A. D. SPERANSKY

Director del Departamento de Fisiopatología del Instituto de Medicina Experimental de la Unión Soviética.

BASES PARA UNA NUEVA TEORIA DE LA MEDICINA

EDITORIAL PSIQUE

BUENOS AIRES

Título de la edición inglesa:
A BASIS FOR THE THEORY OF MEDICINE

Traducido del ruso al inglés por
C. P. DUTT, B. A. (CANTAB)

Con la colaboración de
A. A. SUBKOV
Decano Investigador del Instituto Timiryazev

Versión castellana del inglés por
Dr. D. NILO EANDI

IMPRESO EN LA ARGENTINA — PRINTED IN ARGENTINE

INDICE DE MATERIAS

PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA PATOGENESIS DE CIERTAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

CONDICIONES Y FORMAS DE DESARROLLO DE LOS PROCESOS DISTROFICOS DENTRO DEL SISTEMA NERVIOSO

VARIACIONES CUALITATIVAS DE LA DISTROFIA NERVIOSA

CONCLUSIONES

PROLOGO PARA LA EDICION ARGENTINA

El desarrollo de las especialidades médicas en el transcurso de este siglo, si bien extendió grandemente los beneficios de la técnica instrumental con el progreso de las ciencias físicas y químicas, reclamó a poco andar una teoría, una concepción coherente acerca de sus fundamentos científicos y sus objetivos. La patología celular de Virchov, que en muchos aspectos significó un progreso del saber, condujo al mismo tiempo a un alejamiento todavía mayor del concepto del organismo humano como un todo a la vez diferenciado e indivisible.

El trabajo analítico, acantonado en la célula, fué el epílogo del largo proceso que comenzó con Morgagni en el estudio de los órganos y sistemas y siguió con Bichat y su patología tisural. Desde los sistemas de órganos a los tejidos y de éstos a la célula, he ahí los jalones del trayecto seguido por el pensamiento médico en su conjunto y que llevó al desconocimiento paulatino del organismo animal en su integración dinámica. A ello se agregaba el olvido total del sistema nervioso como sistema regulador, por lo cual la enseñanza y práctica de las ciencias biológicas y de la medicina se operaban sobre un organismo dividido en aparatos, órganos, tejidos y células, dependientes de especialidades y materias inconexas. El diagnóstico y la terapéutica adolecían entonces y aún adolecen de los mismos vicios formativos, puesto que el sistema nervioso era en todo caso aceptado como un "factor" más, que a veces estorbaba la formalización del esquema diagnóstico preconcebido. El problema era, pues, de importancia suma para la actividad práctica médica y se hacía sentir fuertemente la ausencia de una teoría de la medicina que reflejase la unidad dinámica del organismo y los mecanismos de su equilibrio interno en el medio variable de su existencia. Sin embargo, al mismo tiempo que la patología celular se desplegaba hasta el extremo límite de su desarrollo, Pavlov catalogaba hechos y experiencias que habrían de llevar al brillante despertar de la ciencia médica moderna, a

la doctrina biológica que permite fundamentar por vez primera una teoría de la medicina humana, sobre la base de la actividad reguladora del sistema nervioso central.

El libro de Speransky es el exponente de un esfuerzo decidido para resolver la unidad de lo diverso y explicar el proceso de la perturbación patológica. En las "Proposiciones Básicas", enumeradas en el Capítulo XXI de su libro, Speransky observa con razón que el sistema nervioso ha sido tomado hasta entonces como un factor suplementario que introduce tan solo algunas variaciones en el intrincado complejo de síntomas de las enfermedades. Se puede decir, agrega, que no se ha hecho nunca una apreciación real del factor nervioso desde el punto de vista de la patología general. Y así procura demostrar en sus investigaciones, que los procesos neurodistróficos intervienen de un modo constante en los disturbios patológicos, tales como la inflamación, las úlceras tróficas atónicas, las poliartritis reumáticas, las afecciones del aparato digestivo, las enfermedades sifilíticas y tuberculosas, el noma, las enfermedades de la piel y el paludismo. La vasta experimentación clínica, expuesta en su libro, le lleva a afirmar que los procesos neurodistróficos no están confinados en una esfera limitada, *"sino que intervienen en la composición de todos los procesos patológicos sin excepción, procesos de los que no son separables y cuyo estudio, por lo tanto, no constituye ni puede constituir un capítulo separado de la patología"*.

Desde hace muchos años se menciona la función trófica del sistema nervioso en la nutrición de los tejidos y a Magendie se deben los primeros estudios sobre la queratitis y otras alteraciones tróficas resultantes de una lesión del trigémino. En las páginas 410-416 de su tratado, Speransky esboza una excelente historia de las investigaciones sobre la función trófica del sistema nervioso, incluyendo en ella los experimentos de Loewi en 1923 y los de Razenkov sobre la influencia del sistema nervioso en los procesos químicos de los tejidos. Es importante señalar, sin embargo, que Botkin había ya enunciado la idea del papel rector del sistema nervioso en los procesos patológicos y que en lo que respecta a la fisiología así normal como patológica, la doctrina de Setchenov-Pavlov-Vvedenski, eleva el mecanismo nervioso a la categoría de eslabón rector de todos los procesos que tienen lugar en el organismo.

El problema del neurotrofismo llevó a atribuir al sistema simpático una supremacía absoluta en la función específica del trofismo. Una etapa no pequeña del desarrollo de la medicina, está ligada a la teoría de la regulación simpática normal y patológica. Speransky y sus colaboradores, reaccionando contra esta tesis analítica y localista, no encuentran justificada la división del sistema nervioso central, periférico y simpático. Consideran, al contrario, que todo elemento nervioso tiene una función trófica y que siempre se plantea el problema de los "componentes nerviosos de los procesos" que son tan diversos en su aspecto externo. A esta concepción etiopatogénica corresponde la adopción de recursos terapéuticos únicos, todos ellos relacionados con la reacción neurodistrófica inespecífica, que es el telón de fondo de la patología de Speransky, y que alcanza por lo tanto una extensa serie de aplicaciones posibles.

