llegarán a descubrir en este caso insuficiencias renales que sólo la valoración de la urea no descubriría.

El nitrógeno total no proteico (residual de los alemanes), cuya cifra normal es de 0,25 a 0,30 por 1.000, alcanza 0,40, 0,50 y 0,80 en la nefritis crónica, y hasta 3,50 en las formas intensamente azotémicas.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

NITRÓGENO RESIDUAL DE LOS FRANCESES.—En las nefritis crónicas se obtienen valores de 0,15 a 0,30, y en las formas de gran intoxicación, 0,40, 0,45, 0,50 y aún más.

Urea.—Está aumentada, además de en la insuficiencia renal, en la insuficiencia cardíaca grave (0,60, 0,80 y hasta 1 gramo por 1.000); enfermedades infecciosas (por debajo de 1 por 1.000); en las grandes pérdidas de líquidos (pequeñas elevaciones); en los casos de muerte por apoplejía o por trauma, cuando aquélla no surge de súbito y poco antes del fallecimiento, sin aumento de sustancias aromáticas.

Como advierte BECHER, en la nefritis aguda puede haber aumento de urea y cifra normal de sustancias aromáticas.

El aumento de urea y ácido úrico con pequeña elevación de sustancias aromáticas, constituyen signos probables de nefritis aguda.

En la enfermedad de WEIL, está aumentada. Esta enfermedad suele acompañarse de nefritis difusa.

Para el diagnóstico de una insuficiencia renal de comienzo se dará la preferencia a la determinación de la urea sobre la del nitrógeno residual.

La escuela francesa (WIDAL, WEIL y PASTEUR, JAVAL, WALLERY, RADOT, etc.) ha hecho un estudio muy interesante del asunto. A sus pesquisas se deben los datos siguientes acerca de la retención ureica.

RETENCIÓN UREICA CRÓNICA.—La cifra media de urea normal es de 0,35 por 1.000, pero puede considerarse todavía como normal hasta 0,50, sobre todo con un régimen corriente (1). La determinación debe practicarse en sangre extraída en ayunas.

Desde luego, donde tiene más importancia esta determinación es en las nefritis crónicas y en las lesiones renales en general, lográndose por medio de la constante de AMBARD un elemento valioso que indica la capacidad funcional del riñón. Hay que advertir que con cifra de urea normal puede haber lesión de riñón. Aquí, como en las cifras que rebasan ligeramente la normal, la constante ureosecretoria contribuirá al esclarecimiento diagnóstico.

Desde el punto de vista del pronóstico, puede establecerse, según WIDAL y JAVAL:

---

(1) 0,50 por 1.000 con un régimen pobre en albúmina, puede inclinarnos a admitir cierta retención y a practicar constante de AMBARD. Esto sobre todo si no se emplea la valoración mediante el hipobromito.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

GRADO DE RETENCIÓN UREICA	PRONÓSTICO
0,60 a 1 gramo por 1.000 . .	Favorable.
1 a 2 gramos por 1.000	Supervivencia no superior a un año.
2 a 3 gramos por 1.000	Idem de algunas semanas o meses.
Más de 3 gramos.	Idem de algunos días.

Se observan casos de 6 a 7 gramos en los períodos preagónicos.

Es muy importante practicar la determinación de la urea en los nefríticos azotémicos de vez en cuando; no basta que una determinación acuse cifra anormal. Para el pronóstico tiene mucha importancia saber si sucesivamente aumenta, cosa que tiene mala significación, o si se estaciona o disminuye, que, naturalmente, es de buen pronóstico.

RETENCIÓN UREICA AGUDA.—Es patrimonio de ciertas nefritis agudas, de la anuria calculosa, de la asistolia con oliguria, de los procesos infecciosos agudos, etc., y está determinada por dos factores, a saber: la *oliguria* y la *lesión renal*. En cuanto a la primera, fácilmente se comprende que teniendo el riñón un límite en el poder de concentrar la urea en la orina que segrega (50 a 55 por 1.000, como máximum) (1), la oliguria de cierto grado tiene necesariamente que determinar acúmulo ureico.

En general, las cifras de la urea sanguínea no tienen la misma significación en las retenciones agudas que en las crónicas, en cuanto a pronóstico. En aquéllas, las cifras elevadas que en las retenciones crónicas, cuando son sostenidas, tienen un desenlace funesto en breve plazo, pueden descender en poco tiempo y volver a la normalidad.

Constante ureosecretoria de Ambard.—El estudio de las leyes que rigen la secreción ureica, ha permitido a AMBARD llegar a establecer la fórmula siguiente:

$$\frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times C}{5}}} = K$$

en la que *Ur* representa la urea de la sangre; *D*, la eliminación ureica en veinticuatro horas (calculada por la eliminación durante la expe-

(1) Como el poder de concentración disminuye en el riñón enfermo en un cierto tanto por ciento, se ha propuesto, con fines diagnósticos, el estudio de la concentración máxima. Exige esto varios días y muchas molestias para el enfermo sin que se obtengan datos de más importáncia que con los demás métodos empleados con análogo objeto.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

riencia) ; *C*, la concentración de urea en la orina emitida durante la experiencia, y *K*, el valor de la constante, que normalmente es de 0,063 a 0,070, y que consideramos francamente patológica cuando sea superior a 0,095.

MODO DE OBTENER LOS ELEMENTOS QUE INTEGRAN LA CONSTANTE UREOSECRETORIA. (Véase capítulo I.)

CASOS EN QUE NO DEBE PRACTICARSE LA CONSTANTE.—La constante sólo puede tener valor cuando el denominador de su fórmula, constituído por la eliminación ureica (determinada por el volumen de orina y la concentración ureica), puede aumentar en consonancia con el numerador; por consiguiente, no se debe practicar en los oligúricos y siempre que los enfermos segregen la orina a su máxima concentración, que es igual prácticamente. Por tanto, no se practicará en cardíacos hiposistólicos, ascíticos con procesos agudos, etc. Ciertos enfermos en apariencia poliúricos, es decir, con oliguria relativa, acusan también constantes erróneas (VAQUEZ y COTTET), sobre todo ciertos nefríticos crónicos, de los que se citan, como ejemplos, nefritis intersticiales o mixtas de enfermos sometidos a restricción acuosa.

Según AMBARD, cuanto menor sea la cencentración máxima, es más de temer la oliguria; lo que coexistirá con elevada cifra de urea en sangre. Por consiguiente, en los enfermos cuya cifra de urea en sangre sea superior a 1 gramo, hay que interpretar con gran cautela la constante (1)..

Como regla de orientación, podremos practicar la constante cuando el volumen de orina de veinticuatro horas sea superior a 1.000 centímetros cúbicos y la cantidad de urea varíe de concentración en las orinas de varias micciones. Por el contrario, con un volumen escaso de orina y fuerte proporción de urea en la sangre, debemos hacer varias valoraciones de urea en la orina dentro de un espacio de veinticuatro horas. Si obtenemos iguales cantidades no practicaremos la constante (S. PASCUAL).

CASOS EN QUE SE PUEDE PRACTICAR LA CONSTANTE.—Cuando no exista oliguria y, en general, cuando la orina no elimina la urea a la concentración máxima (lo que puede establecerse practicando varias valoraciones en el día para ver si arrojan cifras iguales), y cuando la cifra de urea en sangre sea inferior a 1 gramo, podremos practicar la constante.

LO QUE REPRESENTA LA CONSTANTE DE AMBARD.—La cons-

---

(1) Ya veremos que en estos casos no hace falta practicar la constante.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

tante da idea de cómo se verifica la eliminación ureica, siendo más elevada cuanto más deficiente sea dicha eliminación. La eliminación ureica, por otra parte, se encuentra perturbada en las enfermedades del aparato urinario, condicionando su pronóstico el grado de dicha perturbación. Por tanto, es un dato de mucho valor en clínica urológica y en patología en general.

Existe una relación muy estrecha entre el grado de la constante y la cantidad y calidad del parénquima renal. Véase a este respecto el cuadro de AMBARD:

Constante de AMBARD	Urea de la sangre	Cantidad de parénqima renal sano	Pérdida de actividad renal
0,07	0,20 a 0,50 por 1.000.	100 por 100.	0 por 100.
0,08	0,20 a 0,50 »	76 »	24 »
0,09	0,20 a 0,50 »	60 »	40 »
0,10	0,20 a 0,50 »	49 »	51 »
0,11	0,20 a 0,50 »	40 »	60 »
0,12	0,20 a 0,50 »	34 »	66 »
0,13	0,20 a 0,50 »	30 »	70 »
0,14	0,30 a 0,70 »	25 »	75 »
0,21	0,70 a 1,20 »	11 »	89 »
0,28	0,70 a 1,80 »	6 »	94 »
0,35	1,30 a 2,00 »	4 »	96 »
0,42	1,50 a 2,20 »	3 »	97 »
0,49	1,70 a 2,50 »	2 »	98 »
0,56	1,90 a 3,00 »	1,50 »	98,50 »
0,63	2,20 a 3,20 »	1,20 »	98,80 »
0,70	2,30 a 3,70 »	1,00 »	99,00 »

La simple inspección del cuadro anterior nos llevará a considerar el máximo interés de la constante cuando la urea de la sangre oscile entre 0,20 y 0,50, pues en estos casos este dato solo (la urea) nos da una cifra prácticamente normal, y, sin embargo, la constante puede acusarnos pérdida de actividad funcional renal de 24, 40, 51, 60, 66 y 75 por 100. También es interesante cuando la urea de la sangre oscile entre 0,50 y 0,80. Cuando no tiene interés alguno es en los casos de azotemias superiores a 1 gramo. En este caso la constante será de una gran elevación, la capacidad funcional muy débil; por consiguiente, dentro de este escaso valor funcional no podremos de los datos biométricos de la constante deducir grados que se ajusten a la realidad, pues cuanto mayor sea la azotemía será mayor la concentración máxima y menos podrán variar la concentración y la eliminación (*debit* de los franceses).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ENFERMEDADES EN QUE APARECE AUMENTADA LA CONSTANTE. La constante está aumentada en las nefritis crónicas azotémicas, en tanto que en las formas hidropígenas e hipertensivas y en el riñón amiloide la constante suele ser normal. En las nefritis del campo de la medicina interna, de tipo agudo, pero con carácter pasajero y en las de tipo subagudo, no suele existir nitrogenemia marcada ni constante anormal, salvo los casos de intensa oliguria en que se produce gran incremento ureico en la sangre simplemente porque la eliminación acuosa es insuficiente para arrastrar la urea.

En las enfermedades quirúrgicas del aparato urinario tiene la constante especial interés por tratarse de procesos en los que la cifra de urea de la sangre suele ser poco elevada. Desde luego hay que advertir, para los efectos de interpretación de la constante, en estos casos, que a veces el riñón quirúrgico enfermo (1) tiene mejor eliminación que el sano.

Según LEGUEU, una constante superior a 0,120 indica probabilidad de que la lesión sea bilateral, e inferior a 0,110, probabilidad de que sea unilateral. Sin embargo, por este dato sólo no se decidirá un problema quirúrgico, sino que se unirá a otras pruebas (constante en ambos riñones por cateterismo ureteral, fenolsulfonaftaleína, poliuria experimental, etc.).

En los prostáticos, estrechados, vesicales, etc., y para los afectos de actos operatorios, las constantes inferiores a 0,1 pueden considerarse de buena significación; las superiores a 0,2, de mal pronóstico, y las intermedias entre ambos términos expresados, dudosas; es decir, que se atendrá el clínico a otros elementos de juicio para decidir (eliminación de agua, estado general del enfermo, caracteres químico-micrográficos de la orina, etc.).

NITROGENEMIA INFANTIL.—En los niños de pecho la cifra de urea sanguínea normal oscila entre 0,15 y 0,35 por 1.000. Aumenta en los gastroenteríticos, en los atrépsicos, en los nefríticos, en los bronconeumónicos, y esto, a veces, sin lesión renal evidenciable (¿trastornos de asimilación?). La azotemia infantil simula en ocasiones síndromes meníngeos, sobre todo de apariencia tuberculosa. En estos casos, como la urea tiene la misma concentración en la sangre que en el líquido cefalorraquídeo, la punción lumbar con subsiguiente determinación de la urea, aclara el diagnóstico.

Cociente albuminoideo.—La proporción normal de seroalbú-

---

(1) Tuberculosis, litiasis, cáncer, etc.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

mina es de 46 a 48 por 1.000, y la de seroglobulina, de 23 a 24. En la nefrosis lipoidea predomina la cantidad de seroglobulina sobre la de seroalbúmina.

Además de este dato, caracteriza a la nefrosis lipoidea, albuminuria, hipercolesterinemia, edemas y presencia en la orina de cuerpos birefringentes denunciables por medio del microscopio polarizador (apreciación de la cruz característica en el centro de dichos cuerpos).

Creatininemia.—(Creatina más creatinina) (0,010 a 0,025 por 1.000). ROSENBERG sólo admite como normal hasta 0,020 por 1.000.

Aumenta en algunos casos de nefritis crónica (0,010 a 0,030), y desde luego en las formas azotémicas de gran intensidad (0,040, 0,050, etc.) (GRADWOHL y BLAIVAS).

Aparece la hipercreatininemia en la insuficiencia renal, al decir de BOUKOCOVALA, con mayor constancia que la urea, y en la retención mecánica (adenoma prostático). Según dicho autor, en la insuficiencia renal se retiene primero el ácido úrico, después la urea y, finalmente, la creatinina, cuya cifra, ostentando un gran paralelismo con la urea, puede en algunos casos de nefritis crónica estar elevada simultáneamente con cifras pequeñas de urea.

Las cifras que alcanzan 0,050 son de muy grave pronóstico.

ROSENBERG ha hecho interesantes estudios sobre la creatininemia. Según dicho autor, está aumentada en el coma diabético (0,067). Además, ha descrito el modo de comportarse dicho cuerpo y la urea en las azotemias agudas y crónicas.

En la azotemia aguda ha visto ROSENBERG que la creatinina aumenta poco y tardíamente y desciende antes que la urea. En la azotemia crónica marchan generalmente paralelas, pudiendo decirse que un aumento relativamente elevado de creatinina con urea sanguínea relativamente baja, ensombrece el pronóstico, y es un dato precursor de ulterior y rápido incremento de la urea. En las formas subagudas prolongadas con cifra de urea variable, pero ligeramente aumentada, la creatininemia se comporta primeramente como en la azotemia aguda, después como en la crónica.

La anuria mecánica da lugar a aumentos paralelos de urea y creatinina. En las nefritis agudas la creatininemia es relativamente intensa.

LESNÉ, HAZARD y LANGLE admiten como normal, en los niños, la cifra de 0,0178 por 1.000, cifra que aumenta en las bronconeumonías graves y en las nefritis azotémicas (0,034 en ocasiones).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Por el contrario, no han encontrado alteración en la gastroenteritis de tipo crónico ni en los procesos gástricos (1).

Uricemia (0,045 a 0,050).—En primer lugar hay que hacer constar que las cifras mencionadas son superiores a las citadas por otros autores (0,010 a 0,030 y 0,035 a 0,045). Es simplemente debido al procedimiento de valoración. Nuestros datos se refieren al método de GRIGAUT, con el que se obtienen cifras superiores a las del procedimiento al urato de plata (2).

En términos generales se encuentra aumentado el ácido úrico sanguíneo en la gota, en las nefritis crónicas, en la azotemia aguda y siempre que existe deficiencia renal; *en ésta, el ácido úrico se eleva en la sangre antes que las demás sustancias.* Según MYERS, FINE y LOUGH, la hiperuricemia es un excelente signo de deficiencia renal. También aumenta en la leucemia, seudoleucemia, insuficiencia cardíaca grave, coma diabético, envenenamiento por el óxido de carbono, algunas veces en el carcinoma, etc.

En la gota, donde la hiperuricemia puede alcanzar cifras de 0,072 a 0,127 por 1.000 (CHAUFFARD), hay casos en que se observan valores normales. Según WEIL y GUILLAUMIN, los gotosos con depósitos tofáceos tienen hiperuricemia habitualmente, y los que no tienen depósitos tofáceos la ostentan de un modo inconstante, a excepción de aquellos enfermos que tienen insuficiencia renal. Parece ser que la crisis de gota no tiene gran influencia sobre la uricemia.

En las enfermedades renales tiene importancia su determinación. Cuando hay hematuria y cilindruria y no se demuestra hipertensión, puede ser difícil diferenciar una glomérulonefritis difusa, sin hipertensión ni edema demostrable, y una nefritis de foco. La hiperuricemia ha de inclinarnos por la glomérulonefritis no habiendo insuficiencia cardíaca o proceso febril. Y también puede diferenciarse la nefrosis pura de la glomérulonefritis con tendencia nefrósica; la hiperuricemia habla en pro de la última y no de la nefrosis pura.

Glucemia.—La glucosa de la sangre tiene normalmente una concentración de 0,80 a 1,20 por 1.000, con oscilaciones que obedecen a los períodos digestivos.

---

(1) Compárense estos resultados con los de la urea sanguínea en los mismos procesos.

(2) Para juzgar este dato conviene que el enfermo esté tres días antes de la toma de sangre sometido a dieta, exenta de purinas. Se debe determinar en el suero o en el plasma, sin hemoglobina. Los glóbulos rojos dificultan la reacción.

No se debe practicar la determinación por los métodos del tipo de GRIGAUT, si el enfermo está sometido a medicación por cuerpos fenolados (tanino, creosota, guayacol, resorcina, etc.).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Cuando la glucorregulación es normal, esta cifra no llega a 1,80. Si aquélla es alterada y la concentración del azúcar sanguíneo se eleva sobre 1,80, surge la glucosuria; porque el riñón tiene esa altura aproximadamente en su umbral de excreción. Este es el caso de la diabetes. El diabético tiene hiperglucemia; su sangre contiene una concentración superior a 1,80, y por eso su orina tiene glucosa.

La diabetes genuina es la enfermedad en que este fenómeno se presenta más exagerado; pero existen otros trastornos de la glucoregulación en ciertos obesos y en los basedowianos e hiperepinéfricos, por ejemplo, en los que por trastornos hepáticos o endocrinos puede observarse el mismo hecho, siquiera sea mucho más atenuado. Se trata, en estos últimos casos, de glucosurias débiles y pasajeras, y en muchas circunstancias es dudoso su origen, porque puede tratarse de una atenuación del proceso diabético genuino.

Hay una forma particularmente interesante de diabetes, la llamada *diabetes renal,* que no presenta hiperglucemia. Tiene este proceso características clínicas, tales como independencia de la glucosuria del régimen alimenticio; la falta de síntomas clínicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, neuralgias, picores, etc.) y de acidosis; las cifras moderadas de glucosuria, etc. Son, sin embargo, signos falaces en muchos casos. En cambio, la glucemia normal es un signo constante. Estos diabéticos tienen el umbral de excreción renal de la glucosa inferior a 1,8. Es decir, que eliminan la glucosa por su orina sin existencia de hiperglucemia.

A priori parece que la distinción de estos estados es fácil. Si se establece, con un criterio simplista, que el diabético genuino a sus signos clínicos unirá hiperglucemia, y que en el diabético renal, a la sintomatología clínica podrá sumarse la glucemia normal, el diagnóstico es fácil. Sin embargo, puede darse el caso de que exista una diabetes genuina con elevación del umbral de excreción de la glucosa, o sea que tenga hiperglucemia sin glucosuria, y existen formas de diabetes con ligero descenso del umbral de excreción de la glucosa, que pudieran inducir a confusión con la diabetes renal; confusiones sobre todo posibles determinando la glucemia en ayunas. Además, los estados de diabetes en potencia, sin glucosuria y con glucemia normal en ayunas, son una realidad clínica. Se trata de enfermos con neuralgias rebeldes, infecciones dérmicas, pruritos, etc. Pues bien: estas nebulosidades pueden aclararse con una experiencia fácil, a saber: *la determinación de la curva de la glucemia provocada.*

Consiste esta prueba en determinar la glucemia en ayunas, ad-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ministrar por vía gástrica 50 gramos de glucosa pura (libre de dextrina) en 100 c. c. de agua, con una cucharada de zumo de limón, y determinar la glucemia a la media hora, a las dos horas y a las tres horas de la ingestión del azúcar (1). La expresión gráfica en un sistema de abscisas y ordenadas constituye la curva de la glucemia provocada.

MARAÑÓN aconseja otra técnica más sencilla. Propina 25 gramos de glucosa disueltos en 200 de agua y hace las determinaciones glucémicas a la media hora y a la hora.

LA CURVA NORMAL.—Como la figura 117 atestigua, se caracteriza por una elevación muy pequeña, equivalente a un aumento de

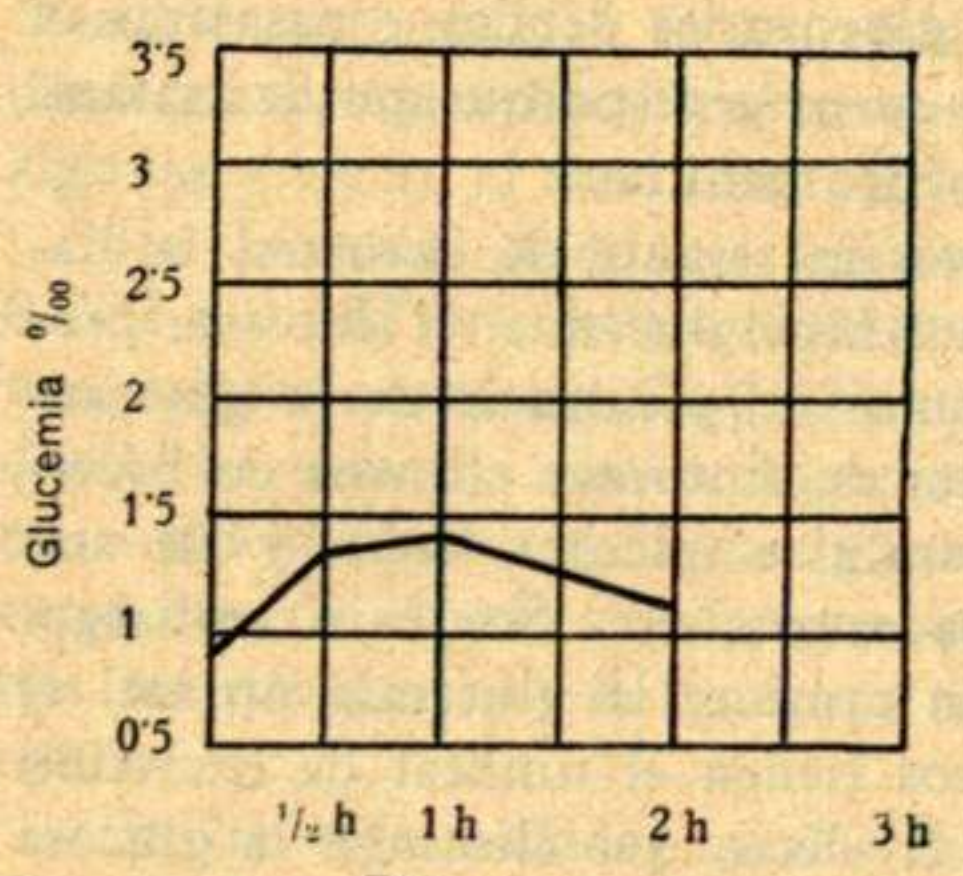


FIG. 117.
Curva normal.

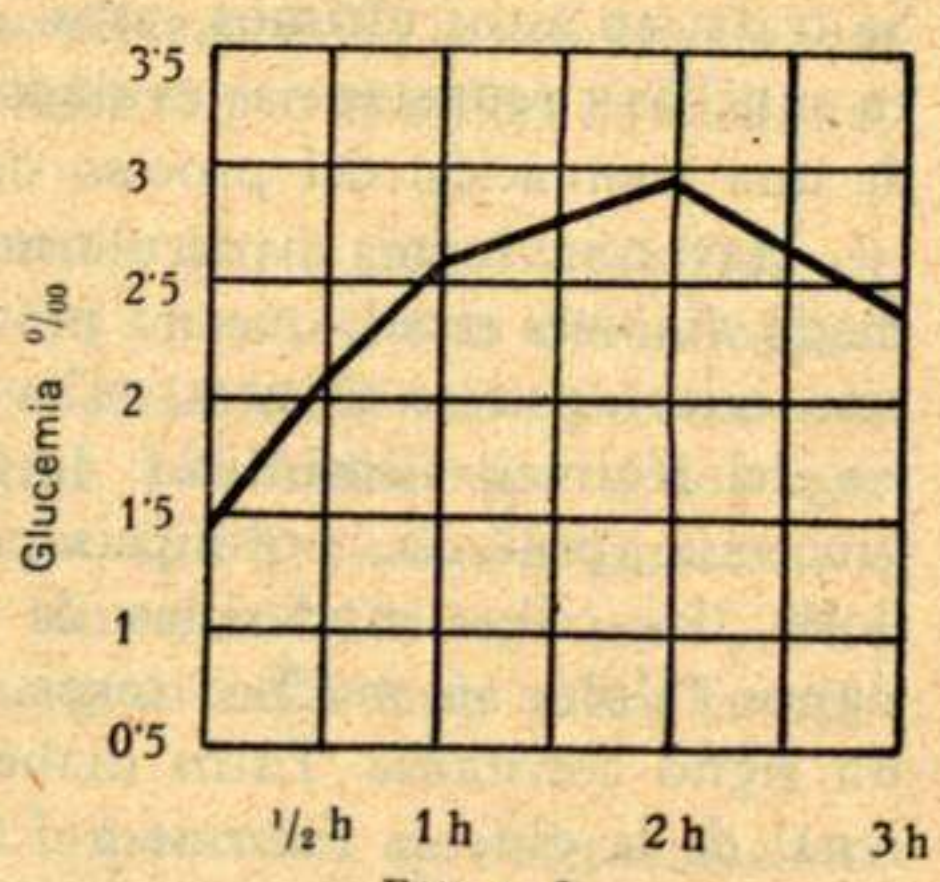


FIG. 118.
Curva de un caso de diabetes genuina.

glucosa de 0,14 a 0,34 (H. LABBÉ, FL. NEPVEUX, M. LABBÉ), que alcanza su máximo en la primera media hora y que desciende al cabo de una hora, rara vez al cabo de dos o tres horas.

LA CURVA PATOLÓGICA.—*Diabetes.*—Esta curva es elevada. Asciende desde la media hora, llega a su cumbre entre la hora y las dos horas, y persiste, en ocasiones, bastante tiempo en su elevación (cinco-siete horas: figs. 118 y 119), caracterizándose por incrementos de 1 gramo y 1,50 gramos. Es, en general, más elevada en la diabetes grave.

Su constancia es absoluta. Se presenta hasta en los diabéticos tratados que no tienen glucosuria y permite descubrir los casos con elevación del umbral de excreción para la glucosa, que, como es

---

(1) Técnica de M. LABBÉ.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sabido, si el trastorno glucorregulador no es muy acentuado, no tienen glucosuria.

Diabetes renal.—Esta curva es normal. La figura 120 corresponde a un diabético renal. Es decir, que no hay modificación alguna o existen debilísimas elevaciones de la curva.

Obesidad.—LABBÉ, BOULIN, PAULLIN y SAULTS, encuentran en más del 50 por 100 de los obesos una curva más elevada que la normal, pero mucho menos que la de los típicos diabéticos (figura 121).

El exceso de alimentación, que conduce a la obesidad en ocasiones, puede acarrear un trastorno de la glucorregulación en el que participen el hígado, el páncreas y el sistema nervioso.

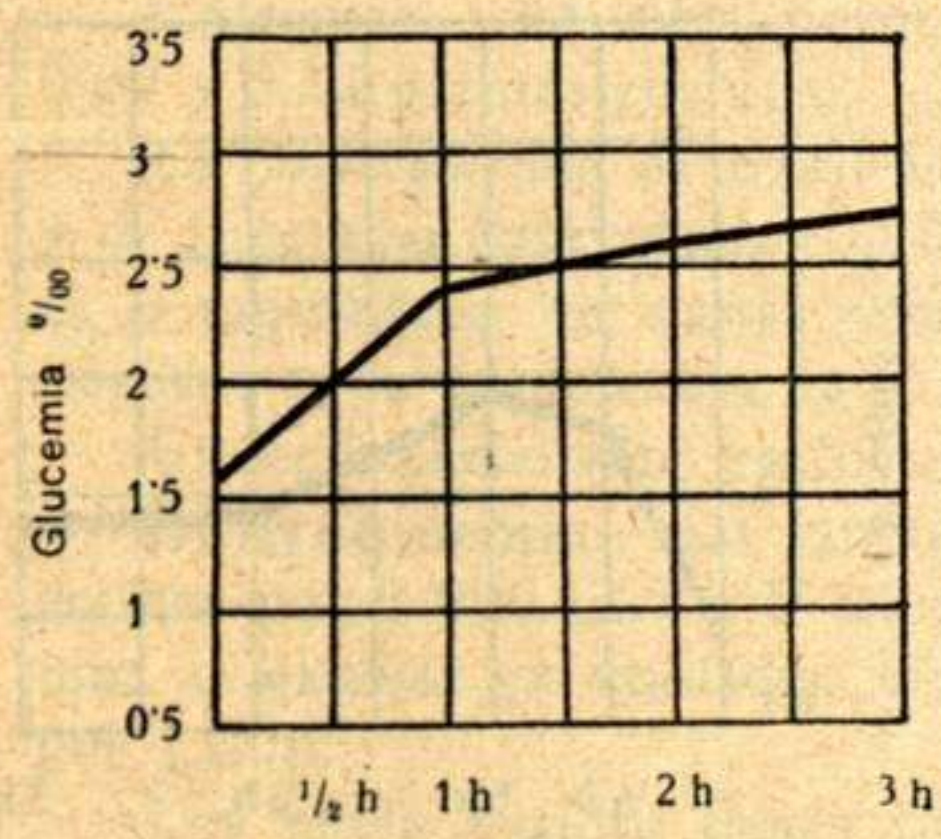


FIG. 119.
Curva de un caso de diabetes genuina.

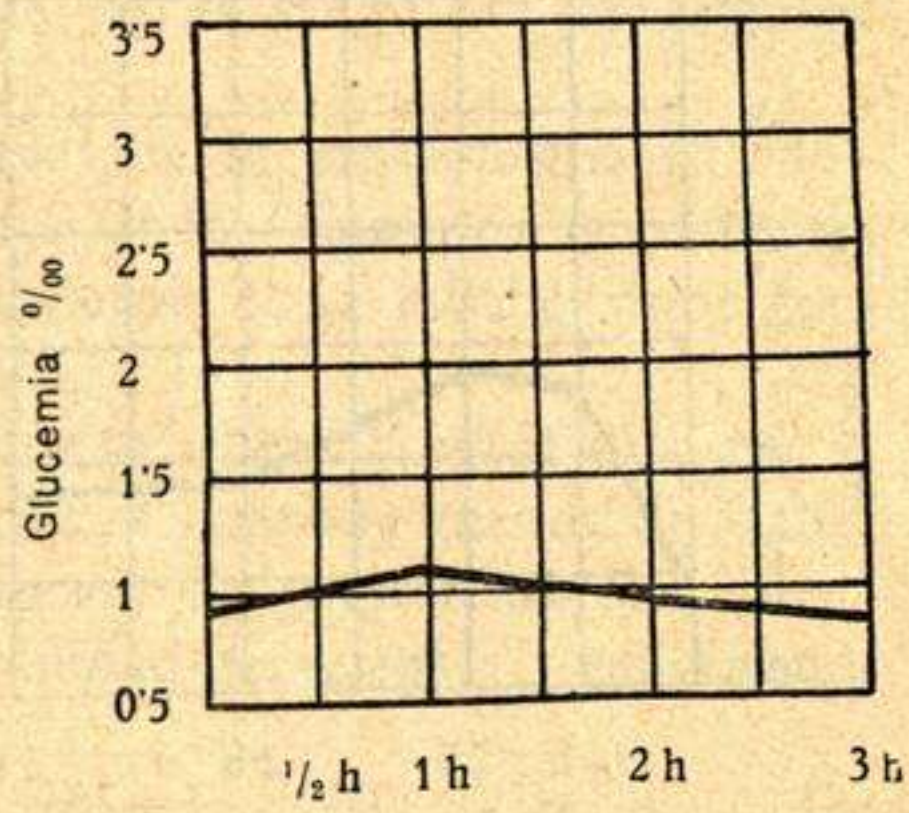


FIG. 120.
Curva de un caso de diabetes renal.

En muchos casos se trata de prediabéticos; pero en otros el curso ulterior de la glucorregulación sólo permite asignarles el calificativo de "paradiabéticos".

El régimen de obesidad permite en estos enfermos descender la curva de la hiperglucemia provocada.

Hipertiroidismo.—En los hipertiroideos se obtienen curvas de hiperglucemia del tipo de la obesidad (fig. 122). Este dato diagnóstico es muy interesante, aun en las formas frustradas, pero no de tanto valor como el metabolismo basal.

Colesterinemia (1,50 a 1,80 por 1.000).—Aumenta con la alimentación rica en grasas, aun cuando el ingesta sea pobre en colesterina. Aumenta en las gestantes, de las que el 50 por 100 presentan hipercolesterinemia en los siete primeros meses y el 94 por 100 en

Instituto San Isidro de Madrid 2009

los dos últimos. En los dos primeros días que siguen al parto, disminuye; aumenta en los cuatro siguientes y se normaliza después.

La menstruación se acompaña de hipocolesterinemia. Cinco o seis días antes se observa aumento.

En las infecciones agudas hay hipocolesterinemia, cuyo grado está en estrecha relación con la intensidad infectiva. Cuando se opera la desfervescencia, y en la convalecencia, se produce el fenómeno inverso (hipercolesterinemia). Cuando la enfermedad evoluciona funestamente se mantiene la hipocolesterinemia. Tiene, por consiguinte, cierto valor pronóstico.

De los procesos hepáticos, la litiasis y la ictericia se acompañan de hipercolesterinemia; en ésta por retención; es decir, que hay hipercolesterinemia en la ictetricia mecánica. En las litiasis es singulamente acentuada, lo que puede servir como diagnóstico diferencial en los síndromes dolorosos en que sea difícil distinguir la existencia de lesiones gástricas (sobre todo pilóricas) o de litiasis.

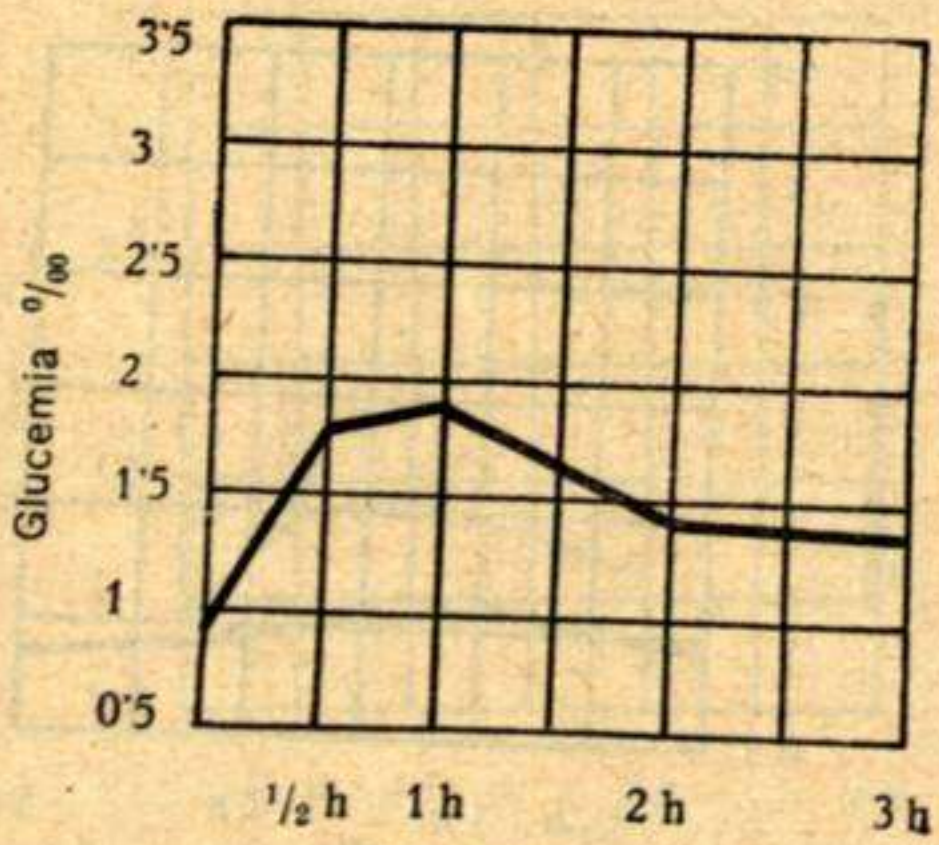


FIG. 121.

Curva de un caso de obesidad.

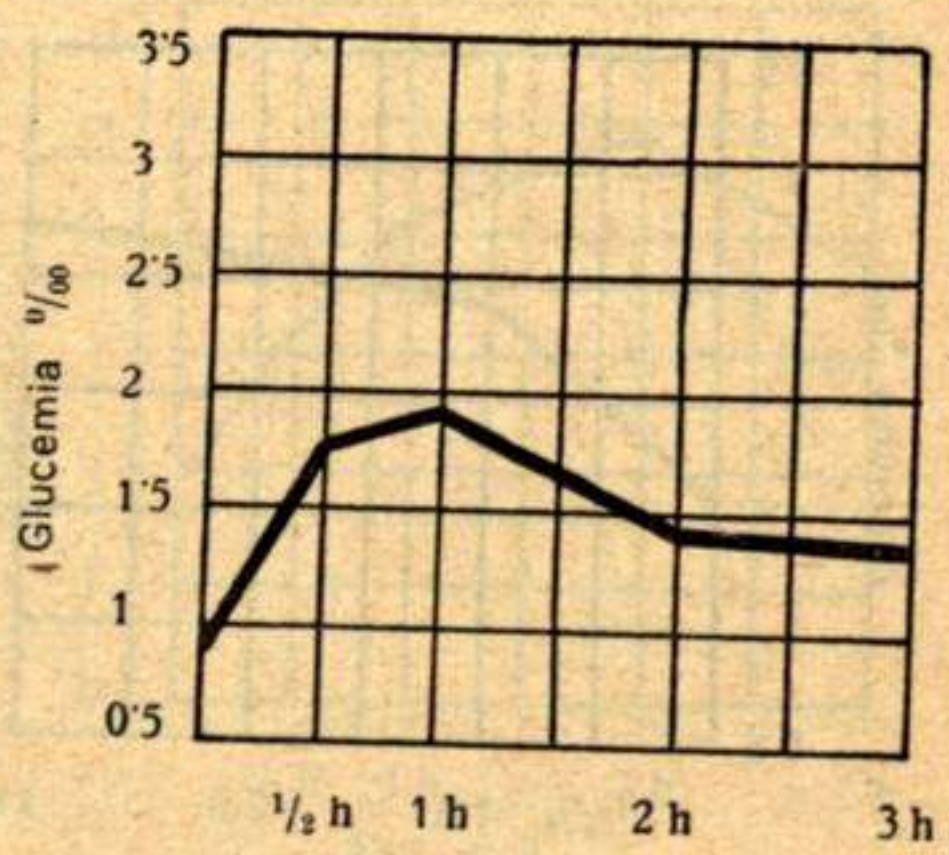


FIG. 122.

Curva de un caso de hipertiroidismo.

La cirrosis biliar y la atrofia no ostentan hipercolesterinemia. En la ictericia hemolítica la colesterina hemática no aumenta (diagnóstico diferencial con la ictericia no hemolítica).

En el xantelasma se encuentra también hipercolesterinemia, y el mismo hecho se obseva en la arterioesclerosis, uremia, gota, nefritis crónica, intoxicación por sublimado y diabetes, en cuyo proceso constituye un episodio de la alteración del metabolismo de grasas que estos enfermos tan frecuentemente padecen. LABBÉ y HEITZ encuentran en los diabéticos cifras de 2,82, aproximadamente, ob-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

servando en las formas graves con acidosis, hasta 6 gramos. Dichos autores lo relacionan con alteraciones hepáticas.

En las nefritis agudas no varía la colesterinemia, y en las crónicas, que, como hemos dicho, aumenta, su incremento se hace independientemente de los cloruros y la urea.

En los dementes seniles, aun sin uremia verdadera, se ha encontrado 2,5 como cifra media, y en ocasiones 4 y 5 gramos por 1.000.

BENTO ha encontrado paralelismo casi constante entre la proporción de colesterina sanguínea y el grado de leucocitosis.

Existe hipercolesterinemia de gran intensidad en la nefrosis lipoidea, así como en la glomérulonefritis con tendencia nefrósica y en la diabetes (hasta 10 por 1.000).

Calcemia.—La cifra normal de calcio sanguíneo oscila entre 0,09 y 0,11 gramos por litro.

La hipocalcemia es signo habitual de la espasmofilia (0,085) y de la tetania confirmada (0,068 a 0,064). También se encuentra en el raquitismo; en ciertas nefritis, donde tiene mucho valor pronóstico; en la vagotonía y en el asma.

Existe hipercalcemia en los estados asfícticos y en la diabetes.

Bilirrubinemia.—La sangre normal contiene menos de 0,005 gramos por 1.000 (2,5 a 5 miligramos). La proporción de bilirrubina se expresa en unidades. Una unidad representa 5 miligramos por 1.000.

Los recién nacidos tienen cifras mayores (30 miligramos). En los adultos que presenten de 5 a 10 miligramos sin síntomas patológicos, debe pensarse en una forma de transición hacia la ictericia hemolítica familiar. *En general, los valores superiores a 10 miligramos, son netamente patológicos, no tratándose de los recién nacidos.*

Cuando la bilirrubina alcanza y pasa la cifra de 20 miligramos por 1.000 (4 unidades), aparece la ictericia clínica manifiesta. Cuando llega a 30 ó 40 (6-8 unidades) surge la bilirrubinuria.

La ictericia hemolítica evoluciona sin bilirrubinuria.

La hiperbilirrubinemia existe en los procesos hepáticos (cirrosis, hepatitis), en las infecciones (fiebre tifoidea, paludismo, neumonía, septicemias), en las claudicaciones hepáticas de diversos orígenes (tratamiento salvarsánico, lesiones cardíacas con descompensación, etc.) y en las anemias (perniciosa, hemolítica).

Reacción de Van den Bergh.—INTERPRETACIÓN DE LA REACCIÓN DIRECTA.—Aun cuando no pueda aceptarse de un modo absoluto, *la reacción directa inmediata, en general, se presenta en las*

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ictericias mecánicas y en las que existe alteración del parénquima hepático (enfermedades infecciosas graves, enfermedad de WEIL, sepsis, pulmonía, sífilis hepática, colangitis, atrofia hepática, ictericia catarral, intoxicación fosforada, intoxicación clorofórmica, etc.), y *la reacción directa retardada, en las ictericias de tipo hemolítico* (ictericia hemolítica, hemoglobinuria paroxística, paludismo, enfermedad de BIERMER, etc.).

Como reacciones difásicas podemos aceptar aquellas en las que, además de la alteración del parénquima, hay un proceso hemolítico. Presentan reacción inmediata y tardía.

INTERPRETACIÓN DE LA REACCIÓN INDIRECTA.—Su mayor importancia estriba en los casos de falta de ictericia clínicamente apreciable *(ictericia latente)*, en la que la reacción directa es casi siempre retardada, a no ser que las globulinas no estén disminuídas por la insuficiencia hepática.

Según LEPEHNE, se encuentra ictericia latente en los siguientes casos: *Enfermedades de las vías biliares y duodeno: a)* Acceso de colelitiasis y poco después de él. *b)* Colecistitis aguda y crónica. *c)* Colangitis. *d)* Ulcera duodenal, acaso por espasmo de los conductos biliares o por simultánea colangitis o colecistitis. De aquí se deduce la imposibilidad de diferenciar la colecistitis y la úlcera duodenal. *Enfermedades del parénquima hepático: a)* Ictericias mecánicas o hepáticas en sus comienzos (reacción directa más o menos retardada. *b)* Cirrosis atrófica (reacción directa retardada, en la mayoría de los casos). *c)* Acción lesiva del salvarsán. *d)* Estasis hepático (reacción directa inmediata en los casos graves). *e)* Metástasis tumorales hepáticas. Una prueba negativa no es óbice para este diagnóstico, puesto que la invasión por nódulos cancerosos puede coexistir con valores bajos de bilirrubina. *f)* Frecuentemente en la diabetes (¿alteración hepática?). *Enfermedades de la sangre: a)* Anemia hemolítica ligera y anemia perniciosa. *b)* Poliglobulia. *c)* Paludismo. *d)* Después de la administración terapéutica de fenilhidracina (en todos estos procesos se presenta la reacción directa siempre retardada). *Enfermedades infecciosas: a)* Neumonía crupal (reacción inmediata). *b)* Tifus abdominal. *c)* Escarlatina (por lo corriente reacción directa). *d)* Erisipela, etc. *e)* Hyperemesis gravidarum y en la eclampsia.

Cloruremia.—No se determina en rigor solamente el cloruro sódico, puesto que el cloruro está unido a otros cationes.

La cifra normal es de 5,7-5,8 por 1.000, pudiendo llegar hasta 6 y 6,10.

En la insuficiencia renal, la cloruremia no aumenta, sino que,

Instituto San Isidro de Madrid 2009

más bien, disminuye. Se ha relacionado la hipocloruremia con la acidosis, porque existía aquélla en casos de uremia y diabetes con acidosis, interpretándose como resultados del aumento de la urea y de la glucosa, respectivamente, con objeto de mantener constante la presión osmótica; sin que esta explicación parezca suficientemente satisfactoria.

Hay hipocloruremia en las enfermedades infecciosas, obstrucción intestinal, vómitos abundantes, evacuación de los derrames ascíticos, envenenamiento por el sublimado, acción de los diuréticos, etc.

La alimentación hipoclorurada apenas modifica la cloruremia.

La hipocloruremia puede conducir a síntomas graves (coma).

Parece evidente que la hipocloruremia obedece, frecuentemente, a pérdidas de cloro (vómitos, lavados de estómago en la obstrucción intestinal, etc.), y otras veces se debe a emigración desde la sangre hacia los tejidos (intoxicación por el sublimado).

La cifra de cloruremia puede descender hasta 3 por 1.000.

En la insuficiencia renal no se observan tan bajos valores y puede depender, en muchas ocasiones, de los vómitos.

No es de la misma naturaleza la hipocloruremia por pérdida de cloro que por pérdida de cloruro sódico. Cuando hay diuresis abundante o se producen profusas evacuaciones de líquidos, el organismo se priva de sal; pero cuando se originan vómitos repetidos o se practican reiterados lavados de estómago, el organismo pierde cloro en forma de ácido clorhídrico, retiene valencias alcalinas y surge la alcalosis.

En la insuficiencia renal no se verifica la neutralización de los ácidos por el amoníaco en la debida proporción y le sustituye el álcali fijo, que se pierde por la orina de este modo y se produce acidosis por pérdida de valencias alcalinas; esto aparte de la retención de ácidos y de su formación en exceso que, probablemente, contribuyen a la acidosis renal.

Algunas veces coincide la hipocloruremia con aumento de urea y nitrógeno residual, pero no siempre.

La hipocloruremia no es sinónimo de uremia.

La baja tensión de cloruros en la sangre puede abocar a un cuadro comatoso grave, independiente del coma urémico.

Los productos de putrefacción intestinal en la sangre.— Normalmente estos productos, que proceden de las albúminas y, en menor proporción, de los hidratos de carbono, se presentan en la sangre en muy pequeñas cantidades. Aumentan en la insuficiencia renal.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Las sustancias aromáticas significan productos tóxicos que son neutralizados por la pared intestinal, la sangre, el hígado y los riñones, en colaboración con las glándulas de secreción interna, y tendrían gran significación en la patogenia de la uremia (BECHER). Están representados por el índican, fenol, cresol, oxiácidos aromáticos, etcétera.

En el intestino, como resultado de la fermentación albuminosa, se forma normalmente el indol a expensas del triptófano, del mismo modo que el cresol, el fenol y parte de los oxiácidos aromáticos. Anormalmente se origina en los focos de gangrena. En el hígado, el indol se transforma en indoxil, y por conjugación con el azufre y el ácido glucurónico, en índican.

Podemos practicar la reacción xantoproteica y la del índican. La primera nos acusa, en conjunto, los productos aromáticos de la putrefacción intestinal derivados de la tiroxina (sobre todo el fenol y derivados); derivados del triptófano (índican, ácido indolacético, etcétera), así como la tiroxina y el triptófano mismo.

Estos productos aumentan en la sangre en la insuficiencia renal cuando el canalículo está afectado; por esto, en la nefritis aguda, aun habiendo elevación de urea y ácido úrico, los aromáticos no aumentan sino en pequeñas cantidades, de no surgir anuria o acentuada oliguria.

INTERPRETACIÓN DE LA INDOXILEMIA.—Suelen ir paralelas la hiperindoxilemia y la reacción de BECHER. Por esto rara vez hay aumento del índican hemático en la nefritis aguda no habiendo oliguria intensa o anuria. No se observa hiperindoxilemia en la insuficiencia cardíaca, nefrosis, nefritis focal, esclerosis benigna e insuficiencia hepática, observándose en la insuficiencia de la esclerosis renal. También se presentan pequeños aumentos en el íleo y en las obstrucciones graves.

Hay que eliminar la causa de error que supone la ingestión de iodo en ciertas proporciones.

Normalmente, la cantidad es inferior a 1 miligramo por 1.000. En la insuficiencia renal, los valores son superiores a 1 miligramo y llegan a 30 y aún más.

INTERPRETACIÓN DE LA REACCIÓN XANTOPROTEICA. — La prueba cualitativa, cuando da una coloración amarillenta poco perceptible, se considera como *negativa,* y cuando es evidentemente amarilla, como *positiva* (uremia manifiesta).

Cuantitativamente, los valores obtenidos con el colorímetro de AUTENRIEHT, desde 85° a 75°, son normales; de 60° a 50°, signi-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

fican *insuficiencia renal ligera,* y los menores de 50°, *insuficiencia grave.* Entre 10° y 0°, está la zona de la uremia genuina. En la escala moderna, la cifra es normal hasta 25°, y es mayor la insuficiencia cuanto mayor es el valor de los grados.

BECHER establece los siguientes principios: 1.° Una reacción de valor ligeramente elevado, acompañada de altas cifras de urea y ácido úrico, indica insuficiencia renal, tratándose de la nefritis aguda. 2.° En la esclerosis puede observarse, prematuramente, una intensificación de la reacción xantoproteica, cuando todavía las cifras de urea y ácido úrico son normales, y asimismo, puede darse el caso contrario; sin embargo, esta contraposición de resultados en el riñón escleroso de comienzo, no es tan ostensible como en la nefritis aguda, en la que pueden observarse valores de urea de 2 y 3 por 100, con resultados, de la reacción xantoproteica, simplemente positivos, lo que no se observa jamás en la esclerosis renal cuando pasa del segundo al tercer estado. 3.° Los casos de hipertrofia prostática con valor xantoproteico elevado, son de peor pronóstico que los que ostentan aumento de urea y ácido úrico. 4.° La reacción positiva en la tuberculosis renal, indica lesiones en ambos riñones y contraindica la operación.

La reacción xantoproteica indica que los canalículos están afectados

LA REACCIÓN XANTOPROTEICA EN LOS PROCESOS NO RENALES. Puede dar la reacción, la sangre de los sujetos sometidos a medicación salicílica y de los intoxicados con ácido fénico. También la dan la de los enfermos con ictericia de mediana o gran intensidad; cirróticos con función hepática muy afectada, y la de los que padecen coma hepático; observándose, asimismo, en otras enfermedades como la endocarditis lenta, le neumonía grave, la anemia perniciosa y el íleo.

DATOS CITOLOGICOS

Los glóbulos rojos y la hemoglobina.—*La cifra de glóbulos rojos.*—Se consideran como normales las siguientes cifras:

Hombre	5.000.000 por mm.³
Mujer.	4.500.000 »

En Madrid la cifra es, en realidad, más elevada, por razones de altitud, que obliga a una poliglobulia compensadora (5.250.000 a 5.500.000, según las observaciones de PITTALUGA).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La cifra del recién nacido es también más elevada (alrededor de seis millones), desciende en el curso de la segunda semana (cinco millones), y de uno a ocho años se mantiene próxima a cuatro millones. A partir de esta edad, alcanza la cifra normal del adulto. En la ancianidad se observan cifras algo inferiores a cinco millones.

Aumento de la cifra de glóbulos rojos.—Se denomina corrientemente *hiperglobulia* y también *poliglobulia* y *policitemia.*

De un modo fisiológico se verifica el fenómeno en las ascensiones a grandes alturas (para acrecentar la superficie respiratoria de los glóbulos, en compensación de la menor tensión del oxígeno). En estos casos puede aumentar en dos o tres millones la cifra normal.

Ciertas intoxicaciones producen también hiperglobulia (arsénico y óxido de carbono).

Las grandes eliminaciones acuosas (diarrea, poliuria, sudor) determinan hiperglobulia de un modo transitorio, constituyendo la *hiperglobulia relativa,* que depende exclusivamente del aumento de la concentración plasmática. La *hiperglobulia absoluta* está ligada a una mayor producción de glóbulos rojos o a penuria de los fenómenos que presiden su destrucción.

Existen hiperglobulias permanentes acompañadas de cianosis. Los glóbulos rojos alcanzan en estos estados cifras de 8, 10 y 14 millones por mm^3. Puede citarse a este respecto la enfermedad de VAQUEZ (cianosis congénita o eritema) que, como características hemáticas, presenta hiperglobulia, hipercromemia y leucocitosis.

Disminución de la cifra de glóbulos rojos.—Constituye la *hipoglobulia* u *oligocitemia.*

Son enfermedades hipoglobulizantes el cáncer, el paludismo, el reumatismo agudo, la tuberculosis, la sífilis, la anquilostomiasis, el kala-azar, la nefritis crónica, la intoxicación saturnina, etc. Las hemorragias determinan hipoglobulias de gran intensidad, aun tratándose de hemorragias ocultas, lo que tiene una gran importancia para en todo síndrome hipoglobúlico investigar la posibilidad de estas pequeñas pérdidas sanguíneas. Las hemorroides y la úlcera gástrica determinan, en ocasiones, hipoglobulias hasta de 400.000 glóbulos rojos por mm^3 (caso de GRAWITZ).

HAYEM clasifica así las hipoglobulias:

Primer grado: Hipoglobulia ligera.	4.500.000 a 3.500.000
Segundo grado: Idem de intensidad media . .	3.500.000 a 2.500.000
Tercer grado: Idem intensa.	2.500.000 a 800.000
Cuarto grado: Idem extrema.	por debajo de 800.000

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se citan casos de cifras menores (el citado de GRAWITZ y el de QUINCKE, con 143.000).

Corrientemente los valores menores de glóbulos rojos se observan en la anemia perniciosa progresiva (caso de QUINCKE). PITTALUGA cita un caso con 720.000.

La determinación del número de hematíes tiene también aplicación para instituir la transfusión en casos de hemorragia. Así, cuando la cifra del recuento eritrocítico acuse valores inferiores a cuatro millones en las tres o cuatro primeras horas, debe practicarse la transfusión inmediatamente.

De todos modos, para juzgar de un estado anémico, no basta este dato, sino que hay que completarle con la hemoglobinometría para el cálculo del llamado *valor globular*.

La hemoglobina.—Existe en la proporción de 13 a 14 gramos por 100 de sangre en el hombre, y de 12 a 13 en la mujer, sin que estos valores difieran ostensiblemente en las distintas edades.

El incremento hemoglobínico es privativo de las hiperglobulias por cianosis. La disminución *(oligocromemia)* suele marchar paralela con la hiperglobulia, pero no siempre; de aquí la indudable importancia de determinar la relación entre las cifras de hematíes y de hemoglobina o valor globular, que después trataremos.

He aquí los cinco grados de oligocromemia admitidos por HENOCQUE:

Primer grado: Oligocromemia ligera	14	a	11	por 100.
Segundo grado: Idem confirmada	10,5	a	9	»
Tercer grado: Idem intensa	8,5	a	7	»
Cuarto grado: Idem grave	6,5	a	4,5	»
Quinto grado: Idem extrema	4	a	3	»

Al clínico le interesa saber que la proporción de hemoglobina se expresa de dos modos: la cifra por 100, es decir, el peso por 100 de sangre, y por medio de grados de una escala en que 100 corresponde a la concentración normal. Ejemplo: la sangre cuya cantidad de hemoglobina está expresada por 50°, tendrá 7 gramos por 100. De ambos modos puede expresarse, pero es preferible en tanto por ciento, porque evita un cálculo en la determinación del valor globular.

Valor globular.—Está constituído por el cociente de dividir la hemoglobina (teniendo en cuenta que la cifra normal se expresa con 100) por el número de hematíes (la cifra normal se expresa igualmente con 100). Ejemplos: 1.° Cifra de hemoglobina = 14...

Instituto San Isidro de Madrid 2009

por 100, o sea 100. Cifra de hematíes = 5.000.000 por mm³, o sea 100.

$$\text{Valor globular} = \frac{100}{100} = 1.$$

El valor globular normal es, pues, igual o muy próximo a la *unidad*. 2.º Cifra de hemoglobina = 10,5 por 100, o sea 75º. Cifra de hematíes = 4.500.000, o sea 90º.

$$\text{Valor globular} = \frac{75}{90} = 0{,}83.$$

También puede obtenerse dividiendo la cifra de hemoglobina hallada entre la normal, haciendo lo mismo con los glóbulos rojos y partiendo un cociente por otro.

$$\text{Valor globular} = \frac{\frac{14}{14} = 1}{\frac{5.000.000}{5.000.000} = 1} = 1$$

$$\text{Valor globular} = \frac{\frac{10{,}5}{14} = 0{,}75}{\frac{4.500.000}{5.000.000} = 0{,}90,} = 0{,}83$$

cuyos cálculos corresponden a los ejemplos anteriormente citados.

Como se ve, el valor globular no expresa la cantidad de hemoglobina del glóbulo rojo (1), sino un cociente hemoglobinocitológico que nos presta el mismo servicio, pues nos da la cantidad relativa con respecto a la normal.

La determinación de este factor hemodiagnóstico tiene positivo interés. Las anemias de *tipo clorótico* constituyen las de menor valor globular (0,37, 0,40, 0,66). Las de *tipo pernicioso*, con profundas modificaciones en el proceso de formación del tejido mieloide (la disminución de células hemoglobínicas no guarda paralelismo con la disminución de hemoglobina), ostentan las más altas cifras (1,6, 1,8).

---

(1) Un glóbulo rojo contiene 20×10^{-12} grs. de hemoglobina, o sea 0,000000000026 gramos. (Jac y Jon.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Se observan valores intermedios en las anemias sintomáticas (tuberculosis, nefritis, etc.).