Así, conjuntamente con la medicación específica relacionada con el agente externo definido, utiliza el "masaje" cerebral mediante el "bombeo" del líquido cefalorraquídeo. Consecuente con su teoría y su base experimental, aplica el procedimiento a la terapéutica de las enfermedades infecciosas, el tifus, la rabia, la escarlatina o la poliartritis reumática. A ello se agrega el procedimiento de la infiltración gradual de novocaína al 0,25 % en la zona paralumbar, según el método de Vishnevsky, cuyo valor se destaca asimismo en las numerosas comprobaciones de Speransky y sus colaboradores (pág. 468 y sigs.) en una extensa gama de enfermedades tales como la sepsis pulmonar, la gangrena, la piorrea alveolar y algunas enfermedades de la piel (pág. 490). Los trabajos de Pigalev y Evzerov sobre el asma fueron inspirados en la concepción patogénica y terapéutica de Speransky, quien considera que aun la pelagra es una neurodistrofia en cuyo tratamiento es preciso tener en cuenta no sólo la carencia específica, sino también el sistma nervioso.

El examen exhaustivo de los numerosos trabajos detallados en el libro de Speransky sobrepasaría los límites de un prólogo. Sin embargo no es posible pasar por alto sus investigaciones sobre epilepsia experimental, así como el estudio de los procesos neurodistróficos por lesión primaria del hipotálamo retroinfundibular, el tuber y la sustancia perforada posterior. En la epilepsia experimental emplea la coagulación cortical y la escisión del foco en

distintos momentos de su evolución. Atribuye a la subcorteza el papel dominante en los accesos y completa su estudio con el empleo de la morfina y algunos venenos convulsivantes como el ajenjo.

Agresiones diversas como el traumatismo de un nervio periférico, la narcosis o la inyección de morfina, que por sí solos no son convulsivantes, producen crisis epilépticas mediante la extracción de líquido cefalorraquídeo (trabajos de Speransky y Galkin, 1931). Comprueba asimismo que el líquido cefalorraquídeo de los perros experimentados es tóxico cuando se inyecta a los perros sanos, hecho revelador del cambio de composición del líquido durante el proceso de desintegración de la corteza cerebral (pág. 91).

Siguiendo los experimentos de Cushing acerca de los accesos epilépticos en perros hipofisectomizados, Speransky perfecciona la técnica de acceso al hipotálamo y llega a la conclusión de que en el desarrollo de muchas formas de fenómenos degenerativos de la periferia, el factor básico es la enfermedad inicial del sistema nervioso.

La estomatología encontrará en estas experiencias, muy demostrativas, una serie de hechos que confirman el papel del sistema nervioso en las paradentosis y las caries dentarias (pág. 288).

Las experiencias referidas en este capítulo especialmente las de Eltin sobre alteraciones de la pulpa dentaria, abren un camino a la investigación odontológica.

En cuanto a los resultados terapéuticos consignados en este libro, son en verdad notables en el paludismo crónico y en el reumatismo. La confrontación de los resultados requiere el auxilio de las diversas especialidades médicas, que son muchas las que abarca la labor experimental de la escuela de Speransky. No hay duda de que este investigador ha impulsado con entusiasmo el desarrollo del método fisiológico-clínico, que se superpone al método anatomoclínico hasta ahora imperante.

El libro de Speransky ha sido traducido al español de la versión inglesa (A. O. Speransky, *A Basis for the Theory of Medicine*, New York, 1943). Aparece por lo tanto entre nosotros después de los grandes debates de 1950 de la Academia de Ciencias de la U. R. S. S. sobre el valor de las investigaciones de Pavlov acerca de la fisiología de la corteza cerebral y la doctrina de la actividad nerviosa superior.

Los nuevos aportes científicos y los resultados del gran debate,

permiten hoy rectificar desde la base su proyectada teoría general, sin mengua de su importante labor de investigación.

Como lo señaló Bykov (Sesión científica consagrada a los problemas de la doctrina fisiológica del académico I. Pavlov, Ed. en lenguas extranjeras, Moscú, 1951), es evidente que Speransky se aparta del rumbo del gran maestro.

Al destacar el papel de la neurodistrofia y la resonancia de los irritantes diversos sobre la "red nerviosa", desplaza el valor de la corteza cerebral como reguladora superior frente a los variados estímulos del mundo externo. Ello explica que ciertas tesis erróneas y retrógradas como la del reticularismo de Bauer, (Organisation des Nervengewebes, etc. Berlín 1953, p. 116), se apoyen cómodamente en el equívoco que encierra el concepto de "red nerviosa". Aunque sostiene que no hay barreras infranqueables entre los sistemas neurovegetativo, endocrinico y cerebral, puesto que el simpático está incluido en el sistema nervioso central, en su desarrollo experimental y teórico, Speransky se aparta de la dirección impresa a la fisiología moderna por Pavlov, a quien menciona tan sólo en sus trabajos sobre inervación del corazón.

El reconocimiento de una base indistinta, neurodistrófica, sobre la cual se desarrollan las actividades específicas de los agentes morbígenos, si bien supera los límites estrechos de las diversas teorías humorales, se adhiere aún fuertemente a los niveles inferiores del sistema nervioso central y vegetativo. Speransky señala tan sólo en forma genérica que el sistema nervioso es el "eslabón guía" del proceso patológico, sin considerar de una manera distinta la actividad integral de sus diversos niveles en función. No cabe duda, dice Bykov, que en el organismo vivo, cualquier segmento del sistema nervioso central, en acción recíproca con otros segmentos, modifica en cierta medida sus funciones en uno o en otro sentido y en consecuencia también la de todo el organismo; pero el segmento decisivo del sistema nervioso central es la corteza de los hemisferios cerebrales, en cuya actividad se refleja la característica peculiar del proceso evolutivo del mundo animal.

Los descubrimientos de la escuela de Bikov respecto a los víscero e interoceptores del aparato digestivo, corazón, vasos, médula ósea, etc., y los de Aisrapetian sobre aparato urinario, demuestran la forma y constancia de los impulsos que partiendo de los órganos y tejidos llegan a la corteza cerebral. Los grandes tra-

bajos sobre interocepción han motivado un cambio cualitativo en el pensamiento médico. En efecto, se hace posible incorporar a la medicina humana el eslabón rector que la separa de la medicina localista, esto es, la actividad analítica y sintética del órgano privativo del hombre: el manto cerebral telencefálico.

En mi opinión, decía Pavlov, todo el organismo, con todas las partes que lo constituyen, puede darse a conocer a los hemisferios cerebrales (Ob. compl. t. 3). Junto a la grandiosa representación del mundo exterior, agrega, existe una vasta representación del mundo interior del organismo, es decir, de los diferentes estados de funcionamiento de una gran cantidad de órganos y tejidos y de un sinnúmero de procesos orgánicos interiores.

Los hechos catalogados por Speransky no permitían por lo tanto la elaboración de una teoría general de la medicina. Su gran mérito, dice Bikov, consiste en haber establecido el papel rector del sistema nervioso en la patogenia de muchas enfermedades. Pero, añade, Speransky desconoce en su trabajo la existencia de los interoceptores, y si bien el proceso patológico es presentado por él como un nuevo estado cualitativo, no debe considerársele desligado de los procesos fisiológicos normales. De aquí que las leyes de la Biología, concluye, integren el fundamento de todas las cuestiones cardinales de la teoría y de la práctica (Bikov, ob. cit.).

Una teoría general de la medicina no puede fundarse sobre la función de los niveles inferiores del sistema nervioso o sobre el concepto de la "red" indiferenciada. Ella se funda en cambio exitosamente en el concepto del eslabón rector de la actividad nerviosa superior, que con sus infinitas posibilidades de adaptación capta, mediante los analizadores internos, el estado de los órganos y tejidos y por los analizadores externos, los estímulos del mundo exterior.

A través de la esmerada traducción del Dr. D. Nilo Eandi, el libro de Speransky será muy provechoso para los estudiosos argentinos y latinoamericanos. El detalle de las investigaciones y métodos terapéuticos de este brillante hombre de ciencia, muestra numerosos hechos interesantes para las disciplinas clínicas y quirúrgicas.

JORGE THÉNON.

Junio de 1954.

PREFACIO A LA EDICION INGLESA

DURANTE los últimos años se ha insistido mucho en que la ciencia médica está pasando por una crisis. Aparentemente existen pocas pruebas para sostener tal juicio. Cada año, ve aparecer decenas de miles de investigaciones relacionadas directa o indirectamente con la medicina y continuamente aparecen nuevos métodos y técnicas, y nuevos campos de trabajo. En lo que respecta a la producción e intensidad de estudios hay, sin duda, pocas ramas de la ciencia que se puedan comparar con la medicina.

¿Qué es lo que falla entonces? Los esfuerzos para contestar esta pregunta, conducen inevitablemente a la conclusión de que la medicina ha cesado gradual y casi imperceptiblemente de tratar su materia en forma sintética, dedicándose en cambio a un estudio detallado y a menudo exhaustivo del análisis de los detalles. La especialización, llevada a un grado extremo, es casi el desiderátum de la práctica y de la teoría médica contemporánea. Como resultado de esto, la ciencia médica ha sido dividida en partes separadas, que se dirigen o bien hacia el objeto o bien hacia los métodos.

Muchos son los médicos que han insistido en la necesidad de retornar a las formas sintéticas de trabajo. Tales llamados, sin embargo, no han producido resultados reales porque dejaban indecisa la cuestión de cómo debía realizarse. La unión formal de las partes separadas puede conseguirse fácilmente por cualquier método de trabajo; sin embargo, no se ha conseguido ni se puede conseguir llegar a la meta, y aun es posible que ello introduzca mayor confusión en el problema, conduciéndolo deliberadamente a través de caminos equivocados.

Así, pues, la cuestión permanece como sujeto de investigación de los principios esenciales que deban realizar esta unión. Esto

exige un método capaz de unificar no sólo y simplemente los fenómenos distintos sino también los contradictorios. Un análisis concienzudo debe revelar las leyes generales que subrayan un conjunto de datos particulares; así el investigador estará en posesión del "eslabón guía" mediante el cual uno puede, como decía Lenin, manejar toda la cadena.

Juntamente con mis colaboradores he pasado muchos años empeñado en la búsqueda de la participación del sistema nervioso en la génesis de los distintos procesos patológicos. El simple problema originalmente limitado, asumía así gradualmente dimensiones más y más grandes, la investigación se extendía, abarcaba nuevos campos y arrojaba datos de naturaleza muy distinta. La apreciación de estos datos conducía a menudo a un conflicto con las diversas teorías existentes, de modo que rápidamente comprendimos la necesidad de abandonar el estudio de los problemas aislados. La fuerza de la costumbre nos obligó a pasar revista a las concepciones de los procesos básicos de la fisiología general, desde el punto de vista de la componente nerviosa en su origen y en su historia.