Anormalidades de los glóbulos rojos.—*Alteraciones del tamaño.*—A la diferencia muy ostensible de tamaño de los hematíes entre sí, se denomina *anisocitosis.* Los hematíes de tamaño normal son los *normocitos;* los que exceden de las dimensiones ordinarias, *macrocitos,* y *microcitos* los que son más pequeños que los normales. Las dos últimas clases son formas regenerativas que aparecen en las anemias, especialmente en la perniciosa.

Alteraciones de la forma.—En las anemias de consideración, los glóbulos rojos presentan formas anormales (en raqueta, alargados, en forma de pera, etc.), cuyas alteraciones constituyen la *poiquilocitosis.*

Alteraciones de las apetencias colorantes.—Al aumento de intensidad de coloración de los hematíes apreciable en el frote sin colorear y, además, por su avidez más ostensible para los colorantes ácidos se denomina *hipercromía,* e *hipocromía* al fenómeno opuesto.

La apetencia de los hematíes para los colores de carácter básico *(basofilia),* suele aparecer en las anemias (coloración azulada de los hematíes); también, y como signo de regeneración globular, se observa a veces la *policromatofilia,* que consiste en apetencia simultánea para los colores ácidos y básicos (coloración azulada entre verde y violado), bien en toda la extensión del hematíe (total) o en ciertas zonas (parcial).

Hematíes nucleados.—Son células jóvenes que normalmente se encuentran en los órganos hematopoyéticos; su paso a la sangre es signo patológico. Los hematíes nucleados pueden aparecer en la sangre de los sujetos víctimas de copiosas hemorragias y en las anemias. Constituyen un síntoma de renovación sanguínea y actividad medular.

Los hematíes nucleados, con arreglo al tamaño, se denominan *normoblastos, microblastos* y *megaloblastos.* Esta distinción del tamaño tendría también virtud diagnóstica; los normoblastos serían expresión de actividad regenerativa y los megaloblastos de franca claudicación de la eritropoyesis (anemia perniciosa).

Proceden igualmente del núcleo hemático y representan restos de él, los llamados anillos de CABOT y cuerpos de JOLLY, y son signos de proceso regenerativo e incluso de desfallecimiento hemopoyético cuando aparecen en hematíes de gran talla.

Hematíes punteados y granulosos.—Los primeros (hematíes con granulaciones basófilas de GRAWITZ y SABRAZÈS), revelables por

Instituto San Isidro de Madrid 2009

la coloración de los frotes con azul boratado, aparecen en las anemias graves y en algunas intoxicaciones, especialmente en la intoxicación por el plomo.

Los hematíes granulosos, de CHAUFFARD y FIESSINGER, que se investigan coloreando con el reactivo de PAPPENHEIN, significan lo mismo que los eritrocitos policromatófilos; esto es, un proceso de renovación sanguínea (anemias, ictericia hemolítica).

En los sujetos sanos se encuentran en proporción hasta del 2 por 100. Por encima de esta cifra, no tratándose de recién nacidos, en quienes se pueden encontrar normalmente en una proporción incluso de un 5 por 100, es signo patológico.

Resistencia globular.—El grado de la resistencia de los glóbulos rojos para las soluciones hipotónicas de cloruro de sodio, representa un diagnóstico de interés.

La resistencia globular está disminuída y es signo fundamental, en las ictericias hemolíticas. También son hiporresistentes los hematíes en la fiebre biliosa hemoglobinúrica. Está aumentada la resistencia globular en ciertas anemias y algunas ictericias hepáticas. (Véase capítulo II.)

Los leucocitos.—La cifra normal del adulto sano oscila entre 6.000 y 7.500 por milímetro cúbico; es decir, aproximadamente, un leucocito por cada 700 hematíes.

Las variaciones de estas cifras, dentro de la normalidad, las encontramos durante la *digestión* (1) y en el *embarazo*. En ambos casos existe un aumento moderado.

Este incremento leucocítico durante el aporte de sustancias alimenticias a la circulación, puede traducirse en cifras de 8.000, 9.000, 12.000 leucocitos y aún más, y parece estar ligado, más que a dichas sustancias acarreadas por el quimo, de las que se han señalado principalmente los albuminoides (ZANG, BRODIN y SAINT-GIRONS, RIDRED y LASSABLIÈRE, etc.), a la secreción gástrica, sobre todo la secreción clorhídrica (PAGNIEZ y PLICHEZ).

Es, por tanto, de primordial interés recoger la sangre fuera de los períodos digestivos. Y esto es tanto más importante cuanto que no solamente se afecta la cifra total de leucocitos, sino la fórmula leucocítica (2). Es buena práctica hacer las extracciones en ayunas y en las primeras horas de la mañana.

---

(1) Polinucleosis digestiva.

(2) Citemos a este respecto la crisis hemoclásica, caracterizada por leucopenia, inversión de la fórmula leucocítica (predominio de mononucleares y linfocitos), disminución de la tensión arterial y del índice refractométrico del suero y acentuación de la coagulabilidad

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Otro dato muy interesante para interpretar la leucocitosis es la edad del enfermo. Los niños acusan cifras mayores que las expresadas, dentro de la más perfecta normalidad.

EDAD DEL NIÑO	Cifra de leucocitos por mm.
Recién nacidos.	15.000 a 20.000
Un día	9.000 a 10.000
Ocho meses.	14.000 a 20.000
Cinco años	9.000 a 10.000
A partir de cinco años.	5.000 a 7.000

AUMENTO DEL NÚMERO DE LEUCOCITOS.—Existe *leucocitosis* cuando la cuenta de leucocitos acusa cifras por encima de 8.000 y se denomina *moderada* desde esta cifra hasta 20.000, y *acentuada* a partir de esta cantidad. Los valores vecinos a 50.000 y superiores (100.000, 300.000, 500.000), son privativos de los estados *leucémicos*, que se caracterizan, como es sabido, por alteraciones hondas y de pronóstico grave de los órganos de la hematopoyesis, por oposición a los trastornos transitorios y poco intensos de las hiperleucocitosis simples. Lo que da fisonomía a las leucemias, no es simplemente la cifra de leucocitos, aun cuando, sobre todo por lo que atañe a uno de sus variedades (mieloide), las cifras elevadas constituyen una de sus más elocuentes características, pues puede haber leucocitosis simples de más de 50.000 leucocitos, y leucemias que no rebasen esta cifra.

Lo corriente, sin embargo, es que en las leucocitosis simples se obtengan valores inferiores a 500.000, y en las leucemias, superiores.

La leucocitosis acompaña a la mayor parte de las infecciones agudas (erisipela, tuberculosis, neumonía, viruela, tifus exantemático, infección puerperal, etc.). Es más breve citar las excepciones:

---

sanguínea. Estas manifestaciones hemáticas, originadas por el ingreso en la corriente circulatoria de sustancias extrañas, en cierto modo, y que constituyen fenómenos objetivos de todo choque anafiláctico, aparecen, entre otros estados, en la urticaria y el asma (WIDAL, ABRAMI y BRISAUD), y han servido para idear una prueba de la insuficiencia hepática a WIDAL, ABRAMI y JANCOVESCO, fundándose en la aparición de dichas crisis a continuación de la ingestión de albuminoides, cuando el hígado, por ser insuficiente y perdida su aptitud proteopéxica, no detiene los productos de desintegración proteica acarreados por la porta. Esta prueba funcional, estrechamente emparentada con fenómenos coloidales, y que se ha relacionado con la vagotonía (TINEL ha observado leucopenia en los vagotónicos, por compresión ocular), ha perdido valor diagnóstico por aparecer en sujetos normales y faltar, a veces, en los enfermos hepáticos, además de haberse observado a continuación de simple ingestión de agua (MOGENA).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

paludismo, melitococia y procesos ebertianos, que se acompañan de leucopenia.

Es muy interesante la leucocitosis de las supuraciones. En general, las colecciones purulentas determinan leucocitosis de consideración; las pleuresías, los abscesos hepáticos, las peritonitis supuradas, etcétera, originan leucocitosis de 20.000, 30.000 y 45.000. Para la cuestión del diagnóstico en relación con la indicación operatoria, el asunto ofrece excepcional interés. Los procesos apendiculares y las colecistitis, por ejemplo, necesitan constantemente el recuento leucocítico. En términos generales, las leucocitosis superiores a 15.000 obligan a intervenir.

Otro punto importante, a este respecto, es la leucocitosis del cáncer. Hace varios años que se ha señalado, y el hecho de acompañarse de polinucleosis obliga más a fijar la atención para el diagnóstico diferencial con los procesos supuratorios en patología interna. Parece ser que de este esquema hemático (leucocitosis y polinucleosis) se ha querido hacer una reacción específica del cáncer. Esto no es cierto, pero es indudable que aun en cánceres no infectados podemos obtener muy frecuentemente la fórmula de referencia.

Finalmente, y para la recta interpretación de las cuentas, precisa saber que la leucocitosis puede surgir por acción medicamentosa. Es de necesidad que el clínico recuerde que el incremento leucocítico puede originarse por las inyecciones de metales coloidales, vacunas, compuestos de nucleínas, etc., y aun por medicamentos administrados por vía digestiva, como las preparaciones iodadas, grasas, etcétera.

DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE LEUCOCITOS.—Se denomina *leucopenia,* y se considera como tal, cuando la cuenta acusa cifras inferiores a 6.000 por mm^3.

Se observa este fenómeno en el paludismo, kala-azar (sobre todo el indiano), fiebre tifoidea, fiebre de Malta, enfermedad de BANTI (probablemente por el poder leucocítico del bazo), rubeola (durante el período eruptivo, según RIEUX), sarampión, forma grave de la anemia perniciosa (aplástica) y también a continuación de los tratamientos por radio.

La leucopenia de la fiebre tifoidea se instala casi constantemente durante el segundo y tercer septenarios, acentuándose a partir del tercero. Por esto, la observación de leucocitosis durante los mencionados períodos del proceso ebertiano puede hacernos temer una complicación, sobre todo de perforación intestinal.

La leucopenia del paludismo se modifica durante la iniciación

Instituto San Isidro de Madrid 2009

del acceso, trocándose por hiperleucocitosis de cifras hasta cinco veces la normal.

LA FÓRMULA LEUCOCÍTICA.—Se determina, como es sabido, clasificando los leucocitos y estableciendo el tanto por ciento de cada variedad.

A los leucocitos de la serie granulosa, de núcleo polimorfo, se les denomina impropiamente polinucleares, de los que abundan los de granulaciones neutrófilas (granulocitos neutrófilos o polinucleares neutrófilos) y escasean los de granulaciones eosinófilas y basiófilas.

En la serie mononuclear hay que considerar los linfocitos propiamente dichos, los linfocitos leucocitoides de PAPPENHEIM y los monocitos. He aquí la proporción de cada uno de ellos en los sujetos normales:

Linfocitos propiamente dichos	25-30	por 100.
Idem leucocitoides de PAPPENHEIM	1	»
Monocitos.	2-5	»
Polinucleares neutrófilos.	58-65	»
Idem eosinófilos	0,5-4	»
Idem basiófilos	0,5-1	»

En términos generales, pueden establecerse dos grandes grupos de fórmula: con predominio de la serie mononuclear *(mononucleosis)* y con predominio de la serie granulosa *(polinucleosis)*. Dentro del último grupo señalaremos la fórmula con aumento de los granulocitos eosinófilos *(eosinofilia)*.

Se observa mononucleosis, con predominio de linfocitos, en los siguientes procesos: sarampión; tos ferina; parótidas; infecciones tífica, melitocócica, palúdica, variólica (con leucocitosis), tuberculosa y en los estados posteriores a las infecciones agudas. También se presenta este síntoma en la leucemia linfática y en el estado tímico-linfático que acompaña a los trastornos endocrinos. En la tuberculosis sería de buen pronóstico.

Aparece monocitosis en el tifus exantemático, endocarditis lenta, infecciones parasitarias (paludismo, etc.), angina monocítica, etc.

Presentan fórmulas con predominio de los polinucleares, la erisipela, el tifus exantemático y las enfermedades infecciosas en general (a excepción de las citadas de fórmula mononucleósica), las supuraciones, el cáncer ulcerado, los quistes hidatídicos supurados, los abscesos de hígado, la apendicitis, etc., y de un modo general, las infecciones a cocáceas.

Es de señalar el colapso granulocítico del síndrome descrito con el nombre de *agranulocitosis*.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

La reacción eosinofílica está ligada a la existencia de parásitos intestinales o de los tejidos (áscaris, tenias, oxiuros, anquilostomas, triquinas, quiste hidatídico, etc.). También se aprecia eosinofilia en las micosis, en la lepra, en el pénfigo y enfermedad de DUHRING y en el asma esencial. Se ha señalado igualmente en los estados vagotónicos en general.

Un dato importante para la interpretación de la eosinofilia es su desaparición durante las enfermedades infecciosas agudas y en el transcurso de las supuraciones. Su reaparición sería signo de declinación del proceso y, por tanto, de buen pronóstico.

SÍNDROMES LEUCOCÍTICOS.—Combinando la cifra de leucocitos por mm^3 con la fórmula, determinaremos la cantidad de cada variedad de leucocitos de un modo absoluto y podremos establecer un cierto número de síndromes muy interesante.

Puede existir una fórmula con predominio de mononucleares y, sin embargo, la cuenta de leucocitos arrojar una cifra inferior a la normal en grado que la cantidad absoluta de mononucleares sea normal o inferior. Existe entonces *mononucleosis relativa*. Si se acompaña de cifra total normal o superior, se trataría de mononucleosis absoluta; y si la fórmula es normal y las cifras por mm^3 superiores a la normal, existirá *mononucleosis absoluta* y no relativa. Otro tanto ocurrirá con la polinucleosis.

FORMAS ANORMALES DE LOS LEUCOCITOS.—Son especialmente abundantes en las leucemias, unas veces con predominio de la serie mieloide (mielocitos neutrófilos, eosinófilos y basiófilos) y otras de la *linfoide* (mononucleares medianos no granulosos).

Las células de RIEDER son originadas por una evolución atípica del hemocitoblasto y las células *irritativas* de TÜRK, formas patológicas de abolengo linfoide.

EL ESQUEMA DE ARNETH.—Los granulocitos neutrófilos, impropiamente denominados polinucleares, presentan en sus núcleos distinto número de lobulaciones. Unos granulocitos tienen el núcleo simplemente curvado (granulocitos de tipo A), y los más ostentan varias lobulaciones, separadas por manifiestas zonas de estrangulación nuclear. Así, pues, hay granulocitos bilobulados (tipo B), trilobulados (tipo C), tetralobulados (tipo D) y pentalobulados (tipo E). El tanto por ciento de cada uno de estos tipos se presenta con indudable constancia, no sólo en cada individuo, sino en todos los sujetos normales. Esto permite fijar un esquema fisiológico, por así decirlo, que con ligeras oscilaciones es el siguiente:

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Granulocitos unilobulados (tipo A)	Granulocitos bilobulados (tipo B)	Granulocitos trilobulados (tipo C)	Granulocitos tetralobulados (tipo D)	Granulocitos pentalobulados (tipo E)
5 %	35 %	41 %	17 %	2 %

Cuando aumentan los granulocitos de los dos primeros tipos (A y B) a expensas de los restantes, se dice que el esquema de ARNETH está *desviado hacia la izquierda,* y cuando el aumento corre a cargo de los dos últimos (D y E), que está *desviado hacia la derecha.* Los granulocitos del tipo C se significan inconstantemente en uno u otro sentido. La expresión numérica de estos hechos en una sola cifra se hace sumando el número de núcleos de todo el esquema. Así, en el caso de un esquema normal, tendremos:

Granulocitos	Número de granulocitos por 100	Número de núcleos del granulocito	Número total de núcleos
Tipo A.	5	1	5
Tipo B.	35	2	70
Tipo C.	41	3	123
Tipo D.	17	4	68
Tipo E.	2	5	10
Número de núcleos del esquema.....			276

Por consiguiente, si el esquema está desviado hacia la izquierda, como disminuyen los granulocitos de mayor número de núcleos, la suma total de éstos será menor que 276, y al contrario en las desviaciones hacia la derecha.

Según ARNETH, los granulocitos (polinucleares) de núcleo con número de lobulaciones más elevado, son formas de mayor madurez; por consiguiente, dichos elementos, más aptos para la defensa, al ser destruídos por la agresión infecciosa, dan ocasión al incremento de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

los granulocitos jóvenes; es decir, a las formas con menor número de lobulaciones. De este modo el pronóstico será tanto más sombrío cuanto el esquema esté más desviado hacia la izquierda.

El esquema de ARNETH tiene, por tanto, *significación pronóstica*. Este dato debe interpretarse como todos los aportados por el laboratorio y por la clínica. En la tuberculosis se ve frecuentemente el marcado paralelismo entre las dextrodesviaciones y el mejoramiento del paciente, pero no siempre. El mismo paralelismo ha sido evidenciado en la gripe por LANDETE y MAYORAL; pero estos mismos autores han comprobado el fracaso absoluto de esta determinación hemodiagnóstica en los procesos puógenos, donde el esquema se muestra dextrodesviado siempre, aun en casos seguidos de muerte; en la fiebre de Malta, paludismo y tifoidea, procesos con sinistrodesviación, aun en pacientes que sobreviven a la infección, y en las neoplasias en período de honda destrucción, cuyos esquemas se muestran desviados a la derecha.

Hechas estas salvedades, el valor pronóstico del esquema de ARNETH queda limitado a la *tuberculosis*, sin que sea lícito pretender, como dijimos, que tenga un valor absoluto.

El valor *diagnóstico es limitado*. Es verdad que casi siempre está desviado hacia la izquierda en los procesos tuberculosos; pero además de no ser infrecuente lo contrario, las formas que a este respecto ofrecen mayor interés son las poco definidas, parcas en síntomas clínicos, y éstas, precisamente, son las más fácilmente confundibles con la melitococia, que actúa sobre el esquema de ARNETH del mismo modo que la infección fímica.

En resumen: la fórmula de ARNETH, armonizándola con los datos clínicos y algunos de laboratorio (seroaglutinaciones, etc.), puede proporcionar un dato complementario como tantos otros signos del examen clínico usual.

Según T. H. y J. STEPHANI, la mayoría de los tuberculosos que tienen un funesto desenlace presentan fórmulas sinistrodesviadas, sin que se pueda establecer el caso inverso, puesto que en muchos enfermos que llegan a curarse se observan también desviaciones en el mismo sentido.

EL SÍNTOMA DE VÉLEZ.—En estado normal, el número de polinucleares de tres núcleos (41-43 por 100) es mayor que el de dos núcleos (34-35 por 100).

Esta relación (II < III) se invierte de un modo constante en la infección tuberculosa activa. Sólo en el cáncer y en la lepra (PLA, CRATOCÓS, COMAS y SABATÉ) se da el mismo fenómeno.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

HEMOGRAMA DE SCHILLING.—Está integrado por la siguiente fórmula:

Linfocitos		21-25
Monocitos (grandes mononucleares y formas de transición)		4-8
Granulocitos unilobulados	Jóvenes (metamielocitos)	0-1
	Caducos, con núcleo en cayado	3-5
Idem polilobulados	Neutrófilos	58-66
	Eosinófilos	2-4
	Basiófilos	0-1
Mielocitos		0

Admite, pues, SCHILLING, dos clases de granulocitos unilobulados de opuesta significación: los primeros (jóvenes) de naturaleza regenerativa; los segundos (caducos) de naturaleza degenerativa. Este dato, en unión de la cifra total de leucocitos y del predominio de algunas de sus especies, sirve al autor para establecer un cierto número de hemogramas de importante significación clínica.

Se consideran de pronóstico grave aquellos hemogramas que con una leucocitosis variable, acusan formas jóvenes y mielocitos y desaparición de eosinófilos, y serán de tanto peor pronóstico cuanto más exageradas sean las proporciones de formas jóvenes y de mielocitos.

Son hemogramas de pronóstico no desfavorable, aquellos que aun cuando con presencia de formas jóvenes en cierta proporción y existiendo leucocitosis alta o de mediana intensidad, presentan eosinófilos—aunque estén disminuídos—y faltan los mielocitos.

Hay un esquema, caracterizado por ligera leucocitosis, pequeño aumento de formas jóvenes y existencia de eosinófilos, que sería de buen pronóstico en los procesos infectivos agudos, y de mal augurio en los crónicos.

Plaquetas.—Normalmente su proporción es de 200.000 a 300.000 por mm^3. Disminuyen en las anemias graves, diátesis hemorrágicas y leucopenia, y aumentan en la clorosis, leucocitosis y leucemias.

Reacción de Fahraeus.—Su práctica consiste en la apreciación de la velocidad de sedimentación de los hematíes de una toma de sangre hecha incoagulable por adición de citrato sódico. (Véanse en la página 478 los métodos de LIZENMEIER y WESTERGREN.)

Instituto San Isidro de Madrid 2009

He aquí, en términos generales, la velocidad de sedimentación de la sangre normal y patológica, según LIZENMEIER:

Sangre normal del cordón umbilical	1.500	minutos.
Sífilis congénita	10 a 60	»
Sangre de hombre	600	»
Sangre de mujer	200 a 350	»
Embarazo	55	»
Inflamaciones agudas y crónicas con procesos exudativos. Menos de	35	»

Las cifras normales empleando el método de WESTERGREN, son: 3-8 milímetros en la mujer y 2-6 en el hombre.

La velocidad de sedimentación está aumentada en todos aquellos procesos caracterizados por actividad celular (cáncer, supuraciones, tuberculosis, etc.).

La reacción de FAHRAEUS es, por tanto, un dato diagnóstico importante para sumarle al acervo de los síntomas clínicos.

REACCIONES DE AGLUTINACION

Infecciones tíficas.—En las infecciones tíficas, una aglutinación positiva al 1 por 50 y, sobre todo, al 1 por 100 en un enfermo que no haya padecido fiebre tifoidea ni sus similares, ni haya sido vacunado con vacuna T. A. B., es una prueba de certeza.

Es indispensable, para que la aglutinación tenga valor en el caso de ser negativa, que hayan transcurrido seis a ocho días desde las primeras manifestaciones febriles.

Aparecen las aglutininas hacia el quinto o sexto días del proceso tifoídico y se incrementan durante la segunda y tercera semanas. A veces, no se evidencian hasta el noveno, décimo o undécimo días; su acmé se aprecia hacia el décimooctavo o vigésimo días.

Con los procesos producidos por el B. de EBERTH y el paratífico B., tiene valor la aglutinación a la dilución de 1/50. En las infecciones originadas por el paratífico A., en cuya enfermedad se logran pruebas positivas, en general, sólo con diluciones más concentradas, puede tener significación la aglutinación positiva al 1/20. En ocasiones, el suero de los enfermos de dicha infección, no aglutina las razas de laboratorio ni el mismo germen aislado del paciente.

El EBERTH y el paratífico B., proporcionan aglutinaciones po-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

sitivas con diluciones de cierta cuantía (1/300, 1/500, 1/1.000 y hasta 1/10.000).

Cuando el sujeto ha sido vacunado, las aglutininas pueden ser debidas a la vacunación y acrecentadas por una infección cualquiera ajena al grupo tífico, observándose, a veces, valores altos de aglutinación (superiores a 1/100). En estos casos no se dará como positivo el resultado sin obtener valores de cierta intensidad. Es también conveniente practicar la aglutinación cada tres o cuatro días, con objeto de describir el incremento de las aglutininas. También es muy útil, en estos casos, el hemocultivo.

La vacunación produce el máximo de aglutininas a los dieciocho o veinte días de haberla practicado; después desciende el poder aglutinante del suero, pero se puede demostrar durante varios años, siendo más elevada su proporción en el curso del primer año. Por esto, cuando han transcurrido más de ocho o nueve meses de las inyecciones vacunantes, se puede dar valor a las reacciones aglutinantes que se operen con ciertos títulos (1/200-1/300, por lo que se refiere al B. de EBERTH y al paratífico B., y 1/100 por lo que atañe al paratífico A.).

El diagnóstico de las gastroenteritis de tipo alimenticio tiene menos interés, desde el punto de vista del diagnóstico por aglutinación, a causa de la menor proporción de aglutininas que se origina, ya que los gérmenes no invaden la sangre y, además, por la duración más corta de los procesos. En España tiene interés el b. AERTRYKE y el enterítides de GÄRNERT.

De las salvedades expresadas, la referente a los vacunados con la T. A. B. no tiene muchos defensores. Se debe, a pesar de todo, tener en cuenta la posibilidad de referencia, si bien aun en los enfermos recientemente vacunados, las aglutininas no se hacen patentes a grados considerables de dilución.

Es una buena práctica, como se desprende de lo dicho, contar con esta contingencia y realizar la sueroaglutinación en los vacunados a mayores grados de dilución, recurriendo al hemocultivo como óptima solución (1).

---

(1) En estas infecciones, como en otras, especialmente en la fiebre de Malta, puede observarse el curioso fenómeno de que se efectúe la aglutinación a concentraciones débiles de suero y no se opere a mayores concentraciones (aglutinación paradójica). Se debería a la existencia de los aglutinoides que se fijan sobre los microbios e impiden la acción de las aglutininas. En los casos de aglutinaciones negativas a las diluciones usuales (1 por 50 y 1 por 100), y sobre todo cuando la clínica no esté en armonía con la negatividad de la prueba, se deberá repetir la sueroaglutinación a mayor grado de dilución (1 por 500 ó 1 por 1.000), a cuya concentración no actúan los aglutinoides. (Véase en el capítulo II el *fenómeno de zona*).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Brucelosis. — Surgen las aglutininas hacia el sexto o séptimo días, pero pueden retardarse en su aparición y aun estar ausentes. Se pueden alcanzar títulos de 1/500 y 1/2.000, y por excepción mayores. Al 1/50 puede tener ya significación; pero se debe considerar como cifra límite inferior la de 1/100 para adquirir certeza en el diagnóstico.

Hay que interpretar con cautela los resultados de la aglutinación con el micrococo melitensis y con el abortus de BANG. Diferenciarlos por aglutinación es, ciertamente, imposible. Aun el criterio de inclinarse a sentar el diagnóstico de infección por abortus cuando la aglutinación es más intensa con este germen que con el melitensis, se expone a errores, puesto que el melitensis cultivado se transforma con facilidad en la forma rugosa, haciéndose, por tanto, menos susceptible de ser aglutinado por el abortus. Pueden, además, darse resultados inespecíficos cuando se opera con bajas diluciones. Finalmente, un resultado positivo, aun a ciertos títulos, no siempre es concluyente. LENTZE, ha citado, a este respecto, unas experiencias muy interesantes para el abortus *(Zent. f. Bakt.* Vol. CXXVII, 1933) Se investigaron las aglutininas en la sangre de 130 individuos participantes en las maniobras inherentes a un curso seguido en una Escuela de Industria Lechera, encontrando positiva la prueba en el 6 por 100 de dichos sujetos, con títulos del 1/120 al 1/960. De 90 individuos estudiados, 20 tuvieron reacción positiva por fijación del complemento (22 por 100). En ninguno de estos casos había dato alguno que permitiera admitir una enfermedad de BANG manifiesta. Los casos con reacción positiva (aglutinación) habían tenido contacto con material infectante doce semanas antes, y los que habían mostrado reacción positiva de fijación de complemento, el último contacto con animales afectos de abortus había tenido lugar de dos a seis años antes. Todo esto demuestra la cautela con que hay que interpretar las pruebas serológicas de este tipo, pues, además, se han citado casos de infecciones benignas que pasan inadvertidas, y que una vez curadas y transcurrido cierto tiempo, pueden dar lugar a interpretaciones erróneas, por despertarse la formación de aglutininas con motivo de una infección ajena a estos procesos.

En los vacunados con vacuna melitocócica, la aglutinación del micrococo melitense sólo persiste durante tres o cuatro meses y siempre a bajos grados de dilución. La reactivación del poder aglutinante de las vacunas, con motivo de infecciones ajenas a la melitococia, es una posibilidad no admitida por todos los observadores.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Disentería.—En los disentéricos es positiva la aglutinación hacia el sexto o séptimo días de enfermedad, teniendo valor un resultado positivo al 1 por 50 con el tipo SHIGA. El tipo FLEXNER exige mayores grados de dilución para sacar conclusiones (1/100), porque a concentraciones fuertes este germen puede ser aglutinado por el suero normal.

Reacción aglutinante con el bacilo Coli.—No tiene valor ni es de recomendar su práctica, porque el colibacilo engendra con dificultad aglutininas en los enfermos, requiriéndose, incluso en procesos septicémicos, grandes concentraciones de suero para obtener aglutinación positiva, aun operando con el germen aislado del mismo paciente, siendo a veces negativa la prueba. Además, hay un número extraordinariamente elevado de tipos de colibacilos, y esta diversidad no es armonizable con un diagnóstico de garantía.

Sueroaglutinación del proteus$_{19}$ para el diagnóstico del tifus exantemático.—Como se expresó en otro lugar (Inmunodiagnóstico), la reacción propuesta por WEIL y FÉLIX es de gran utilidad a pesar de no basarse en un fenómeno inmunológico específico.

Las aglutinaciones sólo tienen valor a partir de diluciones al 1 por 100.

Es factible obtener aglutinaciones positivas del cuarto al octavo día de manifestaciones morbosas. A los diez o doce días se obtiene el máximo de poder aglutinante.

Esta reacción, según ha observado TAPIA, se ha mostrado menos constante en las últimas investigaciones por causas totalmente desconocidas.

EXAMEN BACTERIOLOGICO

Hemocultivos.—La tifoidea, la fiebre de Malta, las septicemias estreptocócica, gonocócica, etc., se diagnostican por el hemocultivo de un modo concluyente. En páginas anteriores se expone la técnica de recogida de la sangre. En este lugar sólo resta recordar al práctico que conviene, para obtener resultados más constantes, hacer la toma de sangre en el momento de la máxima elevación térmica.

¿Cuándo está indicado el hemocultivo? De un modo general, en los primeros días de un proceso febril poco definido clínicamente. Cuando han transcurrido seis a ocho días, y si el cuadro clínico induce a pensar en procesos eberthianos o melitocócicos, la aglutinación y la reacción de la melitina pueden aclarar el diagnóstico sin

Instituto San Isidro de Madrid 2009

necesidad del hemocultivo. También está indicado cuando son negativas las seroaglutinaciones para descubrir una infección eberthiana o melitocócica que no produzca aglutininas suficientes o que no se comporten debidamente frente a los gérmenes con que se opere, y al mismo tiempo obtener la resolución del problema porque se trate de otra clase de septicemias. Como en muchas investigaciones de este género, un hemocultivo negativo no excluye diagnóstico alguno, y el clínico insistirá en practicarle.

REACCIONES DE FIJACION DEL COMPLEMENTO DE FLOCULACION Y OPACIFICACION

Reacción de Wassermann y sus complementarias.—Bien ejecutadas las reacciones serológicas de la sífilis, constituyen una eficaz orientación clínica.

La reacción de WASSERMANN es positiva pasados veinticinco a treinta días de la lesión inicial, con una gran constancia (95-99 por 100), sin que sea infrecuente el observarla también positiva algunos días antes.

En el período secundario, es positiva casi en el 100 por 100 de los casos, y asimismo es casi siempre positiva en la sífilis hereditaria, sobre todo pasado el primer año, existiendo signos clínicos, y en la parálisis general.

En la tabes ostenta menos constancia que en la parálisis general (60-75 por 100).

Se citan como procesos en que es positiva la reacción de WASSERMANN, aun con ausencia de toda impregnación sifilítica, la escarlatina, la neumonía, la fiebre recurrente, el lupus eritematoso agudo, la rabia, el paludismo, el pian, la lepra, la pelagra, la tripanosomiasis, el alcoholismo y algunas ictericias.

Según C. SIMÓN, los palúdicos y los ictéricos que dan reacción positiva, son también sifilíticos.

Todos estos procesos son difícilmente causa de confusión en su mayor parte; algunos de ellos, además, no se padecen en nuestros climas.

Los perfeccionamientos de la técnica contribuyen a resolver la cuestión de la inespecificidad. Son de aconsejar, por ejemplo, en los hepáticos, las reacciones con antígenos constituídos por extractos de corazón.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Las reacciones complementarias (MEINICKE, KAHN, MÜLLER, etcétera) contribuyen también en estos casos a solventar el mismo problema.

Una reacción de WASSERMANN negativa no excluye en modo alguno la existencia de sífilis. Es posible encontrar en la práctica casos de sífilis en todos sus estados, incluso en el período secundario, con WASSERMANN de signo negativo. Son casos excepcionales, pero que deben ser tenidos muy en cuenta por el clínico; constituyen las llamadas sífilis evolutivas *serológicamente mudas*.

Puede ser negativa la reacción de WASSERMANN en los sifilíticos recientemente tratados. En estos casos no tiene valor la prueba sino después de un mes de haber terminado aquél. Las embarazadas sifilíticas constituyen también excepción al WASSERMANN positivo, aun con impregnación indudable.

Una reacción positiva permite un diagnóstico firme de infección sifilítica, hechas las salvedades apuntadas.

Pero tampoco debe olvidarse la posibilidad de existir absoluta independencia entre la impregnación sifilítica y el proceso patológico de un enfermo. Una reacción positiva no quiere decir siempre que el proceso del paciente sea fatalmente sifilítico.

Todas estas consideraciones no privan a la reacción de WASSERMANN de un valor indudable, reconocido por la mayor parte de los patólogos. Como síntoma, tiene que ser armonizado con todos los demás para lograr el máximo rendimiento, que es de gran consideración.

Posee la clínica un medio para acrecer la utilidad de la reacción de WASSERMANN, que consiste en administrar algunas dosis de medicamentos antisifilíticos y, pasados algunos días, investigar la prueba (1). Operando así, se *reactiva*, a veces, la reacción en los casos de latencia.

De todas las reacciones propuestas para sustituir a la de WASSERMANN, han prevalecido algunas de sumo interés, que desempeñan hoy en día un papel tan preeminente que pueden considerarse como de mayor sensibilidad y constancia que aquélla. Hoy día el serodiagnóstico de la sífilis se debe inspirar en la práctica del WASSERMANN empleando varios antígenos (de heredo y de órgano normal colesterinado), además de una prueba con suero activo, en unión de una o

---

(1) Tres inyecciones de un compuesto bismútico cada cuatro días, practicando el WASSERMANN a los tres o cuatro días de la última inyección o dos inyecciones de 0,30 de Neosalvarsán con seis días de intervalo, practicando el WASSERMANN al cabo del mismo plazo que con los bismúticos.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

dos de las pruebas de opacificación y floculantes, de las que son excelentes la de MEINICKE (M. K. R. II), KAHN y MÜLLER.

La M. K. R. II (reacción II de aclaramiento de MEINICKE), sobre todo en sus modalidades de centrifugación y microscópica, es de una gran sensibilidad.

Estas reacciones, por otra parte, pueden esclarecer dudas en los casos de gestación y en los enfermos hepáticos, en cuyos procesos la reacción de WASSERMANN, como hemos dicho, puede fallar en el primer caso por defecto y en el segundo por inespecificidad.

Ante el resultado discordante de la reacción de WASSERMANN y de sus complementarias, parece a primera vista que puede nacer cierto desconcierto. Un criterio clínico decidirá en la cuestión, inclinándose a admitir la impregnación sifilítica si el cuadro está en armonía con el laboratorio, y en caso contrario repitiendo la investigación serológica. Sobre todo en la sífilis latente, estos resultados positivos de una sola reacción son muy frecuentes, especialmente en los enfermos tratados.

En resumen: las reacciones de hemolisis con suero activo (HECHT y sus modificaciones) son más sensibles que la reacción de WASSERMANN y más aún las reacciones floculantes de KAHN, MÜLLER y MEINICKE (M. K. R. II). Especialmente esta última, según nuestra experiencia, aparece antes y desaparece después que las demás. Por consiguiente, la negatividad de la reacción de WASSERMANN puede coexistir, y coexiste en innúmeros casos, con positividad de la reacción de HECHT y de las floculantes; así como la negatividad de las de WASSERMANN y HECHT, se acompaña muchas veces de reacciones floculantes de signo positivo. Es imprescindible, por tanto, la práctica de las reacciones floculantes.

Reacción de fijación del complemento para el diagnóstico de la tuberculosis.—La reacción de fijación del complemento para el diagnóstico de la tuberculosis, especialmente ejecutada entre nosotros mediante los antígenos de BESREDKA y de BOQUET y de NEGRE, tiene una significación, desde luego, de mucho más valor que las reacciones de la tuberculina. Una desviación de complemento francamente positiva, eliminada la existencia de WASSERMANN positiva, permite hacer el diagnóstico de infección tuberculosa. A la inversa no se puede decir lo mismo. Una reacción negativa no autoriza a excluir la tuberculosis. Según PRUNELL, la existencia de anticuerpos tuberculosos coincide con una linfocitosis relativa y una mononucleosis discreta, de modo que parece existir cierta relación entre la presencia de anticuerpos y la irrupción en la sangre de elementos linfoides.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El hecho más interesante que esta prueba pudiera indicar, la *actividad tuberculosa,* hasta la fecha está por demostrar que nos la proporcione de un modo concluyente. KLEMPERER y SALOMÓN han expuesto paladinamente sus reservas acerca de este punto con respecto al diagnóstico serológico de la tuberculosis por el método de WASSERMANN. Es indudable, además, que en las formas incipientes puede ser negativa, así como en las formas avanzadas. Esto constituye un grave inconveniente, puesto que el diagnóstico precoz es el más necesitado de auxilio.

El valor de la prueba es, pues, el de todo síntoma, o sea el de colaborar con otros para cimentar un diagnóstico.

En las formas pulmonares confirmadas clínicamente se obtiene del 65 al 85 por 100 de reacciones positivas. En las formas avanzadas, como se dijo, la reacción suele ser negativa.

La serorreacción de MATEFY, fundada en la precipitación de globulinas por el sulfato de aluminio, suele ser negativa en las formas incipientes y su especificidad es muy dudosa. Tiene, por tanto, poco valor diagnóstico (1).

Reacción de fijación del complemento para el diagnóstico del quiste hidatídico.—Ideada por GHEDINI (1906), fué sistematizada por IMAZ y LORENTZ en 1908. Su divulgación se debe, no obstante, a los trabajos de WEINBERG y PARVU (1908).

Es una reacción de bastante constancia siempre que sea ejecutada con esmero, debiendo dar la preferencia a los antígenos de origen ovino, pues los quistes de buey son frecuentemente estériles, acefalocistos.

Según WEINBERG, es positiva en el 88 por 100 de los casos de quiste. Esta cifra se eleva al 95-100 por 100 en los casos de quistes rotos o precozmente supurados. Es negativa cuando los quistes llevan mucho tiempo supurando o cuando están degenerados.

No es absolutamente específica. Ha dado resultados positivos en casos de neoplasias, gangrena pulmonar, etc. (CHAUFFARD, DEVE, LE FORD, TUFFIER, ITHURRAT y CALCAGNO, etc.).

Es inferior por todos conceptos a la prueba de CASSONI. (Véase Inmunodiagnóstico.)

Diagnóstico de fijación del complemento para el diagnóstico de la gonococia.—Su resultado positivo tiene importancia para establecer en determinadas circunstancias el diagnóstico de las

---

(1) Recientemente, Meinicke ha propuesto una prueba floculante que tenemos en estudio.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

localizaciones extrauretrales del gonococo (artritis, salpingoovaritis, etcétera).

El resultado negativo no significa ausencia de impregnación gonocócica.

La prueba se ha encontrado positiva con indudable constancia al mes o mes y medio en las infecciones uretrales agudas. Cuando las uretritis pasan a la cronicidad, es menor el tanto por ciento de reacciones positivas (50-80 por 100).

Para que la reacción persista, parece ser que se requiere la existencia de un foco activo. Por esto se ha concedido a esta reacción un gran valor social. Algunos autores, no obstante, no consideran indispensable la coexistencia de la infección, sino que asignan a la presencia de los anticuerpos la significación de aptitud creada por una infección que incluso haya desaparecido y consideran el espermocultivo de más seguro resultado en ciertos problemas médicosociales.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

CARACTERES FÍSICOS.—**Aspecto.**—El líquido normal es incoloro y transparente. Sin embargo, ciertos líquidos patológicos son también transparentes (estados meníngeos àgudos y meningitis crónicas).

Un líquido turbio es siempre patológico e indica de un modo indudable una reacción meníngea de tipo agudo (al principio de la meningitis epidémica y de las meningitis tífica, neumocócica, estreptocócica, pues en los períodos avanzados de dichos procesos el líquido es francamente purulento. En la meningitis tuberculosa es, en ocasiones, ligera o francamente turbio).

El líquido hemorrágico puede ser debido a hemorragia meníngea, pero también depende en ocasiones del traumatismo que hace el trócar de punción en los plexos o en la pared dorsal. Es interesante precisar si el líquido es hemorrágico propiamente dicho. En este caso tiene color amarillento después de la centrifugación. Además, conviene, para esclarecerlo, recoger el líquido en tres tubos. El líquido en las hemorragias meníngeas no se coagula.

Color.—El líquido normal es incoloro. También lo es en las meningitis crónicas y reacciones meníngeas agudas y en la mayoría de las meningitis tuberculosas. Es amarillo (xantocromia) en las hemorragias meníngeas, ictericias, compresiones medulares, en algu-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

nos tumores encefálicos y en el transcurso de las meningitis tratadas sueroterápicamente. Los líquidos xantocrómicos debidos a compresión, contienen suero trasudado a causa de la dificultad circulatoria. Por eso, en estos casos, además de la xantocromia, se produce la *coagulación masiva*. En cambio, los líquidos hemorrágicos (siempre que se trate de pequeñas hemorragias) no se coagulan. Además, en los casos de compresión, no hay reacción citológica *(disociación albuminocitológica)*. Este fenómeno se presenta también en reacciones meníngeas infecciosas o tóxicas.

EXAMEN QUÍMICO.—*Composición normal*.—Tomando en consideración los elementos de indiscutible importancia clínica, es la siguiente:

Extracto seco	10	a	11	gramos	por	1.000.
Materia mineral	8	a	9	»	»	»
Cloruros en ClNa.	7	a	7,5	»	»	»
Urea	0,10	a	0,30	»	»	»
Albúmina	0,15	a	0,30	»	»	»
Glucosa	0,50	a	0,60	»	»	»

Variaciones de estas cifras.—**Extracto seco.**—Gran aumento: Meningitis aguda (15, 18, 20 y hasta 25 por 1.000). Pequeño aumento: Mielitis. Encefalitis. Uremia.

Materia mineral.—Aumento moderado: Algunos casos de meningitis agudas no tuberculosas. Disminución: Meningitis tuberculosas (inferior a 8 gramos por 1.000).

Cloruros.—Pequeña disminución: Meningitis agudas no tuberculosas. Gran disminución: Meningitis tuberculosa. (Los valores inferiores a 5,90 son casi patognomónicos.)

Albúmina.—Disminución: Hipersecreción de los plexos coroides por intoxicación o infección de comienzo. Aumento: Meningitis agudas no tuberculosas (3, 4, 7 y 8 gramos por 1.000). Meningitis tuberculosas (1, 1,50, 2, 2,50). Meningitis crónicas (0,50, 0,80) (1). Estados congestivos (0,35). Mielitis. Encefalitis. Encelitis letárgica (ligero aumento, generalmente menos del gramo). Uremia (ligero aumento). Compresiones medulares. Conmociones del sistema nervioso con pequeña hemorragia. Meningitis de la enfermedad de HEIND-MEDIN.

Glucosa.—Disminución: Meningitis agudas, tanto tuberculosas como no tuberculosas, pero especialmente en aquéllas. Normal

---

(1) Deben incluirse aquí las meningitis sifilíticas, bien solas o acompañadas de parálisis, tabes, hemiplejía.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

o aumentada: Estados congestivos meníngeos e infecciones generales aun sin meningismo. Aumentada: Encefalitis letárgica y parkinsonismo postencefalítico (0,5 a 1 gramo), hiperglucemia, lesiones coroideas (tóxicas, mecánicas, infecciosas), hipertensión intracraneal (tumores y ataque epiléptico).

Urea.—Aumento: Uremia lenta (0,9, 1 y 2 gramos). Uremia aguda (3, 3,5, 4 y hasta 6 gramos por 1.000). Períodos asistólicos. Infecciones agudas (ligero aumento). Atrepsia infantil. Bronconeumonía infantil. Trastornos gastrointestinales de la infancia.

De todos estos datos, la albúmina tiene extraordinaria importancia. Una cifra normal excluye un proceso *meningítico*. Sirve, pues, para diferenciar el meningismo (albúmina normal) de la meningitis (hiperalbuminosis), siempre, naturalmente, que el líquido no contenga sangre.

Reacciones de las globulinas.—El líquido normal tiene, como hemos visto, 0,15 a 0,30 de albúmina. Esta albúmina, que se dosifica por el ácido tricloroacético u otras sustancias de análogo poder precipitante de las proteínas, engloba la albúmina propiamente dicha y la globulina. Esta, normalmente, sólo existe en el líquido en pequeñísima cantidad. En ciertos casos de aumento patológico de la albúmina, el cociente $\frac{\text{albúmina}}{\text{globulina}}$ varía a favor del denominador (estados inflamatorios crónicos meníngeos, especialmente sifilíticos). Por el contrario, el incremento de la albúmina es mayor en los estados inflamatorios agudos.

Las reacciones de las globulinas tienen mucha importancia en los líquidos transparentes de las afecciones sifilíticas, como parálisis general y tabes, y en otras afecciones que no reconocen este origen (tumores cerebrales, absceso cerebral, etc.).

Las reacciones más importantes de las globulinas son:

ROSS-JONES.	Tienen igual significación.
NONNE-APELT (primera fase)	
PANDY.	
NOGUCHI.	
WEICHBRODT.	
CABITTO.	

La de PANDY, cuando es negativa, hace posible poner muy en duda una enfermedad orgánica del sistema nervioso.

Estas reacciones, repetimos, tienen valor en los procesos crónicos, especialmente de origen sifilítico.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Examen citológico.—El líquido normal tiene de 1 a 5 células por milímetro cúbico (linfocitos). Cuando la cifra pasa de 10 el dato es francamente patológico (1).

El líquido cefalorraquídeo obtenido al principio de la punción no tiene idéntica constitución que el obtenido al final (WEINBERG y WEIGDELT). Esto es, sobre todo, notorio en cuanto al número de células. En la primera porción el líquido es más rico citológicamente, a causa, en parte, de la sedimentación que tiene efecto en el espacio subaracnoideo. Se debe, en general, hacer el examen de la mezcla de todas las porciones obtenidas, pero en ciertas circunstancias puede tener valor un examen parcial de las primeras y últimas gotas; pues según WELGELDT, el predominio citológico de las últimas gotas sería signo de proceso cerebral. De aquí la utilidad que tendría obtener el líquido lo más cerca posible del foco. (Véanse páginas 158 a 161.)

PROCESOS AGUDOS.—La citología más interesante es la de los líquidos transparentes. Los turbios pertenecen a los primeros períodos de las meningitis agudas, que más tarde dan lugar a líquidos netamente purulentos. Están constituídos por polinucleares, en su mayor parte.

Los líquidos transparentes pueden en ocasiones presentar polinucleosis. Se trata de infecciones meníngeas por otitis, absceso cerebral, meningitis epidémicas en sus primicias, etc.

Una linfocitosis ligera o de mediana intensidad se observa en los estados meníngeos agudos (reacciones meníngeas). Linfocitosis acentuada, a veces asociada a polinucleares y mononucleares, se encuentra principalmente en sífilis y tuberculosis (meningitis), poliomielitis, meningitis urliana, encefalitis letárgica y en algunos casos de meningitis cerebroespinal epidémica.

PROCESOS CRÓNICOS.—Una linfocitosis de 6 a 10 tiene poco valor en los estados crónicos. Cuando la cifra es más elevada (15, 30, etc.), debemos pensar en meningitis crónica luética. Se encontrará linfocitosis con hiperalbuminosis (recuérdese lo dicho respecto a globulinas) en la parálisis general, la tabes, las radiculitis, hemiplejías y paraplejías sifilíticas.

La sífilis en su período secundario septicémico, presenta una linfocitosis transitoria, cuya persistencia nos inclinará a pensar en meningitis crónica. La tuberculosis latente de meninges o centros da

---

(1) El incremento celular suele ir paralelo con el aumento de albúmina; pero hay excepciones (paraplejía espasmódica de ERB, de origen sifilítico y tabes antiguas) en las que aumenta la albúmina sin reacción celular.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

linfocitosis. También se encuentra en ciertos procesos no infectivos: tumores del sistema nervioso, meningitis crónica, alcohólica, etc.

Por lo que respecta a la citología de los líquidos hemorrágicos, lo interesante es determinar el origen de la sangre (forma hemorrá-



FIG. 123.

gica de las meningitis agudas, heridas de plexos, sangre de pared).

Examen bacteriológico.—Es interesantísimo, pero es uno de los puntos del examen del líquido cefalorraquídeo que exige más cautela para interpretar los datos que aporta el laboratorio.



FIG. 124.

Un resultado negativo del examen del producto de centrifugación no excluye la naturaleza microbiana sospechada. El meningococo, aun en líquido turbio, no es infrecuente que no sea descubierto en las primeras punciones. Es muy interesante hacer siembras para descubrirle e identificarle.

Prácticamente, en todo líquido turbio o purulento nos debemos

Instituto San Isidro de Madrid 2009

inclinar a pensar en meningitis epidémica, mientras no se demuestre lo contrario.

Pueden ocasionar meningitis: el neumococo, el estreptococo, los bacilos tíficos y paratíficos, etc. En estos casos los signos clínicos

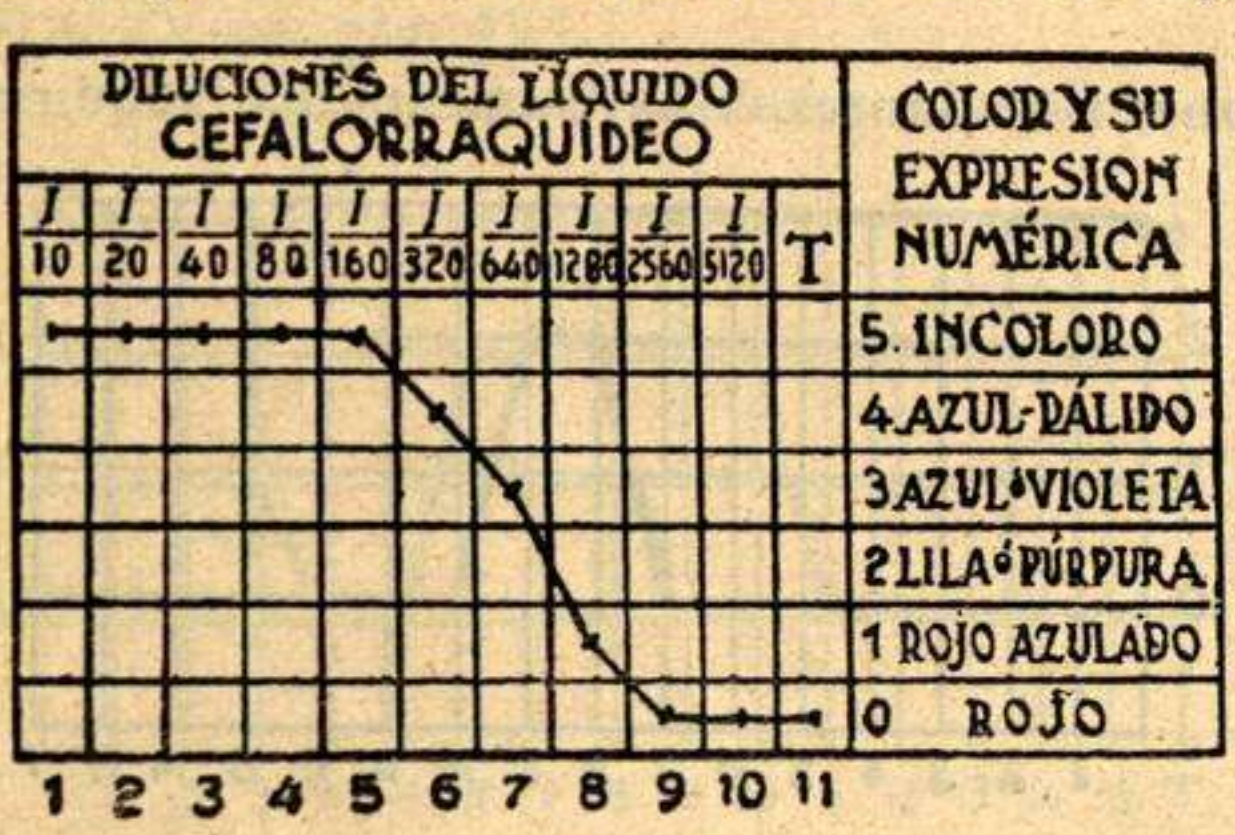


FIG. 125.

pueden servir de orientación; pero en especiales circunstancias sólo el examen bacteriológico, en unión de otras investigaciones de laboratorio, aclararán el problema.

Reacción de Wassermann.—Tiene gran importancia. En ca-

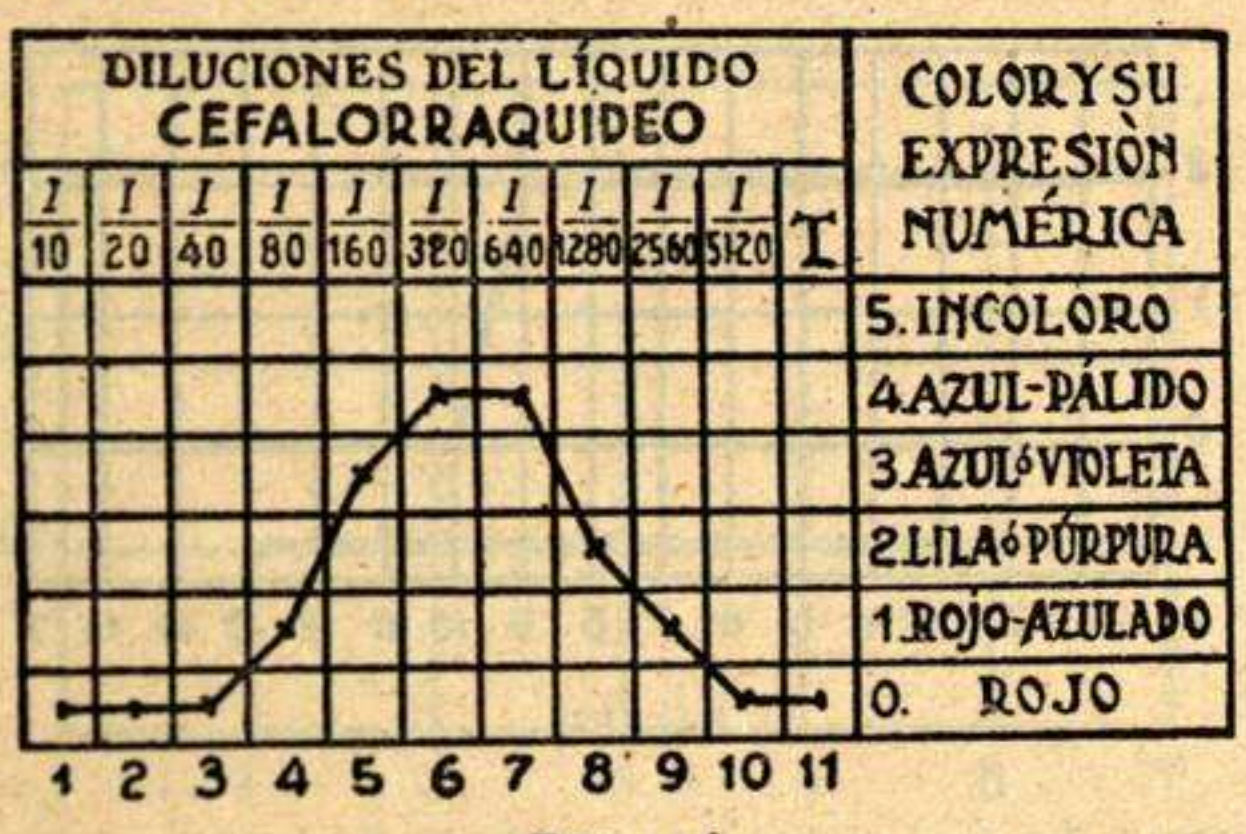


FIG. 126.

sos negativos sólo tendrá valor con *un centímetro cúbico;* por lo menos, de líquido cefalorraquídeo. En la parálisis general es de resultados positivos más constantemente que en el suero sanguíneo; en los comienzos del proceso es, por el contrario, de más constancia en la sangre. La tabes da también un elevado tanto por ciento de resultados positivos. En la sífilis cerebral y medular los resultados

Instituto San Isidro de Madrid 2009

positivos son inconstantes; tiene en estos casos más importancia el Wasermann en la sangre.

El calentamiento del líquido cefalorraquídeo (30 a 56°) puede debilitar la reacción de WASSERMANN, sobre todo en infecciones recientes.

Reacciones floculantes.—Actualmente han adquirido gran im-

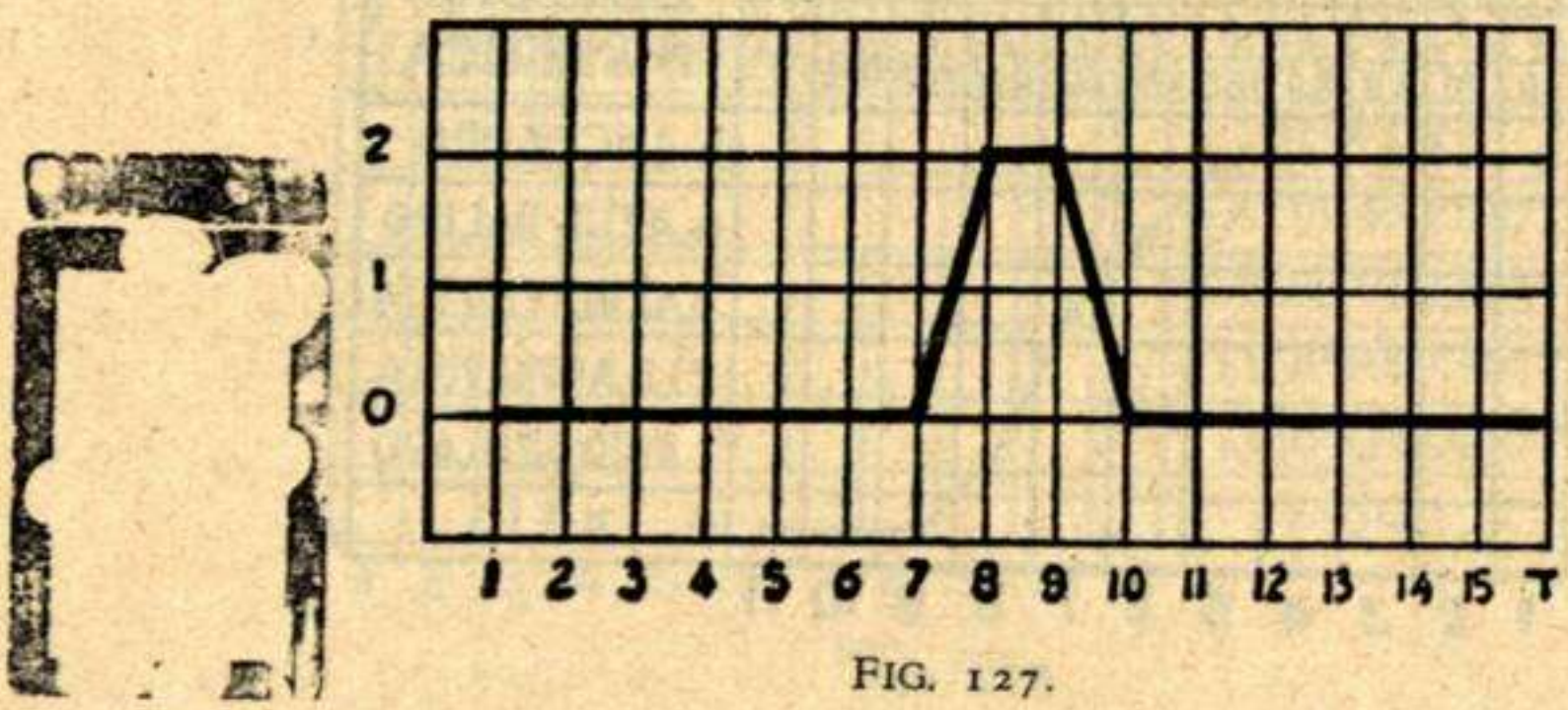


FIG. 127.

portancia las pruebas floculantes en el estudio del líquido cefaloraquídeo y su práctica no debe omitirse. De todas ellas, las de KAHN, MÜLLER y M. K. R. II son las más aconsejables.