Como resultado, obtuvimos un sistema capaz, no sólo de unificar a su alrededor los distintos datos provistos por la patología y la clínica, sino que permitió hacer avanzar estas disciplinas por un camino característico y original. Ha llegado el momento en que esto no quede por más tiempo en posesión exclusiva de un círculo limitado de personas, sino que demanda imperativamente la amplia participación de los círculos científicos, para que comprueben lo que se ha conseguido, para que juzguen las proposiciones que se han enunciado y, sobre todo, para asegurar el progreso futuro. Esto me ha obligado a embarcarme en la publicación de nuestros puntos de vista, tanto en el Soviet como en la prensa extranjera.

Mucho me place saludar la aparición de una traducción inglesa de mi libro, ya que esto lo hará más ampliamente accesible a los lectores tanto europeos como americanos.

A. E. Speransky.

PREFACIO A LA EDICION RUSA

Cuando se clasifica definitivamente el material de un libro que se ha de escribir, el orden de exposición del material parece ser el mismo que se usó durante el trabajo. En efecto, pueden pasar muchos años de trabajo entre dos experimentos que ocupan lugares sucesivos en la descripción, y entre los cuales parece haber una conexión interna ininterrumpida. A medida que se acumula el material, sin embargo, parte de él, ordenado de acuerdo con viejas clasificaciones, debe ser ubicado de acuerdo con una nueva nomenclatura. En este proceso, el punto original de partida puede perder su valor y debe ser abandonado; los hechos adquiridos al comienzo tienen una nueva significación y adquieren un nuevo lugar en el orden lógico del desarrollo del libro.

La exposición del material obtenido, como resultado de una larga jornada de trabajo, *puede devenir en confirmación de la causa que dió origen a toda la secuencia.* Así, el orden histórico de sucesión en la producción del material, no coincide con el orden lógico de su exposición. Esto es válido no sólo para la biología, sino también para las ciencias llamadas exactas, siendo particularmente evidente en biología, donde se opera con procesos altamente complejos.

Hace cinco años el autor publicó un libro titulado "El Sistema Nervioso en Patología". Rápidamente, sin embargo, resultó claro que el libro no podía ser reimpreso en su forma original. El avance de las investigaciones no sólo había agregado algo nuevo a los datos ya existentes, sino que, se necesitaba un nuevo ordenamiento de todo el material. Esto ocurrió, en parte, debido a que algunos interrogantes especiales fueron objeto de repetidos experimentos y luego abandonados. Procesos tales como el tétanos, la rabia, la epilepsia, la tuberculosis y otros, usados por nosotros como indicadores en el estudio de distintos mecanismos fisiológicos, constituyeron repetidamente el sujeto de nuevas experimentaciones de acuerdo con la adquisición de nuevos fac-

tores obtenidos en otros campos experimentales. Como la idea básica de este trabajo era encontrar los elementos comunes de los procesos patológicos que aparecían distintos exteriormente, cada hecho era puesto bajo el fuego cruzado de la crítica de otros hechos, tomados frecuentemente de campos experimentales muy diversos. Esto hizo posible la comprobación de detalles que habían escapado previamente a la observación, pero que ahora alteraban no sólo la apariencia general del fenómeno en sí mismo, sino también su lugar en la serie de otros fenómenos. En el libro arriba mencionado, me fué posible todavía separar el material según el orden de experimentación; pero actualmente esto es ya impracticable.

Los comienzos y los fines han cambiado tan frecuentemente de lugar y han devenido tan intrincadamente enredados, que la descripción del material, según su secuencia histórica, haría aparecer la línea del pensamiento en forma discontinua, lo que en el presente caso, no ocurre.

Sería necesario renunciar a la posibilidad de ver los hechos en su conjunto y restringirse a la publicación de sus partes separadas, o bien pasar *a la exposición sistemática del asunto.*

Esto último depende de dos factores: de la cantidad de las nuevas experiencias y de su coordinación con los sistemas científicos ya existentes.

Conspiran contra la solución de la primera tarea el volumen de las investigaciones, que ha aumentado considerablemente, haciendo que el trabajo sobrepase los principios básicos de la patología general.

La segunda es mucho más difícil y en ciertos aspectos simplemente imposible, ya que las nuevas experiencias no pueden ser encuadradas dentro de los marcos de las viejas ideas. La intención original de dar una exposición meramente sistemática del asunto dió lugar a la necesidad de construir un sistema nuevo, y la cuestión fué trasladada al plano de las relaciones metodológicas. No son sólo los hechos y las proposiciones generales los que deben ser revaluados, sino también los métodos y las formas de investigación. Debe sobreentenderse que tal método de trabajo no puede llevar a una conclusión definitiva en unos pocos años; a pesar de que sus rasgos fundamentales hayan sido ya definidos adecuadamente.

Debe mencionarse de paso que aún hoy existen numerosas dificultades en la exposición sistemática, y las conclusiones a las que se ha llegado están tan lejos de las generalmente aceptadas, que exponer el asunto directamente, sin ninguna introducción que muestre la evolución del trabajo, implicaría el riesgo de no ser entendido o de ser mal interpretado. En consecuencia, es necesario mantener una forma mixta: mostrar el curso de los experimentos al comienzo, y sólo después pasar al ordenamiento sistemático de las concepciones.

Uno de los defectos de esta forma de exposición consiste en cierta carencia de correspondencia en el tratamiento de los distintos problemas que son analizados al comienzo y al fin del libro, aunque esto proporciona un llamativo ejemplo de la evolución de los puntos de vista con respecto a la evolución del trabajo.