Reacciones coloidales.—Entre todas las propuestas (oro coloi-

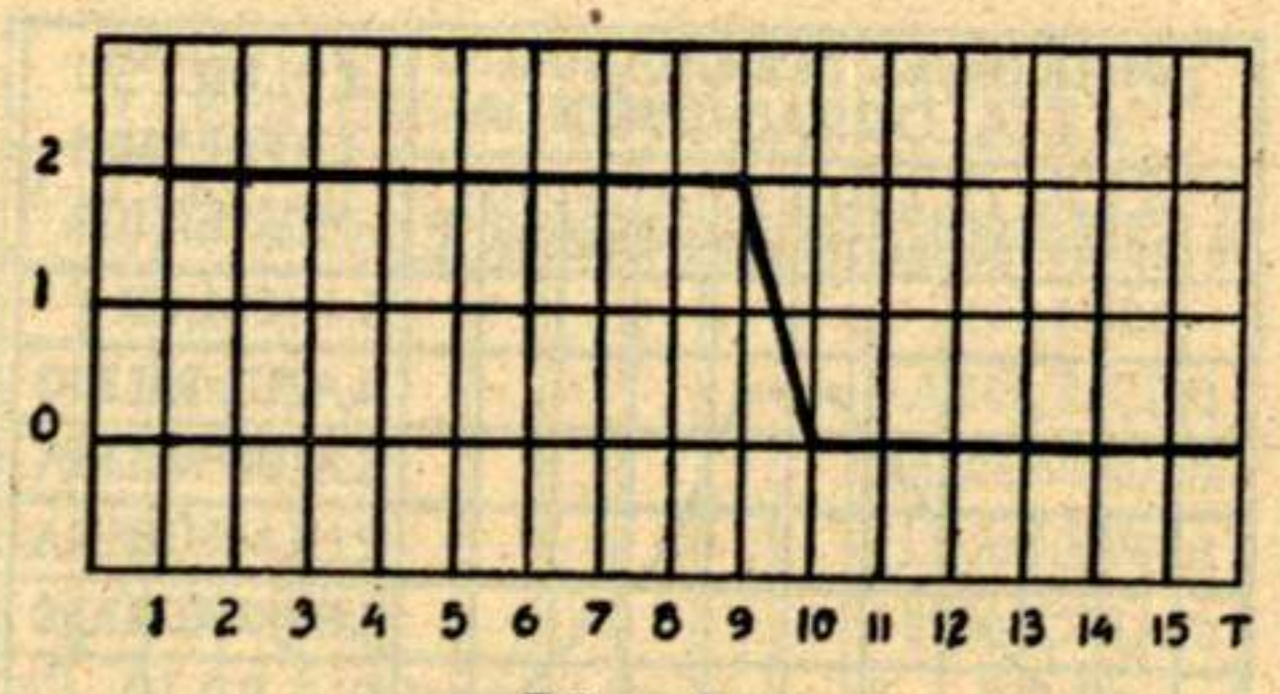


FIG. 128.

dal, ENMANUEL, benjuí coloidal, azul de Prusia, etc.), sólo la del oro coloidal y las del benjuí se practican generalmente.

La del oro coloidal permite establecer, mediante la curva de LANGE, algunos tipos patológicos definidos, siempre que se practique la prueba con el detalle de los muy habituados a estas investigaciones, y sin negar el valor relativo de tales pruebas, tan sujetas a modificación por numerosas causas. En una serie de tubos (11) con proporciones variables de líquido, actúan cantidades iguales de so-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

lución de oro coloidal (de color rojo). La diferente manera de comportarse dichas diluciones frente al grado de dispersión del coloide, se manifiesta por coloraciones distintas, fenómeno que al hacerse gráfico mediante un sistema de abscisas y ordenadas, constituye la curva de LANGE. (Véase pág. 494.)

La figura 123 indica el modelo donde se registran los datos.

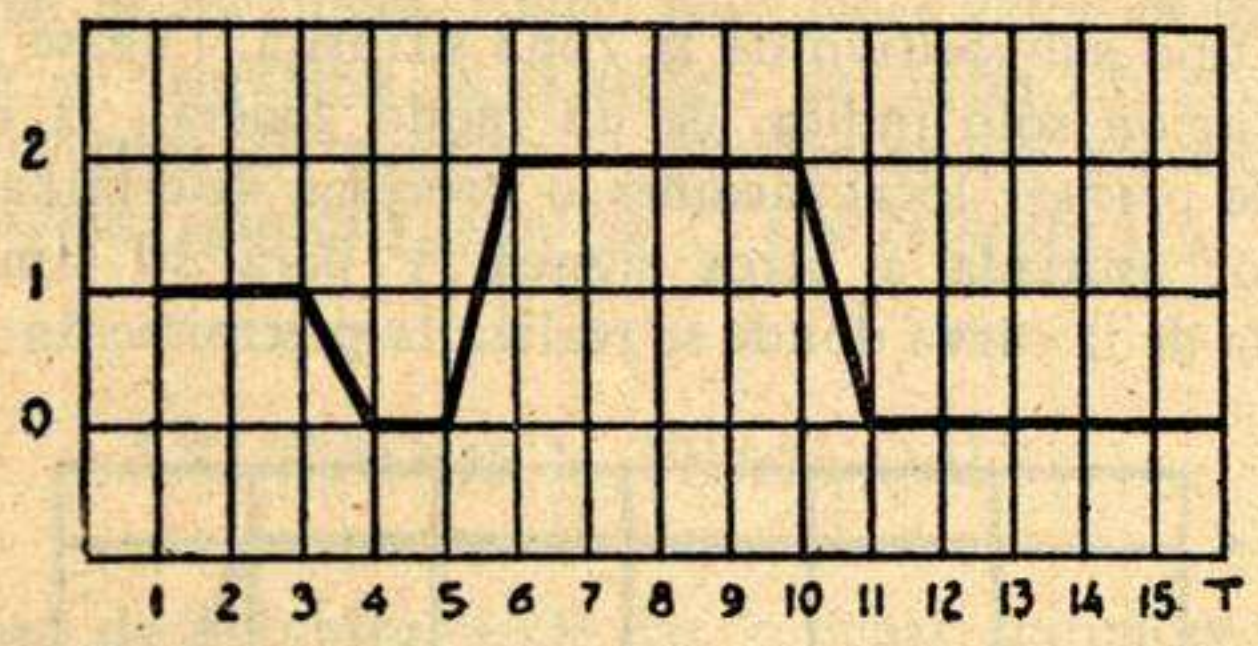


FIG. 129.

En los casos normales la gráfica seguirá una marcha horizontal en la línea de abscisas del rojo. La figura 124 indica una gráfica del tipo sifilítico (tabes dorsal, sífilis cerebral, arterial, gomosa y meníngea, etc.). La figura 125 representa la curva de tipo paralítico (pa-

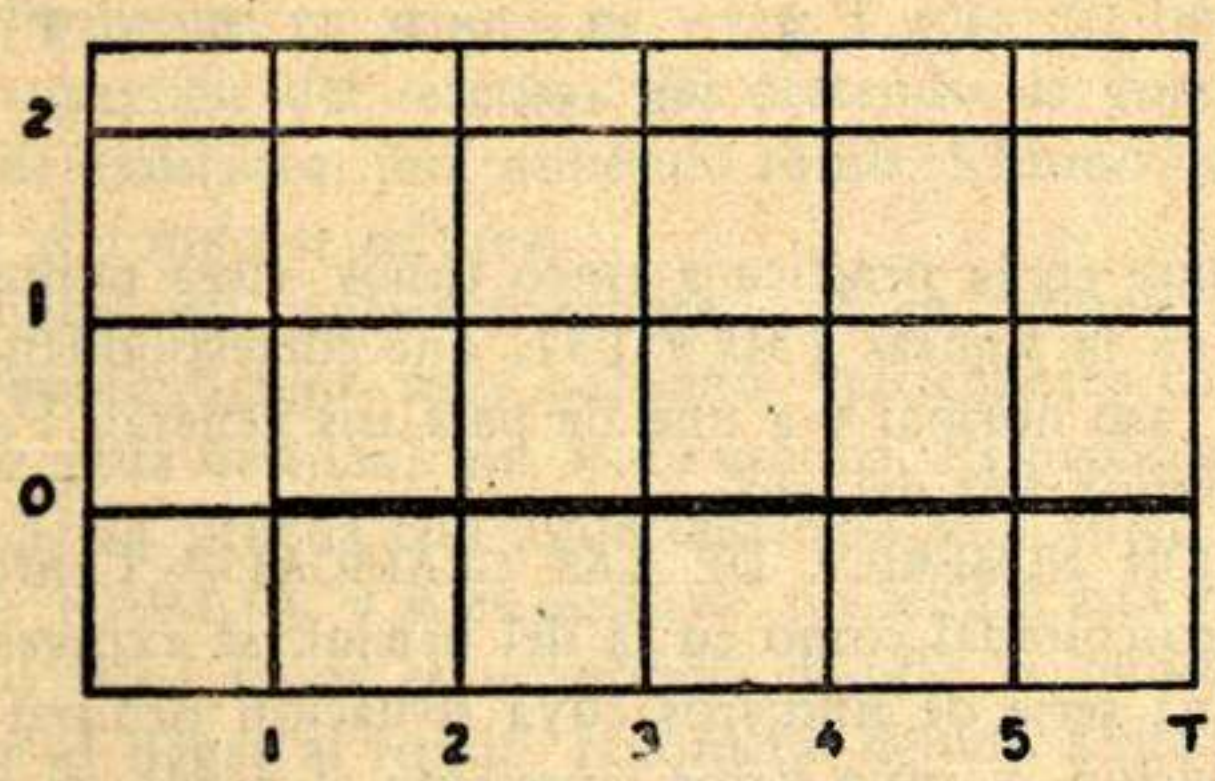


FIG. 130.

rálisis general progresiva), y la 126, la del tipo meningítico (inflamaciones meníngeas no sifilíticas).

La reacción del benjuí coloidal tiene un fundamento análogo. También se opera con diferentes diluciones de líquido frente a iguales cantidades de la seudosolución coloidal de resina de benjuí. Aquí el fenómeno de la modificación de la fase dispersa se traduce en una

Instituto San Isidro de Madrid 2009

precipitación más o menos evidente en determinados tubos, cuyo fenómeno se representa gráficamente por mayores o menores ascensos de una curva (según el grado de precipitación). La figura 127 representa la curva de un líquido cefalorraquídeo normal (la abscisa 0 indica falta de precipitación, la número 1 pequeña precipitación, y la número 2 intensa precipitación). La figura 128 corresponde al tipo sifilítico (precipitación de la zona sifilítica). La figura 129 representa el tipo subpositivo de la zona sifilítica. (Véase pág. 496.)

Esta reacción sólo indica, de un modo general, la neurosífilis, sin tratar de precisar localizaciones o procesos determinados. Tiene mucho valor asociada a otros signos, y para su simplificación, dada la zona de la curva donde se realiza la precipitación más interesante, se reduce en la práctica a cinco tubos, cuya expresión gráfica puede verse en la figuras 130 y 131, que corresponden, respectivamente, a un caso normal y a uno de parálisis general. Parece ser, sin embargo, inferior a la del oro.

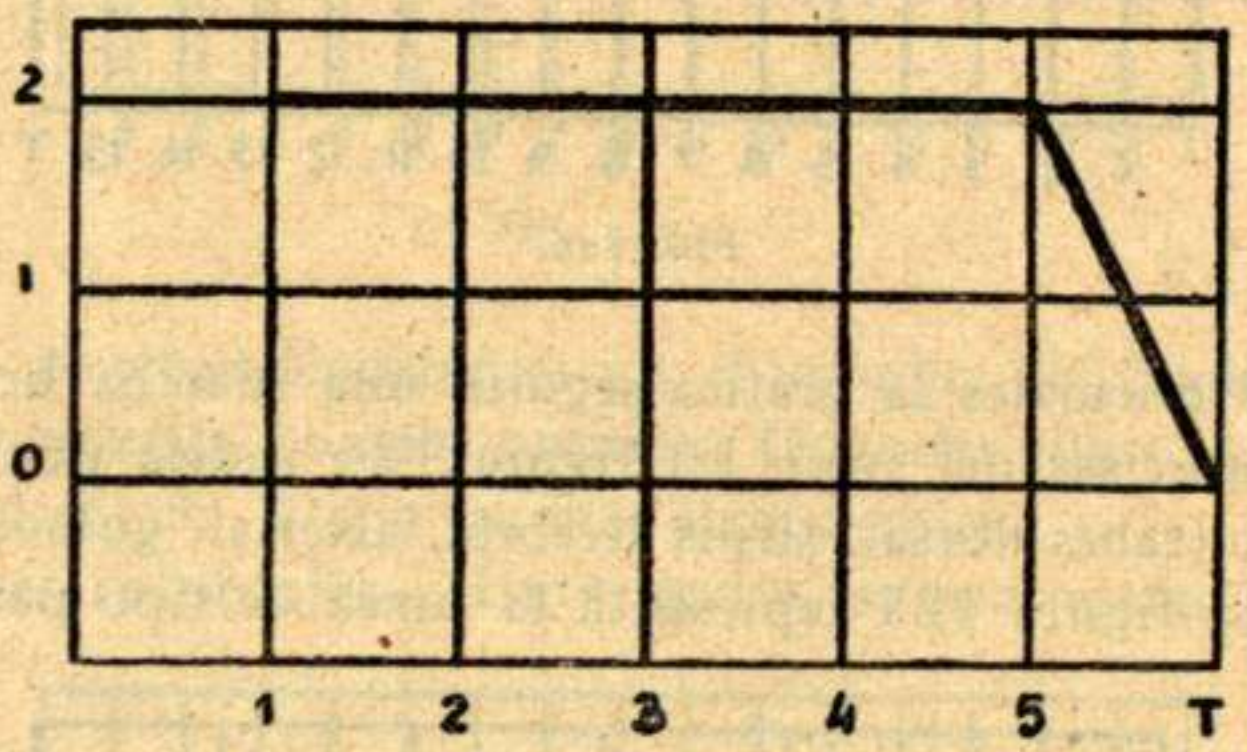


FIG. 131.

EXPRESIÓN NUMÉRICA DE LAS GRÁFICAS.—Tanto en la reacción del oro coloidal como en la del benjuí, se expresan los resultados por una serie de números cuya situación ordinal significa el grado de dilución, y cuyo valor representa el grado de precipitación (color en la reacción del oro).

Ejemplos:

Expresión de la curva núm.	124.—01331000000	(oro).
» » » »	125.—555554310000	(oro).
» » » »	126.—00013442100	(oro).
» » » »	127.—0000000220000000	(benjuí, reacción completa).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Expresión de la curva núm.				128.—2222222220000000	ídem.
»	»	»	»	129.—1110022222000000	ídem.
»	»	»	»	130.—00000	(benjuí, reacción abreviada).
»	»	»	»	131.—22222	

Reacción de Kafka.—Consiste en la presencia de hemolisinas (heterohemolisinas) en el líquido cefalorraquídeo e indica permeabilidad anormal de meninges. Exige, para tener valor en los casos negativos, que se demuestre la existencia de dicho amboceptor en la sangre del enfermo. Es positiva la reacción en los procesos inflamatorios meníngeos, agudos y crónicos. (Véase capítulo II.)

EXUDADOS Y TRASUDADOS

Reacción de Rivalta.—De las pruebas químicas propuestas para diferenciar los exudados de los trasudados, ha prevalecido la de RIVALTA, acaso por su sencillez. Son muy importantes otras pruebas propuestas (GANGI, HÜNEBERG y, sobre todo, la del colargol).

La de RIVALTA se practica así: En una copa o probeta se depositan alrededor de 100 c. c. de agua destilada con I gota de ácido acético cristalizable; una vez bien disuelta y después de dejar unos minutos la disolución en reposo, se vierte I gota del líquido en estudio en la superficie del reactivo. Al descender la gota se origina, en los casos de exudados, una nubécula como el humo del cigarrillo, que al llegar al fondo se esfuma.

Los líquidos que contienen sangre, aun en proporción mínima, dan lugar a un fenómeno muy parecido, vertiéndolos con la misma precaución en agua destilada sin ácido acético. Es necesario, por consiguiente, hacer la prueba con agua destilada sola antes de practicar la reacción de RIVALTA, y si es positiva, no tendrá ésta valor.

Tampoco tiene valor esta reacción cuando la nubécula persiste sin esfumarse al llegar al fondo, fenómeno debido a precipitación de mucina.

La reacción negativa se caracteriza por la aparición en el seno del reactivo, al contacto con la gota del líquido, de estrías incoloras semejantes a las producidas al disolverse una partícula de azúcar, por ejemplo.

Las demás reacciones, aun cuando de fácil ejecución, requieren más elementos de trabajo y corresponden al dominio del laboratorista.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Las reacciones de los exudados (RIVALTA, etc.) son positivas en los líquidos pleurales inflamatorios (pleuritis neumocócica, estreptocócica, tuberculosa, etc.) y en los derrames de las neoplasias pulmonares, y negativas en los procedentes de asistólicos y nefríticos (hidrotórax).

En los líquidos peritoneales son igualmente positivas en los procesos neoplásicos y tuberculosos, y negativas en las ascitis cirróticas, sin dar valor más que a los líquidos de la primera punción. En las sucesivas punciones se modifican los líquidos.

En la reacción de RIVALTA, prueba más estudiada que las otras, no es infrecuente encontrar excepciones. A veces éstas, que han consistido en obtener positividad en procesos de aparente naturaleza cirrótica, han resultado ser debidas a siembras tuberculosas en peritoneos de cirróticos; pero en otras ocasiones el fracaso de la reacción no ha podido ser explicado. Por esto la prueba de RIVALTA tiene más valor en el estudio de los líquidos pleurales que en el de los peritoneales.

Igualmente son positivas las reacciones químicas de los exudados en los líquidos articulares inflamatorios y neoplásicos.

La albúmina (dosificable por el método de ESBACH, diluyendo el líquido al décimo o al vigésimo con orina normal) proporciona también un dato diagnóstico. Las cifras superiores a 40 gramos por litro son características de los líquidos inflamatorios y de los procesos cancerosos, y las inferiores a 30 gramos, más significativas en el sentido de una alteración mecánica (trasudado).

La citología de los líquidos patológicos.—LÍQUIDOS PLEURALES.—Los líquidos con predominio de linfocitosis (60-90 por 100) son, generalmente, de tipo tuberculoso, y ostentan también numerosos hematíes, y los de predominio de polinucleares pertenecen a las pleuresías agudas (estreptocócica, neumocócica, etc.) y al hidroneumotórax.

En la iniciación de las pleuresías *a frigore* se observa fórmula polinucleósica; pero más tarde, o sea en el período de estado del proceso, se demuestra la transición a la fórmula predominantemente linfocítica. Recuérdese que en la etiología de dicha enfermedad figura la tuberculosis como elemento básico.

Por otra parte, pueden darse en clínica fórmulas polinucleósicas con existencia de tuberculosis; éste es el caso de las invasiones tuberculosas de pleura en los fímicos pulmonares, en los que los gérmenes de asociación desvirtúan la reacción citológica mencionada. De modo que la imagen linfocítica de los líquidos pleurales se pre-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

senta en las inoculaciones tuberculosas primitivas de la pleura, y la imagen polinucleósica en las inoculaciones tuberculosas secundarias. De aquí se deduce un pronóstico más favorable en las fórmulas del tipo primero.

En las siembras neoplásicas de la pleura se observan en el líquido de la toracentesis unas células monstruosas típicas (células cancerosas).

Cuando el derrame obedece a efectos puramente mecánicos (hidrotórax), por éstasis cardíaco, compresión tumoral de vasos torácicos, o a trastornos osmóticos (nefritis), el examen citológico acusa casi de un modo exclusivo numerosas agrupaciones de células endoteliales.

Es frecuente observar las células endoteliales en líquidos pleurales provenientes de procesos inflamatorios; pero desde luego asociados a polinucleares o a éstos y a linfocitos (pleuresías originadas por procesos infecciosos hepáticos, congestiones pulmonares acaecidas en el transcurso de las enfermedades infectivas, etc.).

Los líquidos francamente hemorrágicos debidos a lesiones tuberculosas y cancerosas o coexistentes con infecciones de aptitudes hemorragíparas (tifus exantemático, dotienenteria, etc.,), requieren el examen citológico para inquirir si existe reacción polinuclear y, por ende, tendencia al empiema.

Los líquidos purulentos no requieren, tampoco, en realidad, otro examen micrográfico que el bacteriológico, denominador común a todo estudio de esta clase de productos, que se llevará a cabo mediante frotes, siembras e inoculaciones; prácticas cuya interpretación exige cierta cautela en los casos positivos, por la posibilidad de contaminaciones accidentales al hacer la punción por lo que respecta a los gérmenes puógenos, y en los casos negativos, por lo que se refiere al bacilo de Koch, cuya ausencia no es, ni aun en las inoculaciones, un dato absolutamente concluyente.

LÍQUIDOS PERICARDÍACOS.—Era un concepto clásico considerar la citología de los derrames pericardíacos superponible a la de los líquidos pleuríticos. Modernamente, observaciones de GALLAVARDIN, GRAVIER, CALE y BARJON, prueban lo contrario, puesto que han observado pericarditis tuberculosas indudables con marcado predominio polinuclear. El pericardio no proporciona las reacciones citológicas del tipo pleural.

LÍQUIDOS PERITONEALES.—La fórmula citológica de estos líquidos, caracterizada en líneas generales por predominio endotelial

Instituto San Isidro de Madrid 2009

en los líquidos ascíticos de los cirróticos y en los cardiorrenales; por linfocitosis en las formas tuberculosas y polinucleosis en las inflamaciones agudas producidas por puógenos, tienen numerosas excepciones.

Todo en el estudio citológico de los líquidos peritoneales es menos definido y más inconstante que en la citología de los líquidos pleurales; hasta la presencia de células cancerosas es de escasa frecuencia y de caracteres menos dibujados.

Así se observan peritonitis tuberculosas con polinucleosis y líquidos cirróticos con igual citología.

La citología observada en una primera punción, sumada al estudio químico (RIVALTA y dosificación de albúmina) y al estudio bacteriológico es, no obstante, un dato complementario de cierta utilidad.

LÍQUIDOS ARTICULARES.—Tampoco en estos líquidos se obtiene un esquema citológico que guarde estrecha relación con la etiología. Así, en las artritis tuberculosas, si bien a veces se demuestra un notable predominio de linfocitos, en muchas ocasiones predomina la proporción de polinucleares.

El examen bacteriológico de los líquidos patológicos.—Las siembras y las inoculaciones al cobayo dan la clave etiológica en gran número de casos. Téngase presente, no obstante, por lo que respecta a la tuberculosis, que un resultado negativo aun en el caso de la inoculación, no permite desechar el diagnóstico. En estas circunstancias se impone, siempre, insistir.

ESPUTOS

Albuminorreacción.—Es positiva en la tuberculosis pulmonar y negativa en las bronquitis. Su determinación tiene gran importancia en las formas fibrosas y en las manifestaciones incipientes, y tiene significación pronóstica: los tuberculosos curados dan albuminoreacción negativa.

Las congestiones pulmonares agudas, el edema del pulmón y ciertas manifestaciones agudas broncopulmonares de origen cardíaco y renal, se acompañan también de albuminorreacción positiva.

Datos histológicos.—Las fibras elásticas aparecen con motivo de la destrucción del parénquima pulmonar (tuberculosis y gangrena. principalmente).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

El valor de su presencia en el diagnóstico de la tuberculosis ha disminuído, una vez que se ha probado la coexistencia de las fibras elásticas y del bacilo de Koch con una gran constancia.

Los datos citológicos ayudan mucho al diagnóstico. Así el predominio de las células alveolares se hace patente en las congestiones pulmonares y en la neumonía, así como las reacciones alveolares tuberculosas (células alveolares jóvenes de aspecto linfocítico); las células macrofágicas cargadas de pigmento aparecen en el ciclo regresivo de los focos pulmonares: los polinucleares eosinófilos, en unión de los cristales de CHARCOT-LEYDEN, en el asma; las células cardíacas, en los hiposistólicos; las células bronquiales, en los procesos de inflamación bronquial, etc.

ORINA

La composición de la orina, tomando como tipo de comparación la de un individuo normal de 60 kilogramos de peso, es la siguiente:

	Cifras por ciento	Cifras por 24 horas
Volumen	»	1.320 c. c.
Densidad a +15°	»	1,020
Acidez en SO_4H_2	1,96	2,69
Nitrógeno ureico	9,00	11,88
Urea	19,00	25,00
Nitrógeno total	10,50	13,86
Acido úrico	0,46	0,60
Amoníaco (en N)	0,60	0,79
Cloruros (en ClNa)	9,00	12,00
Fosfatos (en P_2O_5)	2,00	2,50
Acido oxálico	0,02	0,026

Alteraciones del volumen.—El aumento del volumen de veinticuatro horas es muy acusado en la diabetes pancreática y en la diabetes insípida. También se presenta poliuria en la esclerosis renal, choques emotivos (orina nerviosa), etc. La oliguria es privativa de nefritis aguda, procesos infecciosos con hipertermia, insuficiencia cardíaca, etc.

Alteraciones del color.—El color amarillo ámbar o cetrino de

Instituto San Isidro de Madrid 2009

la orina normal se torna en amarillo intenso cuando es más concentrada; si es muy escasa, llega a tener color hemafeico, propio de las fuertes proporciones de urobilina. (Véase el capítulo VII de esta parte.)

La bilis la tiñe en amarillo oscuro o verdoso, y la sangre en rojizo.

Los medicamentos pueden modificar su color (el sen y el ruibarbo le prestan color hemafeico; el salol y el ácido fénico, coloración negruzca, etc.).

Alteraciones del aspecto.—Una orina turbia recientemente emitida es netamente patológica casi siempre (presencia de pus, bacteriuria, sangre, quiluria, fosfatos precipitados a causa de hipoacidez, etc.). Si se enturbia después de emitida, puede ser debido a hipoacidez (fosfatos) o hiperacidez (uratos), sin que el sedimento abundante de estos productos signifique que estén en la orina a mayor concentración que de ordinario.

Alteraciones de la densidad.—Aumenta mucho en las grandes glucosurias, y se muestra muy baja en la esclerosis renal, diabetes insípida, etc. (Véase al capítulo VII.)

ELEMENTOS NORMALES. — **Urea.** — Aumenta con el régimen cárneo en los sujetos normales, y de un modo patológico se observa su elevación en la diabetes con desnutrición. Disminuye en los procesos renales y hepáticos.

Acido úrico.—Aumenta con la ingestión de alimentos ricos en purinas, así como en las leucemias, procesos infecciosos y hepáticos.

Fosfatos.—La hiperfosfaturia es muy poco frecuente. Su existencia se ha exagerado mucho, por caer en el error de diagnosticarla cuando existe simplemente precipitación fosfática o hipoacidez. Se señala, no obstante, la existencia de una diabetes fosfática y, además, se han descrito enfermedades con tendencia a la fosfaturia (fimia y procesos desmineralizantes, estados neurasténicos, raquitismo, etc).

Cloruria.—El sujeto sano elimina, por término medio, 15 gramos de cloruros, expresados en cloruro sódico, en veinticuatro horas (10-17,5). Parte del cloro urinario puede estar unido al potásico.

Hipocloruria.—La orina nocturna contiene menos cloruros que la diurna.

Desciende la cloruria en los procesos febriles y, sobre todo, en la *neumonía crupal*, escarlatina, erisipela y tifus; derrames en las grandes cavidades (ascitis, hidropesía); estados caquécticos; pérdidas líquidas (vómitos), etc.

También se observa hipocloruria en la insuficiencia renal (ne-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

fritis aguda y esclerosis renal en período de insuficiencia); pero según las teorías modernas, el mecanismo renal de la retención juega un papel menos importante que los factores extrarrenales. En los casos de incapacidad del riñón para concentrar el cloruro sódico, se encuentran valores aproximadamente de 5 por 1.000.

Hipercloruria.—Aparece en la resolución de los edemas y de los exudados abundantes.

Valor diagnóstico de la determinación de la cloruria.—En la pulmonía puede ser un factor diagnóstico de importancia, la comprobación de la hipocloruria.