Con respecto a la caracterización de las formas concretas y de la dirección de la actividad experimental es necesario decir lo siguiente: Aunque realizamos experimentos con distintas sustancias químicas, toxinas y virus, no emprendemos la tarea particular de estudiar individualmente los distintos procesos que estos agentes puedan provocar. Simplemente, hemos recurrido a ellos en forma especial en el curso de la investigación, como indicadores para arrojar luz en aquellas partes del problema general en que estamos interesados.

De aquí que en este libro, que representa un resumen de nuestro trabajo, no uno las observaciones separadas hechas en distinto tiempo y con distintos propósitos. En las reacciones provocadas por los distintos agentes, observamos frecuentemente tanta similitud que es imposible distinguirlos, y volvemos nuestra atención hacia los mecanismos subyacentes en la base de esta unidad.

La forma habitual de trabajo, tanto del laboratorio como de la clínica, no asegura un tratamiento exhaustivo del problema. La clínica, por la naturaleza de su posición, se ve privada de la posibilidad de experimentación intensiva y sin dificultades, en tanto que el laboratorio investiga cada proceso patológico separadamente, como una entidad especial.

Por supuesto, que esto es también necesario y tiene sus ventajas. Pero en este caso, todo lo que tiene lugar en el organismo debe ser observado desde su comienzo mismo y ser conectado inevita-

blemente con las propiedades del "agente causal". En realidad, sin embargo, puede suceder que ciertos fenómenos de la rabia puedan ser entendidos más fácilmente estudiando la epilepsia, y los de la escarlatina por la observación del tétanos.

Si cada proceso patológico de un caso especial es observado como un indicador de un proceso fisiológico definido y es incluído en el arsenal de otros medios metodológicos que la ciencia contemporánea tiene a su disposición, debemos entonces ver que el virus de la rabia puede jugar el mismo papel en la solución de un problema particular que el hilo del galvanómetro en la solución de otros.

A pesar de que los problemas planteados en este libro tienen ya una historia de varios años tras sí, debe admitirse que, actualmente, están aún en su infancia.

Es todavía demasiado frecuente tener que conformarse con la compilación de una serie de datos indirectos, buscando la inesperada ocasión para experimentar y conducir la búsqueda en circunstancias tan complicadas como sería la de resolver una ecuación con un número de cantidades desconocidas. De los materiales presentados surgirá evidentemente que sólo los trabajos simultáneos sobre un cierto número de problemas relacionados, a menudo dispares en lo externo, nos han posibilitado el descubrimiento de las condiciones requeridas y, al final, en parte, sacar adelante una cuestión que estaba en punto muerto.

Este trabajo ha durado más de diez años en nuestros laboratorios y clínicas en el Instituto de Medicina Experimental y en el Instituto de Neuro-Cirugía de Leningrado, con la participación de un gran número de especialistas en distintas ramas, que colaboraron conmigo proveyéndome del material necesario. Algunos de ellos contribuyeron también con su trabajo haciendo aportes individuales, lo que hizo posible la extensión gradual de los límites de la investigación.

En la preparación de este libro, han aportado su valiosa colaboración el Dr. I. A. Pigalev, y el Dr. C. I. Lebedinskaya, así como también el Dr. N. E. Lebedev y mi esposa. Aprovecho la oportunidad para darles mis expresivas gracias.

A. D. Speransky.

MECANISMO NERVIOSO DE LOS ESTADOS CONVULSIVOS COMPLEJOS

CAPITULO PRIMERO

CONSECUENCIAS DE LA CONGELACION DE PORCIONES DE LA CORTEZA CEREBRAL EN LOS PERROS

El origen de estas investigaciones fué el siguiente: En 1923-24, mientras trabajaba en el Laboratorio de Fisiología de I. P. Pavlov en el Instituto de Medicina Experimental, participé, entre otras cosas, en las actividades quirúrgicas del laboratorio, preparando animales para futuras investigaciones. Como es lógico, me encontré, lo mismo que otros, con el desagradable hecho de que muchos de los animales (perros), después de la extirpación de distintas porciones de la corteza cerebral, morían bastante frecuentemente de epilepsia. Es evidente que se puede impedir este hecho, pero, desgraciadamente no en todos los casos. Además, una nueva trepanación, con escisión de la cicatriz, da fisiológicamente, un nuevo perro que no sirve para la continuación de los experimentos previamente comenzados. De aquí que me pusiera a la tarea de encontrar un método que me permitiera desconectar porciones limitadas de la corteza, de tal modo que dejara intacta tanto la duramadre como las membranas blandas.

Tomé como punto de partida la inestabilidad del tejido nervioso frente a los cambios bruscos de temperatura. Ya se habían realizado trabajos experimentales a este respecto en el período fisiológico, cuando la teoría de las localizaciones de las funciones en la corteza cerebral era todavía nueva y seductora. Así, en 1883 en el Laboratorio de Goltz, Openchowsky realizó una investigación sobre el efecto local del frío sobre la corteza cerebral. Los resultados de este trabajo fueron publicados por él en una corta comunicación impresa en *Cpt. rend. Soc. Biol.*, *Vol.* 2; para

obtener un efecto restringido o extendido del frío aplicaba a la corteza un aparato de vidrio enfriado por medio de vapores de éter. El trabajo se realizó en conejos y perros. En éstos, el desarrollo de los ataques convulsivos se observó en dos casos. En los conejos, se observaron síntomas de anestesia, y ciertas formas patológicas de movimiento en el lado opuesto del cuerpo. Openchowsky obtuvo también fenómenos convulsivos por el enfriamiento y la congelación parcial, no sólo del área motora, sino también de las áreas occipitales de la corteza. De aquí que llegara a la conclusión de que no hay zonas o centros especialmente epileptógenos en la corteza de los hemisferios. Como resultado de sus investigaciones básicas —la aplicación de frío con el propósito de estudiar las localizaciones de los procesos corticales— quedó insatisfecho, considerando el efecto del frío como superficial. Posteriormente otros investigadores estudiaron también la influencia del frío sobre los elementos nerviosos. Así Trendelenburg proporcionó un cierto número de datos que apoyan la evidencia de que aun el simple enfriamiento de la corteza, determina prolongada desorganización de sus funciones.