La tendencia a la producción de edemas y el proceso genuino de su formación, se acompaña de hipocloruria y aumento de peso en el paciente. y, por el contrario, la reducción, por el aumento de cloruros y la disminución de peso.

Es útil, también, la observación de la cloruria, para vigilar a los enfermos sometidos a dieta hipoclorurada.

En la nefrosis necrosante (en primera línea la producida por la intoxicación por el sublimado) se observa hipocloruria durante la fase oligúrica. Lo mismo acontece en la glomérulonefritis difusa aguda, en lo que es factible que intervengan factores extrarrenales que, cuando se eliminan por tratamiento adecuado (hambre y sed), pueden volver a la normalidad (BECHER).

En las nefritis agudas es posible la existencia de factores renales que determinen cifras de cloruros inferiores a 10 gramos por 1.000 *sin hipercloremia,* sino operándose la retención en los tejidos.

En el segundo estado de la glomérulonefritis difusa no hay trastornos renales de la eliminación clorúrica, pero puede haberlos extrarenales. En el tercer estadio, pueden aparecer trastornos de la capacidad de su eliminación, no pasando de 5 por 1.000.

En general, no tiene gran significación la apreciación de la eliminación clorurada en los procesos renales, puesto que existen causas extrarrenales capaces de trastornarla; pero cuando se eliminan éstos (hambre y sed) y persiste la hipocloruria (inferior a 10 por 1.000), es lícito deducir la existencia de un trastorno eliminatorio de mecanismo renal.

Acidez urinaria.—En las fuertes eliminaciones de ácidos, en las que amenaza el peligro del coma diabético, se observan en la orina numerosos cilindros granulosos, lo que es debido a la acción lesiva de los ácidos, que provoca albuminuria y cilindruria. Este es un signo de importancia (KÜLZ). Otro signo importantísimo es la acidez. Se puede obtener la acidez de titulación y la iónica; esta última es

Instituto San Isidro de Madrid 2009

interesante, pero no indispensable en el estado actual de nuestros conocimientos.

Amoníaco urinario.—Normalmente representa el 5 por 100 del nitrógeno urinario (1 gramo por veinticuatro horas de nitrógeno en forma de amoníaco).

La dieta ácida aumenta el amoníaco urinario. El amoníaco neutraliza los ácidos eliminados. Cuanto más amoníaco haya en la orina, más ácidos habrán pasado a ésta. En la diabetes, los ácidos hemáticos se unen al sodio, y como sales de sodio llegan al riñón, donde el catión es sustituído por el amoníaco.

En la diabetes con acidosis, aumenta intensamente el amoníaco urinario (hasta el 35 por 100 y 40 por 100 de nitrógeno de la orina). Cuando es intensa la eliminación, existe el peligro del coma.

En la insuficiencia renal, el amoníaco urinario desciende notablemente y la orina es fuertemente ácida, porque el amoníaco de la orina se forma en el riñón.

Es factible, por tanto, en la diabetes y mediante la dosificación del amoníaco, formarse idea de la producción de cuerpos acetónicos.

En la leucemia y en la atrofia hepática, y, en general, en los graves procesos hepáticos, los aminoácidos urinarios dan un valor superior al que corresponde al amoníaco (método del formol); pero esto no reza en la diabetes.

Acido oxálico.—Se elimina en proporción de 0,020, aproximadamente, en el curso del día. Su aumento está ligado a enfermedades de la nutrición, cuando no a la alimentación rica en dicho cuerpo (judías verdes, espinacas, tomate, etc.).

Aminoácidos.—Se eliminan en proporción de 0,015 a 0,030 en veinticuatro horas. Aumentan en la insuficiencia hepática.

Relaciones urológicas.—*Relación nitrogenúrica:*

$$\frac{\text{Nitrógeno ureico}}{\text{Nitrógeno total}}$$

Normalmente esta relación es igual a 0,81. Desciende en la insuficiencia hepática.

Relación amoniúrica:

$$\frac{\text{Nitrógeno amoniacal}}{\text{Nitrógeno total}} = 0{,}4\ .$$

Su elevación es signo de insuficiencia hepática y de acidosis.

Relación ureogénica de MAILLARD (de acidosis de LANZEN-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

BERG).—Está constituída por el cociente de dividir el nitrógeno dosificable al formol por la suma constituída por el nitrógeno ureico y el nitrógeno dosificable al formol, o sea:

$$\frac{\text{N. amoniacal} + \text{N. aminado}}{\text{N. ureico} + \text{N. amoniacal} + \text{N. aminado}} = 0{,}06\,.$$

Aumenta en la acidosis.

Relación del ácido úrico a la urea.—Equivale a 0,025, y disminuye en las retención úricas.

Relación del ácido fosfórico al nitrógeno total.—Su valor normal es de 0,18, y aumenta en la fosfaturia.

ELEMENTOS ANORMALES.—**Albúmina.**—Hay que distinguir la falsa albúmina (fuerte proporción de elemento celular, arrastre de secreciones genitales, flujo, etc), de la albúmina verdadera, expresión de modificaciones de la excreción renal.

Sobre el riñón actúan, produciendo albuminuria de mayor o menor intensidad, las infecciones y las intoxicaciones.

Las mayores proporciones de albúmina se observan en las nefrosis (lipoidea, sifilítica, etc.). En la nefritis intersticial se aprecian cifras muy pequeñas.

Presentan albuminuria, además, los trastornos circulatorios (insuficiencia cardíaca).

Glucosa.—Es el signo más objetivo de la diabetes genuina. Aparece también sin existencia de lesión pancreática en la hiperepinefria, hipertiroidismo, insuficiencia hepática, descenso del dintel renal (diabetes renal), etc.; pero aparte la diabetes pancreática, las otras glucosurias están caracterizadas por cifras muy bajas.

La apreciación de la cantidad de glucosa, en unión de los datos del régimen alimenticio y de otros extremos (acidosis, glucemia), es fundamental para instituir el régimen de los diabéticos.

Acetona y cuerpos cetógenos.—Es un signo de acidosis común a varios estados: ayuno síndrome acidósico infantil (vómitos, inapetencia), diabetes con acidosis, etc. Su presencia en la diabetes es una amenaza de coma, cuando no la confirmación de éste.

Bilis.—Su presencia puede ser debida a obstáculos de la excreción que radiquen a cualquier altura del aparato excretor. Puede también originarse por hiperproducción biliar, hecho explicable, a mayor abundamiento, teniendo en cuenta el concepto moderno de la producción de la bilis originada en los tejidos de la economía y segregada por el hígado simplemente como hace el riñón respecto a

Instituto San Isidro de Madrid 2009

la orina (ictericias por destrucción de hematíes (hemolítica), etcétera. En este sentido de considerar al hígado como simple órgano excretor, la hipercolemia y la coluria serían signos de insuficiencia hepática.

Cuando hay disociación pigmentocolálica (ausencia de sales), hay que pensar en lesión de la célula hepática más que en obstáculo mecánico.

Urobilina.—Por el método de GRIMBERT se aprecia la urobilina y su cromógeno,, y es un procedimiento que puede practicarse aun en orina con bilis e índican.

La urobilina y su cromógeno se originan en el intestino por reducción de la bilirrubina, pero también se forma en el hígado y otros lugares de la economía. La urobilina acarreada por la porta, se oxida de nuevo en el hígado y forma bilirrubina; parte de aquélla se elimina con la bilis y parte con la orina, en su éxodo por las suprahepáticas. Por esto, cuando el poder de oxidación del hígado se aminora, hay aumento de urobilina en la sangre y se produce hiperurobilinuria, que puede ser un signo de insuficiencia hepática.

También aumenta la urobilinuria cuando hay destrucción de sangre y un incremento de urobilina intestinal, cuyo exceso no puede oxidar el hígado normal, y también, cuando el aumento de urobilina intestinal se acentúa por la intensificación de la putrefacción en el intestino.

Aumenta la urobilinuria, probablemente por afección hepática, en las enfermedades infecciosas: erisipela, tifoidea, escarlatina, pulmonía, reumatismo articular agudo, procesos supuratorios, etc.; en la descompensación cardíaca (por éstasis hepático), siendo un signo prematuro, pero cuando se acompaña de insuficiencia renal, desaparece la urobilina y el urobilinógeno; en la colecistitis (solamente en el ataque, cediendo en los intervalos); cirrosis; ictericia catarral; sífilis hepática; colangitis; intoxicaciones alcohólicas y clorofórmica; enfermedad de BASEDOW y en algunas neuropatías; anemia hemolítica (ictericia hemolítica y anemia perniciosa, pero no en la anemia aplástica) y en el cáncer gastrointestinal, en cuyo proceso se ha sospechado que sea debido el aumento a metástasis hepáticas, sin que este argumento sea válido, desde el momento que las localizaciones circunscritas hepáticas no producen urobilinuria, y, en cambio, se comprueba cuando suceden a las localizaciones cancerosas gástricas o intestinales.

Es de interés establecer la relación existente entre la proporción de urobilina intestinal y urinaria. La primera predomina en el esta-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

do normal, y la segunda en los procesos hepáticos. En los procesos hemolíticos predomina la urobilina intestinal.

Sabido que la urobilina es un pigmento normal de la orina, y sabido que sus aumentos pueden tener un gran valor diagnóstico, ¿dónde está el límite y cómo y en qué circunstancias dictaminaremos que este límite ha sido sobrepasado? ¿Utilizaremos las reacciones sensibles o emplearemos las que son menos, para así acusar las urobilinurias de mayor intensidad?

Realmente la cuestión no puede resolverse de un modo satisfactorio; pero sí puede adoptarse un criterio que, a nuestro juicio, es lo más aproximado a la verdad en el estado actual de nuestros conocimientos.

En primer lugar, las reacciones más sensibles no son las que como tales consideran algunos libros. Esto lo habíamos observado nosotros hace mucho tiempo, y así se pronuncian también BRULÉ y GARBAN (1). Es verdaderamente notable el hecho, pero indiscutiblemente un hecho positivo, que aquellas reacciones más complicadas, basadas en la extracción de la urobilina mediante cloroformo, alcohol amílico, etc., lejos de dar mayor sensibilidad, la restan; pues si bien la urobilina es soluble en los cuerpos mencionados, es indudable que, al emulsionarse la orina y el cuerpo con ella no miscible, no consigue éste arrastrar la totalidad del pigmento disuelto. Además, las operaciones previas a que la orina se somete (defecación con el sulfato mercúrico) precipitan parte de la urobilina en unión de los otros cuerpos de que pretendemos aislarla.

Los métodos más sencillos son los más sensibles, sobre todo el basado en la producción de la fluorescencia con las sales de zinc sin previa extracción de la urobilina, es decir, el método de SCHLESINGER. Con este método han obtenido BRULÉ y GARBAN pruebas positivas en todas las orinas normales.

Como dicen estos autores, no basta que el analista consigne en sus informes simplemente la presencia de urobilina. Esto no aclara nada. Es preciso que dé a entender el grado de urobilinuria, ya que no puede expresarse de un modo matemático. Los mencionados autores proponen considerar como patológicas las urobilinurias apreciables por los métodos menos sensibles. Esto nos ha parecido de un gran sentido clínico. Nosotros, en efecto, hemos podido comprobar que, dada la intensidad de fluorescencia de una orina por el método de GRIMBERT, era necesario diluirla siete a ocho veces

---

(1) *Presse Médicale*, 1921.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

para obtener el mismo grado de fluorescencia por el proceder de SCHLESINGER. Por consiguiente, cuando la reacción de GRIMBERT es netamente positiva, se puede hacer constar que existe una urobilinuria patológica.

Otro punto que debe tener en cuenta el clínico es la concentración de la orina. Sabido es, como lo ha demostrado GILBERT, que una orina urobilínica, diluyéndola, toma los caracteres de la orina normal, y que una orina normal que se concentra, toma los caracteres de la urobilínica. Por consiguiente, aun cuando las reacciones de la urobilina acusen proporción anormal, se tendrá en cuenta si trabajamos con orina concentrada o de una densidad normal. En el primer caso no podemos seguir el criterio expresado.

Indoxilo y derivados escatólicos.—Aparecen con el régimen cárneo, en ciertos procesos intestinales, en el estreñimiento y, en general, siempre que existe putrefacción intestinal anormal.

Sangre y hemoglobina.—La hematuria y la hemoglobinuria tienen distinta significación. La primera es debida a una lesión del aparato excretor urinario; la segunda, consecuencia de la lisis eritrocítica (hemoglobinuria paroxística, envenenamientos, transfusión sanguínea, etc).

Lipuria y quiluria.—Son del mayor interés los cuerpos lipoideos birrefringentes demostrables por el microscopio polarizador en la nefrosis lipoidea. También se observan cuerpos grasos en la intoxicación fosfórica.

La quiluria es signo que se observa en la filariosis y bilharziosis.

Datos microscópicos.—Las concreciones de ciertos cuerpos químicos ya amorfas, ya cristalizadas, tienen cierto interés; tal es la presencia del oxalato cálcico para el diagnóstico de la litiasis oxálica, la demostración de leucina y tiroxina en la insuficiencia hepática, etcétera. Algunas veces estos datos se pueden obtener por sencillas pruebas químicas; por ejemplo, en la investigación de los sedimentos fosfáticos y uráticos. Pero donde la investigación microscópica adquiere principal relieve es en los datos citológicos y bacteriológicos. A este respecto hay que citar la investigación de los corpúsculos del pus (piocitos), hematíes, espermatozoides, filamentos, cilindros genuinos (considerados hoy todos ellos en su origen como de naturaleza epitelial, ulteriormente sujetos a tan hondas modificaciones que llevan a su clasificación en granulosos, hialinos, etc.), cilindroides, modernamente dotados de mayor importancia en la investigación de los procesos renales, siempre que no existan procesos inflamatorios de la vejiga urinaria, etc. Es de mucho interés, como

Instituto San Isidro de Madrid 2009

hemos dicho, la demostración de los cuerpos birrefringentes, demostrables por las imágenes de interferencia mediante el microscopio polorizador. La presencia de estos cristales es uno de los signos de la nefrosis lipoidea.

La citología de naturaleza epitelial es muy fácil de establecer en cuanto a su origen por lo que afecta a las células vesicales; pero es muy difícil en cuanto se refiere a las células renales, no habiendo otro dato en colaboración con éste, porque las células altas del uréter, las de la pelvis renal y las genuinamente renales, son sumamente parecidas. Ahora bien: nos pronunciaremos en uno u otro sentido, juzgando por la coexistencia de otros elementos renales (cilindros) o de cristales y piocitos (pielitis calculosa), etc.

La investigación bacteriológica practicada en la orina recientemente emitida, puede poner en evidencia, sencillamente por el estudio de los frotes obtenidos con el producto de la centrifugación, gérmenes comunes puógenos y gérmenes netamente específicos. Entre los primeros citaremos el estafilococo, el estreptococo, el colibacilo, etc. Entre los segundos, el gonococo y el bacilo de Koch. Los datos citológicos unidos a este extremo y la investigación clínica permitirán, tratándose de determinados gérmenes, ver si se trata de una sencilla eliminación o de la existencia de una lesión recayente en el aparato urinario. En gran número de casos es preciso recurrir a las siembras (gonococo b. de Koch) e incluso a pruebas biológicas (inoculación al cobayo tratándose del b. de Koch).

Es de gran importancia epidemiológica la bacteriuria de la fiebre tifoidea.

EL METABOLISMO BASAL

Noción de metabolismo basal.—El organismo, oxidando los principios inmediatos, origina calor. El incremento en la absorción de oxígeno significa incremento en la producción de calor e incremento en el total metabolismo del cuerpo.

La exposición al frío, la digestición alimenticia y el ejercicio físico, aumentan la absorción de oxígeno y, por tanto, la producción de calor. Estos tres principios fueron erigidos por LAVOISIER (1). Pues bien, dichos factores: acción del frío, digestión y

(1) LAVOISIER concibió que el oxígeno entraba en combinación con la sustancia quemada, originando el calórico. Su equivocación consistió en creer que el oxígeno se combinaba con el hidrógeno y el carbono en los pulmones para producir calor.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ejercicio, son los únicos que elevan el metabolismo en estado de salud. Si eliminamos, en lo posible, dichos factores, obtenemos lo que se denomina *metabolismo basal*.

Siendo proporcional la cantidad de oxígeno que se consume a la cantidad de calor que se produce, si medimos aquélla, obtenemos el valor de ésta; obtenemos, por la medida del calor, la medida de los fenómenos de combustión del organismo, que vale tanto como decir que se miden los fenómenos metabólicos o metabolismo.

Ahora bien: este metabolismo así medido, sin tener en cuenta la acción de los alimentos, del frío y del ejercicio, nos daría cifras no comparables de unos individuos a otros. Por eso se ha recurrido a medir el metabolismo colocando al individuo en las condiciones de menor consumo de oxígeno que es posible, haciendo la determinación previo ayuno de doce a catorce horas; previo reposo de una hora, y a una temperatura ambiente de 20°. En estas condiciones de mínimo consumo es como obtenemos el factor de *metabolismo mínimo, de base*, o *metabolismo basal*.

El metabolismo basal está constituído por la cantidad de calorías producidas por hora y metro cuadrado de superficie corporal, puesto el individuo de nuestra observación en condiciones de mínima producción de calórico.

Es primordial expresar el metabolismo basal por metro cuadrado de superficie, porque el aumento de peso aumenta el consumo de oxígeno, ocurriendo otro tanto con la talla. Si no se expresara por unidad de superficie, los resultados no serían comparables.

Cómo se determina el metabolismo basal.—El individuo objeto de la experiencia, ayuno de doce a catorce horas, en una habitación a 20°, aproximadamente, y previo el reposo de una hora cuando menos (cómodamente acostado) (1), respira en un espacio limitado, con oxígeno.

Son sumamente cómodos los metabolímetros de circuito cerrado, como el de BENEDICT, por ejemplo. (Véase figura 132.)

En los aparatos de circuito cerrado, el sujeto objeto de la exploración respira el oxígeno puro contenido en una cámara *ad hoc*, y cuya cantidad se determina con facilidad haciendo directamente la lectura del oxígeno consumido. En los de circuito abierto, el sujeto respira aire atmosférico, deduciéndose el O consumido por la diferencia entre el O del aire inspirado y espirado.

---

(1) Por cada kilogramo que aumenta el peso de un hombre, aumenta la producción de calórico en 15,8 calorías por veinticuatro horas. Esta cifra en la mujer es de 8,27. Del mismo modo, un centímetro de aumento en la talla representa 16,6 calorías más en veinticuatro horas, y 6,9 en la mujer (HARRYSS y BENEDICT).

Instituto San Isidro de Madrid 2009

En el aparato de BENEDICT se dispone el oxígeno, en cantidad conocida, en el gasómetro G. Las oscilaciones de presión de esta cámara se transmiten por el hilo *h* al contrapeso *c*, el cual, por una plumilla, las registra en el tambor *R*, obteniéndose así una gráfica de la respiración. Por medio de dos tubos, *T* y *T'*, abocados por un extremo al gasómetro G (mediante dos válvulas que se abren alternativamente: una en la inspiración y otra en la espiración) y por el otro extremo unidos a un dispositivo que se adapta a la boca del enfermo, se mide la cantidad de oxígeno consumido por éste durante un cierto tiempo (quince a veinte minutos), eligiendo los seis minutos durante los que la respiración ha sido más regular. Se anota la altura de la gráfica correspondiente a dicho período, se calcula el consumo por hora y, por tanto, las calorías producidas en esta unidad de tiempo, y se divide por el área del cuerpo del enfermo, obteniéndose así la cifra del metabolismo.

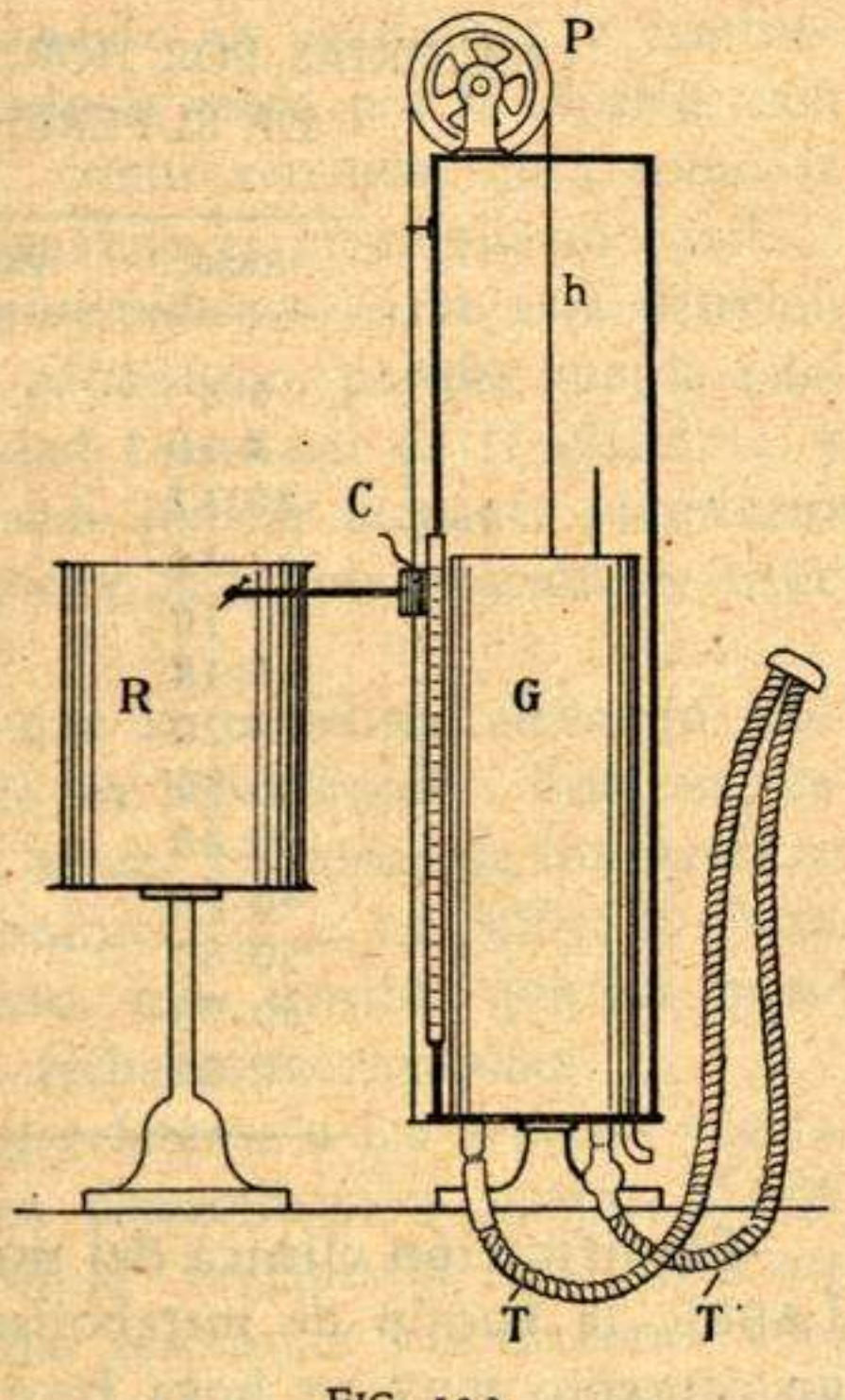


FIG. 132.

El área del cuerpo se calcula por la fórmula de BOIS:

$$A = P \times 0{,}425 \times T \times 0{,}725 \times 71{,}84 ,$$

en la que *A* representa el área corporal, *P*, el peso y *T* la talla. Sin embargo, se evitan estos cálculos sirviéndose de las tablas construídas con este objeto.

Finalmente, se compara esta cifra con la que corresponde a un sujeto de la misma edad y del mismo sexo que el que observamos, y expresaremos su metabolismo indicando el tanto por ciento de aumento o disminución con relación a este tipo de referencia. Así, cuando decimos que el metabolismo basal de un enfermo es + 50, queremos decir que es el 50 por 100 superior al de un individuo normal de su misma edad y sexo, sin olvidar que las calorías están expresadas por hora y metro cuadrado de superficie. Resulta, pues, la determinación fácil y los datos que arroja perfectamente comparables.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Influencia de la edad y del sexo en el metabolismo basal.—Va aumentando hasta la adolescencia, y disminuye a partir de esta época durante el resto de la vida.

Es más elevado en el hombre que en la mujer, siempre, desde luego, en igualdad de condiciones respecto a peso, talla y edad.

Las cifras normales del metabolismo basal.—Normalmente, el adulto tiene un metabolismo basal de 36 a 38 calorías. He aquí un cuadro del metabolismo en diferentes edades de la vida:

CALORIAS POR HORA Y METRO CUADRADO
DE SUPERFICIE CORPORAL

Edad	Varones	Hembras
6-8	58,0	58,0
8-10	54,0	54,0
10-12	52,0	50,0
12-14	50,0	46,0
14-16	46,0	43,0
16-18	43,0	40,0
18-20	41,0	38,0
20-30	39,5	37,5
30-40	39,5	36,5
40-50	38,5	36,0
50-60	37,5	35,0
60-70	36,5	34,0
70-80	35,5	33,0

Significación clínica del metabolismo basal.—Como recuerda LABBÉ, la noción de metabolismo basal resucita, en cierto modo, un concepto muy en boga hace veinticinco años: el retardo de la nutrición.

El metabolismo basal nos da idea del grado de actividad de las combustiones orgánicas; pero, hasta la fecha, sólo nos rinde indiscutibles beneficios en un pequeño número de problemas diagnósticos y terapéuticos, y aun cuando se haya propuesto nada menos que una clasificación de las entidades nosológicas basadas en este concepto, los espíritus serenos rechazan tal exageración y se limitan a reconocer en esta determinación biofísica un elemento más, utilísimo, pero de reducida aplicación, con que cuenta la Medicina de nuestros días.

Enfermedades en que tiene más importancia la determina-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ción del metabolismo basal. — *Hiperfunción e hipofunción del tiroides.*—El tiroides es el órgano activador por excelencia de las combustiones de la economía. Tanto en el *Basedow* típico como en las formas de *hipertiroidismo* de penuria sintomática, el metabolismo basal está aumentado. *Constituye el síntoma de mayor constancia del hipertiroidismo.* Lleva a veces a aumentos del 100 por 100 y aun más.

En el *hipotiroidismo* (mixedema congénito, espontáneo o quirúrgico, insuficiencia tiroidea, etc.), el metabolismo basal está disminuído (50 y 60 por 100 de disminución en ocasiones) y también con mucha constancia, pero disimulado, a veces, por la hiperfunción hipofisaria coexistente, cuyo valor, como veremos, obra como la hiperfunción tiroidea; es decir, acentuando el metabolismo basal.

En ambos estados, *hiper* e *hipotiroidismo,* sirve esta determinación para el diagnóstico; para el pronóstico, porque guarda relación con la intensidad de la actividad funcional de la glándula, y para el tratamiento, porque nos puede indicar la pauta terapéutica en tratamientos como la radioterapia y la administración de tiroidina.

La experiencia ha demostrado que la tiroidina, elevando paulatinamente el metabolismo basal de un hipertiroideo, llega en ocasiones a superar la cifra normal sin acusar síntomas de intolerancia; es decir, que la determinación metabolimétrica es un índice de tratamiento, en estos enfermos, más fino, más sensible que los meros signos de intolerancia que hasta la fecha nos orientaban.

Un punto muy interesante es el referente a las neurosis vegetativas seudohipertiroideas, bajo cuya denominación agrupa MARAÑÓN aquellos enfermos con síntomas vegetativos (palpitaciones, temblor, adelgazamiento, taquicardia, reacciones vasomotoras, etc.) y de fondo neurósico, que suelen ostentar el diagnóstico de neurastenia, vagotonía, neurosis vegetativa, neurosis circulatoria, etc. Estos enfermos con síntomas hipertiroideos eran, como tales diagnosticados, casi siempre, antes de contar en la clínica con el auxilio de la metabolimetría. Actualmente, esta determinación puede ayudar valiosamente al esclarecimiento del diagnóstico.

Es importante señalar que aun cuando en los bocios simples no hay hipermetabolismo, existe, a veces, siquiera sea ligeramente, al comienzo del bocio en los jóvenes.

En relación con el diagnóstico del Basedow, citaremos la posibilidad de hacerle en jóvenes nerviosos con adelgazamiento, siendo así que puede tratarse de anorexia mental. LABBÉ y STEVENIN han

Instituto San Isidro de Madrid 2009

demostrado que el descenso del metabolismo en algunos casos de adelgazamiento, podía caracterizar la anorexia mental. Recuérdese que la inanición relativa produce hipometabolismo, así como eleva el metabolismo basal la sobrealimentación, sobre todo a base de albuminoides.

Obesidad.—Desde luego, en la obesidad simple, es decir, sin hipofunción endocrina (tiroidea, genital o hipofisaria,) el metabolismo es prácticamente normal. En la obesidad con deficiencia de estas glándulas, el metabolismo tiene cifras inferiores a las normales.

Vemos que en cuanto al diagnóstico de la obesidad, el metabolismo nos da una orientación. En cuanto a su tratamiento no son menos interesantes las aportaciones metabolimétricas.

CARRASCO hace hincapié en la importancia de la tiroidina como tratamiento de fondo en todo obeso aun sin insuficiencia tiroidea. por ser aquel medicamento el único del que disponemos para acrecentar, seguramente, el consumo energético. Pero este empleo precisa hacerle racionalmente. El autor, con arreglo a la determinación del metabolismo basal, clasifica a los obesos en tres grupos: 1.º *Con metabolismo normal,* privativos del tratamiento por tiroidina, que se suspenderá cuando la cifra metabolimétrica supere a +12. 2.º Con *metabolismo inferior al normal,* en el que la tiroidina se administrará en la dosis necesaria y persistente para obtener cifras normales de metabolismo, reduciendo entonces en lo posible las cantidades del fármaco. Pertenecen a este grupo todas las obesidades de origen endocrino (mixedema, hipotiroidismo frustrado, síndrome de FRÖLICH, seudohermafroditismo prepuberal, etc.). 3.º *Obesos con metabolismo basal elevado.* Este importante grupo puede beneficiarse también de la tiroidina, a excepción de los enfermos con hipertiroidismo, eliminando la causa provocadora de la elevación metabolimétrica. Estas causas pueden ser: la hipertensión y la alimentación rica en albuminoides.

Otras enfermedades en que se ha estudiado el metabolismo basal.—Se ha estudiado en numerosas. De tales observaciones pueden hacerse dos grupos. Uno, caracterizado por aquellas enfermedades que, dando cifras metabolimétricas de cierta constancia en cuanto a su signo, tiene en ellas poca importancia esta determinación por caracterizarse por otros síntomas muy singularizados. Cabe mencionar aquí las leucemias, con su aumento de metabolismo a veces tan acentuado como en los mayores hipertiroidismos; la anemia

Instituto San Isidro de Madrid 2009

perniciosa, las enfermedades infecciosas y la hipertensión (1), igualmente con hipermetabolismo.

En otro grupo pueden encasillarse las enfermedades cuyos datos metabolimétricos no tienen la constancia requerida para ser erigidos en datos diagnósticos. A este respecto deben citarse las alteraciones de la hipófisis, entre las que se ha descrito aumento del metabolismo en la acromegalia y disminución en el síndrome adiposo-genital hipofisario; los síndromes de las glándulas genitales, que responden en el mismo sentido que el tiroides; las modificaciones señaladas en la diabetes, que parecen ser por hipermetabolismo en las formas graves, etc.

---

(1) Acaso por hiperadrenalinemia, dado que la inyección de adrenalina da lugar a hipertensión, hiperglucemia e hipermetabolismo.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

ÍNDICES

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

A

Abrina, 106.
Accidentes hipoglucémicos, **428**.
— hipoglucémicos de la insulinoterapia (Tratamiento por la adrenalina de los), **418**.
Acción precipitante y precipitinas, **55**.
Acidez urinaria, **643**.
Acido oxálico, **644**.
— úrico, **642**.
— úrico de la sangre (Determinación del), **462**.
Acidosis infantil (Tratamiento por la insulina de la), 427.
Acné (Tratamiento del), 256.
Actinomyces bovis, **508**.
Adrenalina, 353, **378**, **416**.
— (Prueba de la), **362**.
Aglutinación y aglutininas, **48**.
Aglutininas (Reacciones diagnósticas basadas en la presencia de), **290**.
Aglutinógenos, 37.
Aglutinoides, 37, 53, 56.
Agranulocitosis, 615.
Agresinas, **32**.
Albuminoprecipitinas, 56.
Albuminorreacción en el esputo, **541**.
Alergenos, 133.
Alergia, **131**.
Alergias hemorrágicas, **136**.
Alexina, 60, 78, **87**, 88, 89.
Amboceptores, **60**.
Amebas, **566**.
Amenorrea, 407.
Aminoácidos, **644**.
Amoníaco urinario, **644**.
Anabacterianos, **208**.
Anafilaxia, **110**.
— activa, 117.
— hereditaria, 117.
— inversa, 117.
— *in vitro*, 117.
— pasiva, 117.
Anafilotoxina, **32**.
Analergia, **140**.
Análisis de orina (obtención del producto), **450**.
— de pus y líquidos patológicos (obtención de estos productos), **451**.
— de sangre (modo de recoger el producto), **446**.
— de sangre (obtención del producto), **445**.
Anatoxina, 65.
— diftérica, **261**.
Anatoxinas (Inmunización por las), **212**.
Anemia perniciosa (Tratamiento de la), **430**.
Anemias (Tratamiento opoterápico de las), **430**, **431**.
Anergia, **140**.
Anillos de CABOT, 611.
Anisocitosis, 611.
Anquilostoma duodenal, **571**.
Antianafilaxia, **117**.
Anticuerpos, **48**.
— (Lugar y modo de formación de los), **66**.
Antiendotoxinas, **63**.
Antiexotoxinas, **63**.
Antígeno de FORSSMAN, **43**.
— flagelar, **53**, 293.
— somático, **54**, 293.
— Vi, 293, 294.
Antígenos, **38**.
— coloreados (Reacciones de floculación con), **344**.
— H y O, **54**, 293.
Antihormonas, **355**.
Antitiroidina, **407**.
Antitoxina diftérica, **178**.
— escarlatinosa, **183**.
— tetánica, **182**.
Antitoxinas, **63**.
Antivirus, **101**.
— antipuógeno, **273**.
— antipuógeno en pomada (Pomavirus), **274**.
— estafilocócico, **272**.
— estreptocócico, **273**.
— (Inmunización por los), **220**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Antivirusterapia, **270**.
Apendicitis, 190.
Apotoxina, 121.
ARNETH (Esquema de), **616**.
ARRHENIUS y MADSEN (Teoría de), **45**.
ARTHUS (Fenómeno de), **111**.
Ascárides lumbricoides, **570**.
ASCHOFF (Sistema retículoendotelial de), **82**.
ASHNER (Prueba del reflejo oculocardíaco de), **363**.
Asma (Tratamiento opoterápico del), **414**, **417**.
— (Tratamiento por la adrenalina del), **417**.
— (Tratamiento por la pituina del), **414**.
Ass pox, 222.
Astenia (Opoterapia de la), **440**.
Atonía intestinal (Tratamiento por la pituina de la), **414**.
— uterina (Tratamiento por la pituina de la), **413**.
— vesical (Tratamiento por la pituina de la), **414**.
Atopia, **132**.
Atropina (Prueba de la), **363**.
AUER y LEWIS (Teoría de), **125**.
Autocoides, **352**.
Autofagia fagocítica, **81**.
Autohemoterapia, **149**.
Autosueroterapia, **149**.
Autovacunas, **207**.
Auxina, **355**.

B

Bacilo *bellonensis*, **511**.
— de DUCREY, **540**.
— de KOCH, **507**, 525.
— de KOCH-WEEKS, **530**.
— de la lepra, **525**.
— del muermo, **526**.
— diftérico, **514**, 525, 531.
— esporógeno, **512**.
— histolítico, **512**.
— perfringens, **511**.
— piociánico, **506**.
Bacilos seudodiftéricos, **517**.
Bacteriemia, **29**.
Bacteriófago, **217**.
Bacteriolisinas, 38, 60, 88, 90.
Bacteriolisis, **59**.
Bacteriopexia, **86**.
Bacterioprecipitinas, **56**.
Bacteriotropinas, **58**.
Balantidium coli, 567.
Basofilia, 611.
BESREDKA (Teoría de), **123**.
Bilirrubina de la sangre (Determinación de la), **469**.
Bilirrubinemia, **603**.
Biofilaxia, **108**.
Biopsia (Técnica de la), **452**.
Biotropismo, **141**.
Bocio endémico, 405.
BORDET (Teoría de), **47**.
BORDET-GENGOU (Reacción de), **61**.
Borotirina, **405**.
Botriocephalus latus, **568**.
Bronconeumonía (Tratamiento de la), 200.
Brucelosis (Diagnóstico por la reacción de aglutinación de las), **622**.
BURNET (Reacción de), **306**.

C

Calcemia, **603**.
— (Regulación de la), 375.
Calcio de la sangre (Determinación del), **467**.
Calciterapia *per os*, **435**.
CALMETTE y GUERIN (Vacuna de), **234**.
Calonas, 352.
Capsurrenina, **418**.
Caquexia hipofisaria, 415.
— tireopriva, 405.
Carbunco, **507**.
— (Profilaxia del), **195**.
— (Tratamiento del), **195**.
Caries dentaria (Tratamiento de la), 436, 439.
CASSONI (Reacción de), **305**.
CASTELLANI (Prueba de), **52**.
Cataforesis, **20**.
Cercomonas intestinalis, 567.
Ciclo estral, **395**.
Cirrosis hepática, 432, 433.
Citasa, **60**, 67.
Citocol (Reacción II de SACHS y WITEBSKY), **344**.
Citolisinas, **38**, **60**.
Citolisis, **59**.
Clasovacunas, **209**.
Clorosis (Tratamiento de la), 430, 431, 441, 442.
Cloruremia, **604**.
Cloruria, **642**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Cloruros de la sangre (Determinación de los), **468**.
Coagulación de la sangre (Determinación del tiempo empleado en la), **477**.
Coagulinas, 90.
Cociente albuminoideo, **596**.
COHN (Hipótesis de), **13**.
Colagobil, **433**.
Colapso (Tratamiento por la pituina del), **414**.
Colesterina de la sangre (Determinación de la), **467**.
Colesterinemia, **601**.
Colibacilo, **506**.
Colibacilosis (Diagnóstico por la reacción de aglutinación de la), **623**.
Coloidoclasia, **116**, 125.
Colonias R y S, **54**, 293.
Coma diabético (Tratamiento por la insulina del), **426**.
Complemento, **61**.
Complementoide, 61.
Complicaciones gripales (Profilaxia de las), 256.
— gripales (Tratamiento de las), 256.
Constante de AMBARD (Interpretación de los valores de la), **593**.
— de AMBARD (Obtención de los productos para la determinación de la), **450**.
Constitución química de las hormonas, **353**.
Contaje de glóbulos, **479**.
Contenido gástrico (Examen del), **564**.
Coqueluche (Profilaxia por el suero de convalecientes de la), **149**.
— (Vacuna contra la), **253**.
Cow-pox, 222.
Creatinina de la sangre (Determinación de la), **462**.
Creatininemia, **597**.
Cretinismo endémico, 405.
Criptotoxinas, **211**.
Crup, **176**, 178.
Cuerpos de JOLLY, 611.
Curva de la hiperglucemia provocada, **599**.

CH

Chancro blando (Intradermorreacción para el diagnóstico del), **310**.
Choque anafiláctico, **110**, 111, 112, 113, 115, 116, 119.
— anafilactoide, **126**.
— sérico primario (Evitación del), **168**.
Choque sérico primario (Tratamiento del), **169**.
CHVOSTECK (Signo de), **375**.

D

DANYSZ (Fenómeno de), **64**.
Datos para la interpretación de los análisis clínicos, **589** y siguientes.
Decapsulación suprarrenal, **380**.
Delgadez esencial (Tratamiento por la Insulina de la), 427.
Dermatosis hipotiroideas, 405.
Deuterotoxinas, **37** y 45.
Diabetes (Curva glucémica en la), **600**.
— (Régimen en la), **420**.
— insípida (Tratamiento por la Pituina de la), **414**.
— renal (Curva glucémica en la), **601**.
Diagnóstico bacteriológico de la difteria, **517**.
— por sueroaglutinación, **290**.
Diátesis hemorrágica (Tratamiento opoterápico de las), **431** y **432**.
DICK (Reacción de), **303**.
Difteria (Profilaxia de la), **176**, **261**, 267 y 268.
— faucial, **177**, 178.
— hipertóxica, 176-178.
— nasal, **177**.
Diplobacilo de Morax, **530**.
Disco prolígero, 389.
Disentería (Diagnóstico por la reacción de aglutinación de la), **623**.
— bacilar (Tratamiento de la), **201**.
DOERR (Teoría de), **121**.

E

Ectodermosis neurotropas, 22.
EHRLICH (Teoría de), 35.
Emmenin, 399.
Endocrinología (Generalidades de), **349**.
Endotoxinas, **30**, 63.
Enfermedad de ADDISON, 381, 382, 417, 418.
— del suero, **162**.
— del suero (Patogenia de la), **167**.
Entameba coli, 566.
— histolítica, 566.
— tetrágena, 566.
Enterococo, **506**.
Enteropancreol, **433**.
Enterovacuna tífica (T. A. B. C.), **258**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Enuresis (Tratamiento por la Pituina de la), 414.
Eosinofilia, 615.
Epitalaxia, **136.**
Epitoxinas, **45.**
Epitoxoides, **45.**
Erb (Signo de), **375.**
Eritrosan, **429.**
Escarlatina, 187.
— (Profilaxia de la), **148, 188, 260.**
— (Tratamiento de la), **187.**
— (Tratamiento por el suero de convalecientes de la), **148.**
Eskeptofilaxia de BESREDKA, **173.**
Espasmofilia, 436, 439.
Espiroqueta de la sífilis, **535.**
— refringens, 537.
Esputo (Albuminorreacción del), **640.**
— (Examen citológico del), **542.**
— (Examen del), **541.**
— (Examen microbiológico del), **542.**
— (Histología del) **640.**
Esquema de ARNETH, **616.**
Estados cloróticos (Tratamiento de los), 441, 442.
Estafilococo, **503.**
Estafilococos anaerobios, **504.**
Estasis intestinal (Tratamiento por la Pituina del), 415.
Esterilidad, 407.
Estimulinas, 86.
Estral (Ciclo), **395.**
Estrano, 354.
Estreñimiento (Opoterapia del), 433.
Estreptocócica (Tratamiento de la infección), **193, 194, 273.**
Estreptococo, **504.**
— *acidi lácticí*, **505.**
— escarlatinoso, **505, 522.**
— *hérbidus*, **505.**
— mucoso, **505.**
— no hemolítico vaginal, **505.**
— putrífico, **505.**
— *viridans*, **505.**
Estrina, **392.**
Euergia, 92.
Examen de los productos de expectoración (Técnica de la recogida para el), **451.**
Exámenes histológicos (Técnica de la Biopsia), **452.**
Exhormonas, 356.
Exotoxinas, **30**, 63.
Exploración de la función hepática, **579.**
— del funcionalismo renal, **574.**
Extracto total suprarrenal, **418.**
Exudados faríngeos y bucales (Examen de los), **513.**
— y trasudados, **637.**

F

Fagocitos, 77.
Fagocitosis, 22.
Fagorresistencia, 218.
Fagotelios, 98.
FAHRAEUS (Reacción de), **619.**
Fasciola hepática, **570.**
Fase negativa, **70**, 207, **243.**
Fenómeno de ARTHUS, **111.**
— de DANYSZ, **64.**
— de KOCH, **131.**
— de SANARELLI, **136.**
— de SHWARTZMAN, **137.**
— de zona, 47, **53.**
Fenómenos séricos, **162.**
— séricos secundarios (Evitación y tratamiento de los), **169.**
Fermentos, **31.**
— defensivos, **69.**
— lácticos, **279.**
Ferrovarsina, **441.**
Fiebre de Malta, 196.
— de Malta (Profilaxia de la), **250.**
— de Malta (Tratamiento de la), **251.**
— tifoidea (Prevención de la), **244, 258,** 267, 268.
— tifoidea (Tratamiento curativo de la), **245.**
Filaxia, **109.**
Foliculina, 354, 391, **392, 408.**
— (Investigación en orina de la), **587.**
— (Unidad de), **394.**
Folículo ovárico (Evolución del), **389.**
Fórmula leucocítica, **482, 615.**
FORSSMAN (Antígeno de), **43.**
Fosfatos, **642.**
Fosforemia (Regulación de la), 376.
FRANK (Reacción de), **588.**
FREI (Reacción de), **310.**
FRIEDBERGER (Teoría de), **121.**
Función hepática (Exploración de la), **579.**
Funcionalismo renal (Exploración del), **574.**

G

Gangrena pulmonar, 190.
Glándula intersticial del testículo, 386.
Glándulas sexuales, **386.**

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Glóbulos blancos (Contaje de los), **481**.
— rojos, **607**.
— rojos (Alteraciones morfológicas de los), **481**.
— rojos (Contaje de los), **479**.
Glucemia, **598**.
Glucosa de la sangre (Determinación de la), **464**.
Gonococo, **530-531**.
GRAAF (Folículo de), **388**.
Grupo citófilo, 38.
— complementófilo, 38.
— ergóforo o cimóforo, 37.
— haptóforo, 37, 64.
— toxóforo, 37, 64.
Grupos sanguíneos (Determinación de los), **483**.

H

Haptenos, **38**.
Harmozonas, 352.
Heces (Examen de las), **565**.
Hematíes granulosos, **611**.
— nucleados, **611**.
— punteados, **611**.
Hemocultivo, **623**.
Hemoglobina, **609**.
— (Determinación de la), **472**.
Hemograma de SCHILLING, **619**.
Hemolisinas, **60**.
Hemorragia (Determinación del tiempo empleado en cohibirse la), **477**.
Hemorragias (Tratamiento opoterápico de las), 417, 431, 432, 436.
Hemotón, **430**.
Hepatina, **432**.
Hidrotropismo, 107.
Himenolepis diminuta, 570.
— *nana*, **569**.
Hipercromemia, 608.
Hipercromia, **611**.
Hiperepinefria, 383.
Hiperfoliculinismo, **408**.
Hiperglobulia, **608**.
Hiperglobulia absoluta, **608**.
— relativa, **608**.
Hiperinsulinismo, **386**.
Hiperluteinismo, **408**.
Hiperparatiroidismo, 377.
Hipertimismo, 373.
Hipertiroidismo (curva glucémica en el), **601**.
— (Tratamiento opoterápico del), **406**, 407, 411, 427, 440.
Hipocromía, **611**.
Hipofisina, **415**.
Hipófisis, **364**.
— (Acción sobre el metabolismo hidrocarbonado, del lóbulo anterior de la), **368**.
— (Acción sobre el metabolismo de las grasas, del lóbulo anterior de la), **369**.
— (Acción sobre el tiroides, del lóbulo anterior de la), **367**.
— (Acción sobre la glándula suprarrenal, del lóbulo anterior de la), **368**.
— (Acción sobre la lactogénesis, del lóbulo anterior de la), **369**.
— (Acción sobre las glándulas paratiroides, del lóbulo anterior de la), **368**.
— (Acción sobre las glándulas sexuales, del lóbulo anterior de la), **365**.
— (Lóbulo anterior de la), **365**.
— (Lóbulo intermedio de la), **370**.
— (Lóbulo posterior de la), **371**.
Hipoglobulia, **608**.
Hipomenorrea, 407.
Hipoparatiroidismo, 375.
Hipopituitarismo menopáusico, 415.
Hipotiroidismo, 403, 405.
Hipotrepsia infantil (Tratamiento por la Insulina de la), 427.
Histamina, 128, 167.
Histiocitos, 81.
Hongos patógenos, **508**.
Hormona masculina, 354.
— placentaria, **399**.
— sexual masculina, **397**.
Hormonas, **351**.
— (Constitución química de las), **353**.
— de las plantas, **355**.
— sexuales masculinas, **397**.
Horse pox, 222.

I

Incretocal, **435**.
Indoxilemia, **606**.
Indoxilo de la sangre (Determinación del), **473**.
Infección, **11**.
— congénita, 15.
— germinal, 15.
— gonocócica, 248, 249.
— gripal (Tratamiento de la), **200**, 256.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Infección latente, 26.
— por "gotitas", 25.
Infecciones agudas (Tratamiento por la Adrenalina de las), 417.
— estafilocócicas (Tratamiento de las), **246**, **272**.
— estreptocócicas (Tratamiento de las), **193**, **194**, **273**.
— estreptocócicas localizadas, **247**.
— ginecológicas (Tratamiento de las), **248**, **249**, **257**, **277**.
— inaparentes, 14.
— mixtas, 26.
— nasales y sinusales (Tratamiento de las), **275**.
— neumo-estreptocócicas, 200.
— óticas (Tratamiento de las), **276**.
— puras, 26.
— supuradas (Tratamiento de las), **272**, **273**, **274**.
— supuradas de la boca, **254**, **255**.
— tíficas (Diagnóstico por las reacciones de aglutinación de), **620**.
— tíficas (Prevención de las), **244**, **245**, **246**, **258**, 267, 268.
— urinarias (Tratamiento de las), **257**, **277**.
Inmunidad, **71**.
— activa naturalmente adquirida, 72.
— — producida artificialmente, 72.
— antimicrobiana, 73.
— antitóxica, 73.
— contagiosa, 219, 220.
— de adaptación, 79.
— de especie, 71.
— de raza, 71.
— innata o natural, 72.
— local, **97**.
— pasiva congénita naturalmente adquirida, 72.
— pasiva producida artificialmente, 72.
— vacunal, **225**.
Inmunivirus, 270.
— antipuógeno concentrado, **274**.
— enterorrenal, **277**.
— génitourinario, **277**.
Inmunización "per os", **221**.
— por el método mixto, **216**.
— por gérmenes muertos, **206**.
— por gérmenes muertos sometidos a la acción lipolítica, **210**.
— por inhalación, **107**.
— por la vía oral, **106**.
— por la vía percutánea, **104**.
— por las anatoxinas, **212**.
Inmunización por los antivirus, **220**.
— por toxinas, **211**.
— por virus o gérmenes atenuados, **205**.
— por virus o gérmenes vivos y virulentos, **204**.
Inmunodiagnóstico, **289**.
— por las intradermorreacciones, **295**.
Inmunoterapia activa, **203**.
— pasiva, **143**.
Insuficiencia hepática (Opoterapia de la). 432.
— ovárica, **407**.
— pancreointestinal (Opoterapia de la), 433.
— suprarrenal, 417, 418.
Insulina, 384, **418**.
— (Técnica de la inyección de), **423**.
— (Unidad de), **385**.
Intradermorreacciones (Diagnóstico por las), **295**.
Inyección intramuscular, **154**.
— intrarraquídea, **156**.
— intravenosa, **155**.
— subcutánea, **153**.
Isoaglutinación (Pruebas de la), **483**.
Isoeléctrico, 20.

J

Jugo gástrico (Examen del), **564**.

K

KOCH (Fenómeno de), **131**.
— (Postulados de), **14**.
KRAUS y BIELD (Teoría de), **125**.
KÜRTEN (Prueba de), **475**.

L

Lacthormon, **428**.
Lamblia intestinalis, 567.
Lesiones venéreas (Examen microbiológico de los productos obtenidos de las), **534**.
Leucocitos, **612**.
Leucocitosis, **613**.
Leucopenia, **614**.
Leuquinas, **61**.
Lipidoprótido, 126.
Lipovacunas, **217**.
Lipuria y quiluria, **648**.
Líquido cefalorraquídeo, **628**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Líquido cefalorraquídeo (Clasificación de las células del), **490**.
— cefalorraquídeo (Cuenta de células del), **489**.
— cefalorraquídeo (Dosificación de la albúmina del), **490**.
— cefalorraquídeo (Examen bacteriológico del), **499**.
— cefalorraquídeo (Reacción de LANGE), **494**.
— cefalorraquídeo (Reacción de WEIL y KAFKA), **492**.
— cefalorraquídeo (Reacción del benjuí coloidal), **496**.
— cefalorraquídeo (Reacciones de las globulinas del), **491**.
Lisinas β, **61**.
— de grupo, 61.
Lisógenos, 38.
Luetina (Reacción de la), **309**.
Luteína, 355, 391, **395**.
— (Investigación de la), **588**.
Lysozima, 25.

M

Macrocitasa, 86.
Macrocitos, **611**.
Macrófagos, 77.
— movibles, 82.
— sesiles, 82.
Macrogenitosomia, 372.
Maleína (Reacción de la), **310**.
MANTOUX (Reacción de), **307**.
Megaloblastos, **611**.
MEINICKE (M. K. R. II) (Reacción de aclaramiento de), **327**.
— (M. T. R.) (Reacción de enturbiamiento de), **327**.
Melitococia (Profilaxia de la), **250**.
— (Tratamiento de la), 196, **251**.
Memoria celular, 97.
Meningococo, **527**.
Meningitis epidémica (Tratamiento de la), **192**.
Meningococemia (Tratamiento de la), **192**.
Menopausia (Tratamiento opoterápico de la), 410, 411, 440, 441, 442.
Menorragia (Tratamiento por la Pituína de la), **414**.
Mesodermosis, 22.
Metabolismo basal, **649**.
Metilocongestina, 120.
Metrorragias (Tratamiento por la Pituína de las), **413**.
Microbios, **12**.
— de salida, **27**.
Microblastos, **611**.
Microcitasa, 86.
Microcitos, **611**.
Micrófagos, 77.
Mixedema, 403, 405.
Mixtogón, **249**.
Mononucleosis, **615**.
— absoluta, **616**.
— relativa, **616**.
MUGUET, **522**.
MÜLLER (M. B. R. II) (Reacción de), **339**.

N

Necator americano, **572**.
Nefrina, **434**.
Nefritis (Opoterapia de las), 434.
Neolactol, **279**.
Neoplasias pancreáticas, 428.
Neumobacilo, **506**.
Neumocócicas (Tratamiento de las infecciones), **198**.
Neumococo, **505**.
Neumonía (Tratamiento de la), **198**.
Neurastenia, 440.
Nitrogenemia (Interpretación de los valores de la), **590**.
— infantil, **596**.
Nitrógeno extraproteico de la sangre (Determinación del), **460**.
Normoblastos, **611**.
Normocitos, **611**.
Normogón, **249**.

O

Obesidad, 404.
— (Curva glucémica en la), **601**.
— con síntomas hipofisarios, 415.
— hipotiroidea, 404, 405.
Obtención de sangre por ventosas escarificadas, **446**.
Oligocitemia, **608**.
Oligomenorrea, 407.
Opoterapia antianémica y hemática, **429**.
— asociada, **440**.
— genital femenina, **407**.
— hepatobiliar, **432**.
— heteroestimulante, 400.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Opoterapia hipofisaria, **412**.
— homoestimulante, 400.
— inhibidora, 401.
— inyectable, **403**.
— mamaria, **428**.
— pancreática, **418**, **433**.
— pluriglandular, 401.
— por vía digestiva, **402**.
— recalcificante, **435**.
— renal, **434**.
— sensibilizante, 401.
— sintomática, 400.
— suprarrenal, **415**.
— sustitutiva, 400.
— tiroidea, **403**.
— vacunante, 401.
Opsoninas, **58**.
Orina, **641**.
— (Acetona en la), **645**.
— (Albúmina en la), **645**.
— (Alteraciones del aspecto de la), **544**.
— (Bilis en la), **645**.
— (Datos microscópicos), **648**.
— (Determinación de la acidez de la), **545**.
— (Determinación de la acidez orgánica de la), **545**.
— (Determinación de la densidad de la), **544**.
— (Determinación de la urea de la), **547**.
— (Determinación de los cloruros de la), **546**.
— (Determinación de los fosfatos de la), **546**.
— (Determinación del ácido úrico de la), **550**.
— (Determinación del amoníaco de la), **545**.
— (Determinación del nitrógeno total de la), **551**.
— (Dosificación de la glucosa de la), **553**.
— (Examen del sedimento de la), **561**.
— (Glucosa en la), **645**.
— (Indoxilo y derivados escatólicos en la), **648**.
— (Investigación de la acetona en la), **554**.
— (Investigación de la albúmina en la), **551**.
— (Investigación de la glucosa en la), **552**.
— (Investigación de la sangre en la), **561**.
Orina (Investigación de la urobilina en la), **555**.
— (Investigación del ácido diacético en la), **554**.
— (Investigación del Indoxilo en la), **559**.
— (Sangre en la), **648**.
— (Urobilina de la), **646**.
Orquina, **412**.
Osteítis fibroquística de RECKLINGHAUSEN, 377.
Osteomalacia (Tratamiento de la), 436, 439.
Otoinmunivirus, **276**.
Ovarina, **411**.
— belladonada, **441**.
Ovario (Esquema anatómico del), **388**.
— (Tratamiento de la insuficiencia del), 408, 411, 440, 441, 442.
— (Tratamiento de la obesidad con insuficiencia del), 408, 411, 440, 441, 442.
Ovarsyl, **442**.
Oxiuros, **570**.
Oxytocina, 371.

P

Páncreas, **383**.
Pancreatina, **428**.
Pancreatitis aguda y crónica, 428.
Paraganglioma hipertensivo, 383.
Parásitos discrecionales, 15.
— obligados, 15.
Paratirina, 376.
Paratiroides, **374**.
Pauta general para la aplicación de las vacunas antimicrobianas, **242**.
Pertussis (Vacuna), **253**.
PFEIFFER (Fenómeno de), **59**.
Pieza intermedia del complemento, 61.
— terminal del complemento, 61.
Pilocarpina (Prueba de la), **363**.
Pineal, **372**.
PIRQUET (Concepción de), **131**.
— (Reacción de), **307**.
Pitocina, 371.
Pitresina, 371.
Pituína, **413**.
Plaquetas, **619**.
Plaquinas, **61**.
Plasteínas, 39.
Pleogón, **248**.
Poder opsónico, 58.
Poiquilocitosis, **611**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Policitemia, **608**.
Policromatofilia, **611**.
Poliglobulia, **608**.
Polihormina, **440**.
Polinucleosis, **615**.
Polimielitis (Tratamiento por el suero de convalecientes de la), **146**.
Pomavirus, **274**.
Portadores de gérmenes, 14.
Precipitinas, **55**.
Precipitógenos, 37.
Precipitocongestina, 120.
Precipitoides, 37.
Premunition, 72.
Procesos catarrales (Tratamiento de los), 252.
— gangrenosos (Tratamiento de los), **190**.
— supurados colibacilares (Tratamiento de los), 257.
— supuratorios (Tratamiento de los), 247.
Productos opoterápicos (Valoración de los), **401**.
Progestina, **395**.
Prolan (Investigación en la orina del), **587**.
— (Investigación en la sangre del), **587**.
Proteínas microbianas, **29**.
Proteinoterapia, **280**.
— (Indicaciones de la), **287**.
— (Teorías sobre el modo de obrar la), **285**.
Proteus X_{19}, **507**.
Prototoxinas, 37, 45.
Protoxoides, 45.
Prueba de BENNHOLD-BAUNZ, **582**.
— de CASTELLANI, **52**.
— de la Adrenalina, **362**.
— de la Atropina, **363**.
— de la galactosa, **581**.
— de la levulosa, **580**.
— de la pilocarpina, **363**.
— del álcali, **577**.
— del vaciamiento de la vesícula biliar, **581**.
— del reflejo oculocardíaco de ASHNER, **363**.
Pruebas del agua y de la concentración de VOLHARD, **576**.
Ptomaínas microbianas, **29**.
Pubertad precoz, 387.
Puerperal (Tratamiento de la infección), **194**.
Punción dactilar, **445**.
— de la yugular externa, **446**.
— del seno longitudinal superior, **446**.
— dorsal, **158**.
— intraventricular, **161**.
— lumbar, **156**.
— suboccipital o cisternal, **159**.
— venosa, **445**.
Pus y secreciones de heridas (Examen bacteriológico del), **500**.