Se estableció que, el enfriamiento suficientemente intenso de una porción de la corteza, mata los elementos nerviosos in-situ. Al mismo tiempo que otras estructuras más estables, pueden soportar tal destrucción sin mayor alteración de su estado normal. Se podría esperar que si la congelación de la corteza se realiza a través de la duramadre sin dañarla, y sólo exponiéndola en un área limitada, tanto la duramadre como las membranas blandas sufrirían menos que la corteza.

No es difícil darse cuenta de esto en la práctica. La corteza cerebral del perro tiene un carácter relativamente elemental. Los surcos y circunvoluciones en casi toda su superficie y extensión tienen la forma de arcos, que comienzan en el polo frontal y terminan en el temporal. Las variaciones son también simples. Esto hace posible referirse en forma suficientemente precisa a las distintas partes de la corteza como correspondiendo a los distintos puntos del cráneo del perro. Es conveniente proteger las partes adyacentes del cerebro trepanando áreas bien restringidas, estrictamente entre los límites del área de la corteza que se propone excluir.

Habiendo construído algunas de las piezas del aparato sobre la base del principio de enfriamiento del micrótomo, de distintas for-

mas y tamaños, y habiéndolas provisto con aperturas para la eliminación del anhídrido carbónico, de modo que las partes vecinas (músculos-piel) no sufrieran, comencé la experimentación [1].

El primer perro que fué sometido a la congelación de una pequeña porción de la corteza en la zona visual, murió en el curso

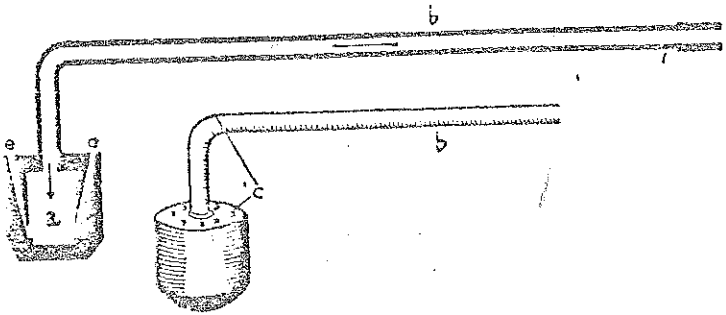

FIG. 1. — Aparato para la congelación de la corteza cerebral. *a)* Cámara metálica de pared gruesa. *b)* Tubo para la entrada de vapor. *c)* Apertura para la salida del vapor de la cámara.

de 24 horas, mostrando convulsiones epilépticas graves durante más de doce horas. La repetición de este experimento en un segundo, tercero y cuarto casos, tuvieron el mismo resultado.

En todos los casos el carácter general de la enfermedad no se desarrolló inmediatamente sino después de un intervalo definido de tiempo, de una a cinco horas.

El perro sale de la narcosis sin ningún fenómeo especial relativo a su sistema nervioso. Rápidamente desarrolla espasmos tónicos en varios grupos musculares, después de los cuales comienzan las contracciones clónicas, también en distintos grupos musculares y en músculos aislados. Siguiendo a esto, y simultáneamente, tienen lugar convulsiones rítmicas y otros movimientos complejos y, finalmente, se establece un ataque epiléptico típicamente clásico. Estos ataques se repiten a distintos intervalos de tiempo, a menudo sumamente regulares: repitiéndose en forma más y más frecuente y llevando al perro a un estado que puede ser calificado de *status*

1 A. D. SPERANSKY. *Zhurn. Exp. Biol. i Med.*, Nº 7, 1926. *Ann. de l'Inst. Pasteur.* Vol. 40, 1926.

epilepticus. Luego sobreviene el coma. En este estado el animal muere, unas doce a cincuenta horas después de la operación.

El examen post mortem revela que la parte externa de la duramadre se presenta hemorrágica, pero sana y tensa; su superficie interna es suave y brillante. No hay proliferación de tejido conjuntivo ni en ella ni entre ella y la superficie del cerebro. La piamadre está impregnada de sangre en toda la superficie del hemisferio. En el punto donde se realizó la congelación, la sustancia cerebral está visiblemente alterada, apareciendo como una mancha color cereza oscuro y bien delimitada. Los vasos de la región presentan trombosis. El tamaño y la forma de la porción oscura corresponden casi exactamente al tamaño y a la forma del aparato congelador. La sección transversal muestra que la alteración del cerebro se extiende en una profundidad de 2 a 4 milímetros. En esta región la corteza está convertida en una masa gelatinosa de color cereza que puede ser arrastrada por raspado de la superficie de sección, como la pulpa esplénica en casos de inflamación aguda. (Lámina 1.)

Posteriormente, se realizaron una serie de experimentos de los que fué posible sacar las siguientes conclusiones:

1. — La localización de la porción de la corteza sometida a congelación no juega ningún papel esencial en el desarrollo del cuadro morboso resultante. La congelación de distintos puntos de la corteza (excluídas las zonas motoras) en las zonas accesibles de las áreas temporal y occipital, producen aproximadamente el mismo cuadro.