Q

Quimiotaxis, 86.

R

Raquitismo (Tratamiento del), 436, 439.
Reacción de aclaramiento de MEINICKE (M. K. R. II), **327**.
— de BORDET-GENGOU, 61, **314**.
— de BROUHA, **585**.
— de BURNET, **306**.
— de CASSONI, **305**.
— de DICK, **303**.
— de enturbiamiento de MEINICKE (M. T. R.), **327**.
— de FAHRAEUS, **619**.
— de fijación del complemento para el diagnóstico de la gonococia, **323**, **627**.
— de fijación del complemento para el diagnóstico de la tuberculosis, **323**, **626**.
— de fijación del complemento para el diagnóstico del quiste hidatídico, **325**, **627**.
— de FRANK, **588**.
— de FREI, **310**.
— de FRIEDMANN-LAPHAM, **586**.
— de HECHT, 626.
— de HECHT modificada, **321**.
— de KAHN, **333**, 626.
— de KAFKA, 637.
— de LANGE, **494**, 634.
— de MANTOUX, **307**.
— de MEINICKE (M. K. R. II), **626**.
— de MÜLLER (M. B. R. II), **339**, 626.
— de PIRQUET, **307**.
— de RIVALTA, **637**.
— de SCHICK, **296**.
— de TAKATA-ARA, **475**.
— de VAN DEN BERGH, **603**.
— de WASSERMANN, **315**, **624**, 633.
— de WEIL y KAFKA, **492**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Reacción de WEINBERG, **325**.
— de ZOELLER, **303**.
— de ZONDEK y ASCHHEIM, **583**.
— de la luteína, **309**.
— de la maleína, **310**.
— de la sangre (Interpretación de los valores de la), **589**.
— del benjuí coloidal, **496**, 635.
— del citocol (II de SACHS y WITEBSKY), **344**.
— intradérmica para el diagnóstico del muguet, **313**.
— intradérmica en la oxiuriosis, **313**.
— intradérmica en la tricoficia, **312**.
— xantoproteica de BECHER, **474**, **606**.
Reacciones aglutinantes, **290**.
— de floculación con antígenos coloreados, **344**.
— floculantes complementarias de la reacción de WASSERMANN, 326.
— floculantes con antígenos colesterinados, **333**.
— floculantes con antígenos que contienen tolú, **327**.
— intradérmicas en la actinomicosis, **313**.
— intradérmicas en la esporotricosis, **313**.
— intradérmicas en la tifoidea y la disentería, **312**.
— vacunales, **243**.
Reactividad adquirida, 92.
Reaginas, 133.
Recalcificación (Remedios para favorecer la), **435**, 437.
Receptores, **36**.
— pediculados de primer orden, **37**.
— pediculados de segundo orden, **37**.
— pediculados de tercer orden, **38**.
— sesiles, **36**.
RECKLINGHAUSEN (Osteítis fibroquística de), 377.
Relaciones urológicas, **644**.
Relaxina, **396**.
Reserva alcalina (Determinación de la), **453**.
— alcalina (Interpretación de los valores de la), **589**.
Resistencia globular, **612**.
— globular (Determinación de la), **478**.
Reumatismo crónico con signos hipotiroideos, 405.
Revacunación, **224**.
RICHET (Teoría de), **121**.
Ricina, 106.
Rinoinmunivirus, **275**.
Rinovacunación antidiftérica, **265**.
RIVALTA (Reacción de), **637**.

S

SACHS y WITEBSKY (Reacción II del Citocol de), **344**.
SANARELLI (Fenómeno de) **136**.
Sangre (Examen parasitológico de la), **482**.
— (Investigaciones bacteriológicas en la), **482**.
Saprofitos, 12.
Sarampión (Tratamiento por el suero de convalecientes del), **147**.
SCHICK (Reacción de), **296**.
SCHILLING (Hemograma de), **619**.
Schistosomas, **570**.
Secreciones de la boca y de la faringe (Examen microbiológico de las), **512**.
— del oído (Examen bacteriológico de las), **530**.
— vulvo-vaginales y uterinas (Examen bacteriológico de las), **533**.
Sensibilidad sérica (Pruebas para establecer el diagnóstico de la), **172**.
Sensibilisina, 123.
Sensibilisinógeno, 123.
Sensibilizatriz, 60, 88.
Sépsis, **29**.
Septicemia, **29**.
Sépticopuoemia, **29**.
Seroinoculaciones, 204.
Schock (Tratamiento por la Pituina del), **415**.
— y colapso (Tratamiento por la Adrenalina del), **416**.
SHWARTZMAN (Fenómeno de), **137**.
Simpaticotonía, 361.
Síntoma de VÉLEZ, **618**.
Sintoxoides, 45.
Sinusia, 13.
Sistema nervioso vegetativo, **357**.
— nervioso vegetativo (Exploración del), **361**.
— vegetativo autónomo o parasimpático, **358**.
— vegetativo simpático, **358**.
Sporotrichum Beurmanni, **509**.
Strongiloides stercolaris, **573**.
Suero antibronconeumónico, **200**.
— anticarbuncoso, **194**.
— antidiftérico, **175**.
— antidisentérico, **200**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Suero antiestreptocócico polivalente, **193**.
— antiestreptocócico puerperal, **194**.
— antigangrenoso, **188**.
— antimelitocócico, **196**.
— antimeningocócico, **191**.
— antineumocócico, **196**.
— antitetánico, **179**.
— antitífico, **199**.
— antitiroideo, **406**.
— antitiroideo y ovarina, **440**.
— de vena renal de cabra, **434**.
— equino adrenalínico, **432**.
— equino normal, **431**.
Sueros aglutinantes, **294**.
— antitóxicos y antimicrobianos, **144**.
— de convalencientes y ex-enfermos (Tratamiento por los), **145**.
Sueroterapia (Técnica de la), **151**.
— homóloga, **145**.
— local, **107**.
Suprarrenales, **378**.
Sustancias anafilactizantes, **117**.

T

Teca externa, 389.
— interna, 389.
Técnica de la opoterapia, **400**.
Tenia saginata, **568**.
— *solium*, **568**.
Teoría celular de la anafilaxia, **126**.
— de ARRHENIUS y MADSEN, **45**.
— de AUER y LEWIS, **125**.
— de BESREDKA, **123**.
— de BILLARD, de la anafilaxia, **126**.
— de BORDET, **47**.
— de DOERR, **121**.
— de EHRLICH, **35**.
— de FRIEDBERGER, **121**.
— de KRAUS y BIELD, **125**.
— de la adición, **76**.
— de la fagocitosis, **77**.
— de la sustracción, **76**.
— de NICOLLE, **90**.
— de RICHET, **121**.
— de VAUHGAM y WHEELER, **122**.
— de VON PIRQUET y SCHICK y NICOLLE, **122**.
— fermentativa de la inmunidad, **88**.
— humoral de la inmunidad, **87**.
Teorías floculantes de la anafilaxia, **123**.
Tetania infantil (Tratamiento de la) **436**, **437**.
Tétanos, **510**.
Tétanos (Profilaxia del), **180**, 182, **266**, 267, 268.
Tetrágeno, **505**.
Theelina, **392**, 395.
Theelol, 395.
Tifoidea (Tratamiento de la fiebre), 199.
Tifus exantemático (Diagnóstico por la reacción de aglutinación del), **294**.
Timo, **372**.
Tiroides, **373**.
— (Dermatosis por insuficiencia del), 405.
— (Obesidad por insuficiencia del), **404**, 405.
— Reumatismo crónico con insuficiencia del), 405.
Tiroidina, **405**.
Tiroovarina, **440**.
Tiroxina, 353, 374.
Topofilaxia de SICARD, **174**.
Tos ferina (Vacuna contra la), **253**.
Toxinas (Fijación de las), **30**.
Toxogenina, 121.
Toxoide, 45, 65.
Toxona, 45.
Treponema microdentium, **536**.
— pálido, 535.
Tricocéfalo, **573**.
Trichomonas intestinalis, 567.
Tritoxinas, 37, 45.
TROUSSEAU (Signo de), **375**.
Tuberculina, **269**.
Tuberculinorreacción, **307**.

U

Ultrafiltración, **17**.
Ultravirus, **16**.
Urea, **642**.
— de la sangre (Determinación de la), **458**.
— de la sangre (Interpretación de los valores de la), **592**.
Uremia (Opoterapia de la), 434.
Uricemia, **598**.

V

Vacuna Acné, **256**.
— Anticatarral, **252**.
— Anticolérica, **207**.
— Antidiftérica, **261**.
— Antiescarlatinosa, **260**.
— Antigripal, **256**.
— Antipestosa, **206**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Vacuna Antipuógena (Estafiloestreptocócica), **247**.
— Antirrábica, **229**.
— Antitetánica, **266**.
— Antituberculosa B. C. G., **234**.
— Antivariólica, **222**.
— Dental curativa, **255**.
— Dental preventiva, **254**.
— Coli, **257**.
— Entero-renal, **257**.
— Estafilocócica, **246**.
— Estafiloestreptocócica (Antipuógena), **247**.
— Estreptocócica, **247**.
— Melitocócica, **250**.
— PERTUSSIS, **253**.
— Tífica paratífica preventiva (T. A. B.), **244**.
Vacunación, **203**.
— antianafiláctica, **119**, 173.
— antivariólica, intradérmica (Técnica de la), **226**.
— antivariólica por vía intradérmica y subcutánea, **225**.
— local, 101.
Vacunaciones recomendables de un modo sistemático, **268**.
Vacunas antimicrobianas (Dosis para niños de las), **243**.
— asociadas, **267**.
— constituídas por microbios muertos. **241**.
Vacunas fermentadas, **210**.
— gonocócicas, **248**.
Vagotonía, 361.
— (Tratamiento por la Adrenalina de la), 418.
Vagotonina, **386**.
Valor globular, **609**.
VAUHGAN y WHEELER (Teoría de), **122**.
VÉLEZ (Síntoma de), **618**.
Velocidad de sedimentación de la sangre (Determinación de la), **478**.
Vibrión séptico, **510**.
VINCENT (Asociación fusoespirilar de), **521**.
Virulencia, **16**.
Viscosidad de la sangre (Determinación de la), **477**.
Vitamina D, **437**.
Vitaminas y hormonas, **356**.
VON PIRQUET y SCHICK y NICOLLE (Teoría de), **122**.

W

WEIGERT (Ley de), 36.
WEINBERG (Reacción de), **325**.

Z

ZOELLER Reacción de), **303**.

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Páginas

PRÓLOGO. 7

INMUNOLOGIA

CAPÍTULO PRIMERO.—*La infección.*—Infección.—Enfermedades infecciosas y parasitarias.—Los microbios (protozoos y bacterias, saprofitos, flora microbiana regional).—Hipótesis de COHN.—Postulados de KOCH. Vías de penetración de los microbios.—Los factores "terreno" y "virulencia".—Ultravirus.—Filtración y ultrafiltración.—Cataforesis.—Cultivo de los ultravirus.—Coloración de los ultravirus.—Afinidad de los ultravirus.—Medios de defensa del sujeto atacado por los microbios.—La transmisión de las enfermedades infecciosas. Contagio directo e indirecto.—"Infección por gotitas".—Contagio por los objetos de uso.—Portadores de gérmenes.—Contagio por los animales. Autoinfección.—Infección latente.—Infecciones puras y mixtas.—Microbios de salida.—Período incubatorio de la infección.—Signos clínicos de la infección.—Bacteriemia, sepsis, septicemia y septicopuoemia.—Productos patógenos de origen microbiano.—Ptomaínas. Proteínas.—Exotoxinas y endotoxinas.—Fermentos.—Agresinas.—Anafilotoxina. 11

CAPÍTULO II.—*Antígenos y anticuerpos.*—Fenómenos biológicos reveladores de los anticuerpos.—Definiciones y nomenclatura de antígenos y anticuerpos.—Teoría de EHRLICH.—Antígenos.—Sustancias antigénicas. Haptenos.—Papel antigénico de las tres clases de principios inmediatos. Especificidad botánica y zoológica de los antígenos.—Antígeno de FORSSMAN.—Teorías fisicoquímicas acerca de las reacciones entre antígenos y anticuerpos.—Teoría de ARRHENIUS y MADSEN.—Teoría de BORDET.—Anticuerpos.—Aglutinación y aglutininas.—Condiciones requeridas para que se verifique la aglutinación.—Aplicaciones de la aglutinación.—Observación de la reacción aglutinante.—Especificidad de la reacción aglutinante.—Prueba de saturación de CASTELLANI. Teoría de la aglutinación.—Particularidades de la aglutinación (fenómeno de "zona"; grado de adsorción de las aglutininas; aglutinación flagelar y somática; antígenos H y O; colonias R y S; variación difásica).—Acción precipitante y precipitinas.—Opsoninas y bacteriotropinas.—Bacteriolisis y citolisis.—Lisinas α y β.—Leuquinas y plaquinas.—Antitoxinas.—Fenómeno de DANYSZ.—Lugar y modo de formación de los anticuerpos.—Fermentos defensivos.—Pluralidad o unidad de los anticuerpos.—Formación de anticuerpos y fase negativa. . . 33

CAPÍTULO III.—*La inmunidad.*—Conceptos y clases de inmunidad.—Factores mecánicos de la inmunidad.—Ubicuidad del proceso de la inmunidad.—Teorías propuestas para explicar la inmunidad.—Teoría de la

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Páginas

sustracción o del agotamiento.—Teoría de la adición.—Teoría de la fagocitosis.—Bacteriopexia.—Teoría humoral.—Teoría fermentativa. Teoría de NICOLLE.—Teoría de BORDET.—Teoría de LUMIÈRE.—Mecanismo de la respuesta defensiva de los animales inmunizados y no inmunizados.—Papel del sistema nervioso en la inmunidad de los insectos.—Inmunidad y reflejos condicionales.—Inmunidad local.—Inmunización por la vía percutánea.—Inmunización por vía oral.—Inmunización por inhalación.—Sueroterapia local.—Biofilaxia y filaxia. 71

CAPÍTULO IV.—*Anafilaxia, alergia, atopia, anergia y analergia.*—Anafilaxia. — Observaciones que han conducido al concepto de anafilaxia.—Choque anafiláctico en el cobayo.—Choque anafiláctico en el conejo.—Choque anafiláctico en el perro.—Choque anafiláctico en otros animales.—Choque anafiláctico en el hombre.—Signos comunes a los choques anafilácticos en las distintas especies animales.—Modalidades de la anafilaxia.—Sustancias anafilactizantes.—Circunstancias en que se producen los choques anafilácticos.—Desensibilización o vacunación antianafiláctica.—Incubación del estado anafiláctico.—Duración de los efectos de la vacunación antianafiláctica.—Teorías propuestas para explicar la génesis de la anafilaxia. — Teoría de RICHET. — Teoría de FRIEDBERGER.—Teoría de DOERR.—Teoría de VON PIRQUET y SCHICK y de NICOLLE.—Teoría fundada en el esquema de EHRLICH. Teoría de VAUHGAN y WHEELER. — Otras teorías sobre la génesis proteolítica.—Teoría de BESREDKA.—Teorías floculantes.—Teoría de AUER y LEWIS.—Teoría de KRAUS y BIELD.—WIDAL y su escuela. Teoría de BILLARD.—Choque anafilactoide.—Teoría celular.—Concepto de METALNIKOV sobre la anafilaxia.—Anafilaxia y sistema reticuloendotelial. — Anafilaxia bacteriana. — Alergia. — Concepción de PIRQUET.—Fenómeno de KOCH.—Trascendencia clínica de la alergia. Acepciones modernas del término alergia.—La atopia.—Alergias hemorrágicas.—Fenómeno de SANARELLI.—Fenómeno de SCHWARTZMAN.—Anergia y analergia.—Biotropismo 110

CAPÍTULO V.—*Inmunoterapia pasiva.*—Sueroterapia.—Antitoxinas aisladas con las seudoglobulinas.—Sueros heterólogos.—Preparación de los animales donantes. — Sueros antitóxicos y antimicrobianos. — Suero normal y hematopoyético.—Sueroterapia homóloga (sueroterapia por el suero de convalecientes y ex enfermos).—Autohemoterapia y autosueroterapia. 143

CAPÍTULO VI.—*Técnica de la sueroterapia.*—Técnica de la sueroterapia.—Plazo de validez de los sueros.—Las precipitaciones albuminoideas.—Inconvenientes de los sueros recientes.—Conservación de los sueros.—Cómo han de ser abiertas las ampollas.—Preparación de las jeringas.—Jeringas preferibles para la sueroterapia.—La práctica de las inyecciones de suero.—Cuidados previos.—Las inyecciones subcutáneas, intramusculares, endovenosas e intrarraquídeas. — Punción lumbar.—Punción dorsal.—Punción suboccipital o cisternal.—Punción intraventricular. 151

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Páginas

CAPÍTULO VII.—*La enfermedad del suero.*—Generalidades.—Frecuencia de los fenómenos séricos.—Descripción de los fenómenos séricos.—Patogenia de la enfermedad del suero.—Evitación del choque primario.—Tratamiento del choque primario.—Evitación y tratamiento de los fenómenos secundarios.—Pruebas para establecer el diagnóstico de la sensibilidad sérica (prueba de la escarificación, prueba intradérmica y prueba ocular).—Normas prácticas 162

CAPÍTULO VIII.—*Descripción de los sueros en particular.*—Suero antidiftérico.—Antitoxina diftérica.—Suero antitetánico.—Antitoxina tetánica.—Antitoxina escarlatinosa.—Suero antigangrenoso polivalente.—Suero antimeningocócico.—Suero antiestreptocócico polivalente.—Suero antiestreptocócico puerperal.—Suero anticarbuncoso.—Suero antimelitocócico.—Suero antineumocócico.—Suero antitífico.—Suero antibronconeumónico.—Suero antidisentérico. 175

CAPÍTULO IX.—*Inmunoterapia activa.*—Conceptos de vacunación y vacuna. Inmunización por virus o gérmenes vivos y virulentos.—Inmunización por virus o gérmenes atenuados. — Inmunización por gérmenes muertos.—Las autovacunas.—Anabacterianos.—Inmunización por extractos bacterianos. — Clasovacunas. — Inmunización por gérmenes muertos sometidos a la acción lipolítica. — Vacunas fermentadas.—Inmunización por toxinas. — Criptotoxinas. — Inmunización por las anatoxinas.—Inmunización por el método mixto.—Las lipovacunas. El bacteriófago. — Inmunización por los antivirus. — Inmunización "per os" 203

CAPÍTULO X.—*Descripción de las vacunas en particular.*—Vacunas constituídas por virus o gérmenes atenuados.—Vacuna antivariólica.—Vacuna antirrábica.—Vacuna antituberculosa B. C. G. 222

CAPÍTULO XI.—*Descripción de las vacunas en particular.* (Continuación.) Vacunas constituídas por microbios muertos.—Técnica de su preparación.—Técnica de su administración.—Pauta general para la aplicación de las vacunas.—Dosis para niños.—De la fase negativa.—Las reacciones vacunales.—Vacunas tíficas, como preventivas y como curativas. Vacunas estafilocócica, antipuógena, estreptocócica, gonocócicas (Pleogón, Normogón y Mixtogón), melitocócica, anticatarral, Pertussis (contra la tos ferina), dentales, antigripal, acné, coli y enterorrenal. 241

CAPÍTULO XII.—*Vacunoterapia por vía bucal.* — Enterovacuna tífica T. A. B. C. 258

CAPÍTULO XIII.—*Descripción de las vacunas en particular.* (Conclusión.) Vacunas constituídas por toxinas.—Vacuna antiescarlatinosa.—Vacuna antidiftérica.—Vacuna antitetánica.—Vacunaciones asociadas.—Vacunaciones recomendables de un modo sistemático.—Productos inmunizantes constituídos por extractos bacterianos.—Tuberculina. . . . 260

CAPÍTULO XIV.—*Antivirusterapia.* — Los inmunivirus. — Constitución, efectos y formas de los inmunivirus.—Modo de empleo.—Antivirus (inmunivirus) estafilocócico, estreptocócico, antipuógeno (líquido y en

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Páginas

pomada), antipuógeno concentrado, oftalmoinmunivirus, rinoinmunivirus, otoinmunivirus, inmunivirus enterorrenal y genitourinario. 270

CAPÍTULO XV.—*Proteinoterapia.*—Proteinoterapia.—Los remedios proteinoterápicos.—Su técnica de aplicación (proteínas microbianas; piroterapia; extractos microbianos y sus derivados; sangre y sueros; proteínas; productos del desdoblamiento de las proteínas; fermentos y extractos de tejidos; otros agentes de acción ergotrópica).—Efectos de los remedios empleados en la inmunoterapia no específica.—Teorías sobre el modo de obrar la proteinoterapia.—Indicaciones de la proteinoterapia. 280

CAPÍTULO XVI.—*Inmunodiagnóstico.*—Reacciones diagnósticas basadas en la presencia de aglutininas (diagnóstico de la fiebre tifoidea, fiebre de Malta, tifus exantemático e infecciones paratíficas).—Sueros aglutinantes para la identificación microbiana.—Inmunodiagnóstico por las intradermorreacciones.—Reacción de SCHICK.—Reacción de ZOELLER. Reacción de DICK.—Reacción de CASSONI.—Reacción de BURNET.—Tuberculinorreacción.—Luetinorreacción.—Maleinorreacción.—Reacción de FREI.—Morbilirreacción.—Reacciones intradérmicas en los procesos tíficos y disentéricos, tricoficia, actinomicosis, esporotricosis, muguet y oxiuriosis.—Diagnósticos basados en la reacción de fijación del complemento.—Reacción de WASSERMANN.—Reacción de BESREDKA.—Reacción de WEINBERG.—Reacciones complementarias de la de WASSERMANN, basadas en la floculación 289

OPOTERAPIA

CAPÍTULO PRIMERO.—*Generalidades de endocrinología.*—Concepto de la opoterapia.—Glándulas de secreción interna.—Hormonas.—Propiedades de las hormonas.—Correlación química y nerviosa.—Alteraciones funcionales de las glándulas endocrinas.—Antihormonas.—Hormonas de las plantas.—Vitaminas y hormonas 349

CAPÍTULO II.—*Las secreciones internas y el sistema nervioso vegetativo.*—Las hormonas y el sistema nervioso de la vida vegetativa.—Descripción del sistema nervioso vegetativo.—Sistema simpático.—Sistema parasimpático o autónomo.—Funciones del sistema nervioso de la vida vegetativa.—Simpaticotonía y parasimpaticotonía.—Exploración del sistema nervioso vegetativo.—Pruebas de la adrenalina, pilocarpina, atropina y del reflejo oculocardíaco de ASHNER 357

CAPÍTULO III.—*Datos fisiológicos de las glándulas de secreción interna.*—Hipófisis.—Pineal.—Tiroides.—Paratiroides.—Timo—Suprarrenales. Páncreas.—Glándulas sexuales 364

CAPÍTULO IV.—*Técnica de la opoterapia.*—Cómo actúa la opoterapia.—Opoterapia sustitutiva, homoestimulante, heteroestimulante, sintomática, sensibilizante, inhibidora o antagónica, pluriglandular y vacunante.—La opoterapia asociada a otros productos terapéuticos.—La ela-

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Páginas

boración de productos opoterápicos.—Su valoración biológica.—Formulario de opoterapia.—Opoterapia por vía digestiva.—Opoterapia inyectable.—Descripción de las preparaciones opoterápicas 400

DATOS PARA LA PRACTICA E INTERPRETACION DE LOS ANALISIS CLINICOS

CAPÍTULO PRIMERO.—*Cómo se recogen los productos para su análisis clínico y cómo se envían al laboratorio.*—Análisis de sangre.—Punción venosa.—Punción dactilar.—Punción venosa de la yugular externa.—Punción del seno longitudinal superior.—Obtención de sangre por ventosas escarificadas.—Modo de recoger la sangre obtenida y cantidades adecuadas para cada determinación.—Horas más convenientes para la recogida de sangre.—Análisis de orina.—Examen químico y microscópico.—Constante ureosecretoria de AMBARD.—Análisis de pus y líquidos patológicos.—Análisis de esputos.—Examen de tumores. Biopsia.—Sus reglas 445

CAPÍTULO II.—*Datos para la práctica de los métodos de laboratorio más indispensables en la clínica.*—Sangre.—Reserva alcalina.—Urea.—Nitrógeno extraproteico.—Creatinina.—Acido úrico.—Glucosa.—Colesterina.—Calcio.—Cloruros.—Bilirrubina. (Reacción de VAN DEN BERGH.)—Hemoglobina.—Indoxilo.—Reacción xantoproteica de BECHER.—Prueba de KÜRTEN.—Reacción de TAKATA-ARA.—Viscosidad.—Tiempo de coagulación.—Resistencia globular.—Velocidad de sedimentación.—Cuenta de glóbulos.—Alteraciones morfológicas de los hematíes.—Fórmula leucocítica.—Examen parasitológico.—Investigaciones bacteriológicas. 453

CAPÍTULO III.—*Datos para la práctica de los métodos de laboratorio más indispensables en la clínica.* (Continuación.)—Líquido cefalorraquídeo.—Células.—Albúmina.—Reacciones de las globulinas.—Reacción de WEIL y KAFKA.—Reacción de LANGE.—Reacción del benjuí coloidal.—Examen bacteriológico.—Exudados y trasudados 489

CAPÍTULO IV.—*Datos para la práctica de los métodos de laboratorio más indispensables en la clínica.* (Continuación.)—Examen bacteriológico del pus y de secreciones de heridas.—Examen microbiológico de las secreciones de la boca y de la faringe.—Marcha a seguir en el diagnóstico bacteriológico de la difteria.—Examen bacteriológico de las secreciones rinales, del oído, de la conjuntiva, uretrales, vulvovaginales y uterinas.—Examen microbiológico de los productos obtenidos de las lesiones venéreas.—Examen de los productos de expectoración 500

CAPÍTULO V.—*Datos para la práctica de los métodos de laboratorio más indispensables en la clínica.* (Continuación.)—Orina.—Aspecto.—Densidad.—Acidez.—Determinación de la acidez y del amoníaco.—Acidez orgánica.—Cloruros.—Fosfatos.—Urea.—Acido úrico.—Nitrógeno total.—Albúmina.—Glucosa.—Acetona.—Acido diacético,—

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Páginas

Bilis (pigmentos y sales).—Urobilina.—Indoxilo.—Sangre.—Examen del sedimento (morfológico y bacteriológico) 544

CAPÍTULO VI.—*Datos para la práctica de los métodos de laboratorio más indispensables en la clínica.* (Continuación.)—Examen del contenido gástrico.—Acidez (clorhídrica y total).—Acido láctico.—Sangre.—Examen de heces.—Sangre.—Gusanos parásitos. 564

CAPÍTULO VII.—*Datos para la práctica de los métodos de laboratorio más indispensables en la clínica.* (Conclusión.)—Pruebas del funcionamiento renal y hepático y de la amiloidosis.—Signos de insuficiencia renal de fácil apreciación.—Densidad de la orina.—Color de la orina.—Pigmentación dérmica.—Prueba del agua y de la concentración de VOLHARD.—Prueba del álcali.—La función renal y las determinaciones químicas en la sangre.—Datos de laboratorio para el diagnóstico de la uremia.—Exploración de la función hepática.—Prueba de los azúcares.—Prueba del vaciamiento de la vesícula biliar.—Prueba de la amiloidosis (BENNHOLD-BAUNZ) 574

CAPÍTULO VIII.—*Pruebas biológicas para la demostración de las hormonas sexuales.*—Reacción de ZONDEK y ASCHHEIM.—Reacción de BROUHA.—Reacción de FRIEDMANN-LAPHAM.—Investigación del prolan en la orina fuera del embarazo.—Investigación de la foliculina en la orina.—Investigación de la foliculina en la sangre (reacción de FRANK).—Investigación de la luteína.—Investigación de la hormona sexual masculina. 583

CAPÍTULO IX.—*Datos para la interpretación de los análisis clínicos.*—Sangre.—Líquido cefalorraquídeo.—Líquidos pleurales, peritoneales y articulares.—Esputos.—Orina.—Metabolismo basal. 589

INDICE ALFABÉTICO. 659

Instituto San Isidro de Madrid 2009

SE TERMINÓ DE IMPRIMIR ESTE LIBRO EN LOS
TALLERES DE UNIÓN POLIGRÁFICA, S. A.,
CALLE DE SAN HERMENEGILDO, 32,
MADRID, EL DÍA PRIMERO
DE OCTUBRE DE
1935

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidoro de Madrid 2009

Instituto San Isidro de Madrid 2009

Instituto San Isidro

0108

ELEMENTOS DE TERAPÉUTICA Y DIAGNÓSTICO BIOLÓGICOS