2. — Si la congelación se realiza en cualquier porción de la corteza del cerebro del perro, y esta porción es extirpada luego, no se desarrolla ningún fenómeno convulsivo ni agitación motora. El animal se recupera rápidamente sin complicaciones.

3. — Por otra parte, si se espera la aparición de síntomas pronunciados después de la congelación (tal como ocurre habitualmente, después de algunas horas) y luego se extirpa la zona correspondiente de la corteza, esto no impide que el animal sufra el ulterior desarrollo de la enfermedad, a pesar de que ésta sea distinta en su curso y carácter general.

4. — La congelación de una zona de la corteza cerebral de un perro que haya sido sometido un mes antes de la operación a la sección del cuerpo calloso, determina ataques epilépticos y otros

fenómenos convulsivos en ambos lados del cuerpo simultánea e igualmente.

5. — Observaciones más detalladas han demostrado que, los primeros síntomas en aparecer después del enfriamiento, y los últimos en desaparecer, en el cuadro general de la enfermedad, no son corticales sino subcorticales.

A objeto de ilustrar daré un extracto de algunos de los protocolos.

PROTOCOLO Nº 5

Perro macho de 18 kilos de peso

Agosto 12, 1925. Trepanación y congelación de una porción de la corteza a través de la duramadre intacta, mediante la aplicación sobre ésta del aparato, llevado a temperaturas muy bajas.

La operación se terminó (y la herida se suturó) a las 11,05 a.m.

12,15 p.m. Espasmos tónicos de las extremidades anteriores. Contracciones de los músculos de la cara y lengua.

12,35 p.m. Movimientos de las extremidades como en la carrera; el perro yace sobre un costado, con la cabeza y el cuerpo descansando sobre el piso y en esta posición "corre" coordinando los movimientos de las extremidades en forma absolutamente correcta —la pata derecha delantera y la izquierda posterior, luego la izquierda anterior y la derecha posterior. Estos movimientos se realizan ininterrumpidamente, aumentando o disminuyendo en velocidad.

1,10 p.m. Primer ataque epiléptico. Convulsiones tónico-clónicas que afectan a toda la musculatura del cuerpo, cabeza y extremidades. Ataque grave. Espuma en la boca. Defecación y micción. Duración del ataque 1 ½ minutos. Inmediatamente de terminado el ataque, recomienza "la carrera en el mismo lugar".

1,20 p. m. Los ataques se renuevan a los 3 6 5 minutos. En los intervalos "la carrera". Entre los ataques (y por supuesto durante los mismos) no hay reacción externa a los estímulos (aun dolorosos). De vez en cuando aparecen espasmos tónicos de los flexores de las extremidades posteriores. En esos momentos el movimiento de "carrera" se realiza sólo en las extremidades anteriores. Las posteriores están apretadas contra el cuerpo en torpe contracción.

1,30 p. m. *El mismo estado.*

2,15 p. m. Comienzo de un ataque con espasmos tónicos de las extremidades posteriores o de las anteriores, y espasmos de la mandíbula inferior (con apertura forzada de la boca). Luego siguen movimientos masticatorios y más adelante convulsiones tónico-clónicas. Mucho mucus espumoso.

3,30 p.m. Se producen intervalos de cinco a seis minutos entre los ataques. La mucosidad espumosa se secreta en tal cantidad que todo el piso

de la pieza queda cubierto por ella. Durante los intervalos el perro yace inmóvil. "La carrera en el mismo lugar" ha terminado.

4,30 p.m. Los intervalos entre los ataques son más prolongados, y son más cortos y menos pronunciados.

7,15 p.m. Desde las 4,48 p.m. se produjo un solo ataque convulsivo. Coma. Al comienzo la respiración es laboriosa de tipo espiratorio, luego la respiración es regular y profunda, pero lenta.

7,28 p.m. Grave ataque de convulsiones epilépticas que duran dos minutos y medio. Jadeo convulsivo al comienzo.

7,35 p.m. Nuevo ataque de dos minutos de duración.

8,05 p.m. Ataque epiléptico, seguido un segundo después por un corto intervalo (3 minutos), luego un tercero y así sucesivamente.

8,55 p.m. *Estado epiléptico.*

10.40 p.m. *Estado epiléptico.* Las convulsiones afectan a todos los grupos musculares pero son más débiles.

11,15 p.m. Coma. Respiración muy lenta, regular y profunda.

Agosto 13, 1,35 a.m. Muerte. La respiración fué gradualmente más lenta pero permaneció regular y profunda hasta el fin. El perro vivió 14,30 horas después de la operación. Peso en el momento de la muerte: 15,700 kgs.

Con el objeto de completar el cuadro daré algunas notas acerca de otros protocolos y resúmenes compilados que se refieren a varios síntomas.

1.—Prácticamente todos los protocolos consignan la considerable secreción de saliva. Algunas veces ésta llega a grandes cantidades (formando charcos en el piso alrededor del hocico del perro; a veces el piso queda totalmente cubierto de mucus espumoso). En algunos casos la saliva es líquida como agua, en otros espesa y mucilaginosa. Si prestamos atención a estos fenómenos encontramos que la masa mucilaginosa es secretada por la cavidad bucal en tanto que el líquido acuoso, libre de mucus, procede de las fosas nasales. En algunos casos esta secreción es muy abundante.

Investigaciones posteriores demostraron que, esta secreción llevaba en su composición líquido cefalorraquídeo, el que durante los ataques pasa abundantemente al sistema linfático de la cavidad nasal y es excretado a través de los estomas de la superficie de la membrana mucosa. Más adelante se darán más detalles de este fenómeno.

2.—En los intervalos entre los ataques, se observaron estados no comatosos pero en cambio aparecía el fenómeno de la "carrera en el mismo lugar" o bien agitación motora muy intensa. Du-

rante estas últimas los perros corrían incesantemente alrededor de la habitación, chocando contra los objetos, sin reaccionar al dolor y siéndoles imposible vencer los obstáculos que encontraban en el camino. Presentaban al mismo tiempo y frecuentemente, "aspecto altivo", con ojos muy abiertos, cabeza erecta y las orejas echadas hacia atrás afectando al caminar un paso de danza ("spanish trot"). Por regla general, en todos los casos graves, se observó un estado comatoso entre dos series de ataques epilépticos. Habitualmente esto ocurre dos o tres veces durante el curso de la enfermedad, observándose que cuanto más largo es el ataque epiléptico más prolongados son los períodos comatosos. El coma sobreviene invariablemente antes de la muerte, a veces dura poco, pero a veces varias horas (5 a 6). La respiración es regular y profunda hasta el final, disminuyendo gradualmente. En algunos casos, se observó la respiración de Cheyne-Stokes.

3. — Con respecto al orden de desarrollo de los síntomas, los primeros en aparecer son por lo general, los espasmos tónicos de los flexores de la extremidad posterior. Es interesante notar que estos síntomas son muy constantes y persisten, con interrupciones, a través de todo el curso de la enfermedad: en los casos en que terminan recobrando la salud, son los últimos en desaparecer (suelen permanecer hasta dos semanas). Algunas veces el primer síntoma de la enfermedad es una convulsión clónica de un solo músculo o de un grupo de músculos, bajo la forma de convulsiones rítmicas (pestañeo, nistagmus, contracciones de la lengua, de la oreja y de uno o de todos los dedos de las patas anteriores o posteriores). A continuación de ésto se desarrollan convulsiones tónicas y clónicas irregulares en varios grupos de músculos: al mismo tiempo las convulsiones rítmicas son continuas e intensificadas. Luego, tiene lugar o bien el cuadro de agitación motora arriba descrito o bien "la carrera en el mismo lugar". Finalmente comienza el ataque epiléptico. A veces uno o dos de estos ataques abren el comienzo de la enfermedad, siguiéndose una pausa de dos a tres horas durante las cuales no hay ataques pero en los que se presentan otros fenómenos convulsivos intensos. Luego reaparece el estado epiléptico.

4. — El período latente antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad es variable. Depende en parte del tamaño de la porción congelada y de la duración del tiempo

empleado en ella, y en parte, aparentemente, de las características individuales del animal. Este período varía de treinta minutos a cinco horas y la aparición de la epilepsia tarda de dos a tres horas.

5.—La "carrera en el mismo lugar", descrita más arriba se observa habitualmente poco tiempo antes del comienzo del estado epiléptico y en los intervalos entre ataques, por eso es un síntoma capital en los casos en que no se presentan ataques epilépticos. Así, el perro Nº 11 "corrió" durante catorce horas sin interrupción, con un ritmo de movimiento más lento o más rápido pero sin alteración esencial, hasta el momento de la muerte.

6.—La reacción a los estímulos externos, depende de la fase de la enfermedad. Durante el período en que sólo hay contracciones locales tónicas o clónicas irregulares, la reacción a los estímulos es habitualmente correcta pero retardada. Al comienzo hay reacción al contacto, cambio de posición, etc., más adelante al ruido y a los llamados. Frecuentemente pasa un considerable período de tiempo (varios segundos) entre la respuesta y la aplicación del estímulo. A veces, el estímulo debe ser repetido con insistencia para obtener la reacción, pero ésta es siempre correcta, es decir, corresponde al carácter y a la intensidad del estímulo. Más adelante, puede resultar no sólo muy viva sino exagerada. Durante los períodos de ataques epilépticos, de la "carrera en el mismo lugar" y el coma, no hay reacción a ninguna clase de estímulo aunque sean destructivos.

7.—En los casos que duran mucho tiempo y que terminan con la muerte o la recuperación, se observa desorganización de las funciones de masticación y deglución así como de las funciones de la lengua. Las manifestaciones externas de esto se observan cuando el animal come. Algunos perros requieren hasta doce minutos para tomar 150 c.c. de leche, y esto sin parar un momento durante todo el tiempo. Es digno de atención, observar los torpes movimientos de la lengua y las mandíbulas así como la deglución ruidosa.

8.—Durante la enfermedad el animal toma a menudo actitudes grotescas, en espiral, en forma de cruz, de círculo, etc.; estas posturas por otra parte, se mantienen por un largo período de tiempo.

9.—Hemos observado repetidas veces que la enfermedad presenta formas absolutamente típicas de la epilepsia local de Jackson o de la de Kozhevnikov. A veces toda la enfermedad transcurre de esta manera y termina en recuperación. Más frecuentemente, sin embargo, las formas de epilepsia local caracterizan solamente un cierto período de la enfermedad, siendo seguida de epilepsia general y muerte del animal.

10.—El peso del animal desciende rápidamente. Así el perro Nº 5 perdió 2,3 kg. en catorce horas, el Nº 9: 2 kilos en trece horas y el Nº 10: 2,75 kg. en cincuenta horas, y así sucesivamente. Esto se explica por la gran pérdida de saliva, y en parte por la orina y el vapor de agua exhalado.

11.—En cierto número de casos el estómago del perro contenía considerable cantidad de líquido turbio, de reacción ácida, casi libre de mucus. Durante el período comatoso se observaron movimientos peristálticos intensos.

12.—Algunas veces se encuentran formas particulares de la enfermedad tales como las descritas por mi colaborador Dr. L. N. Fedorov[2]. Este caso fué diagnosticado como de laringo-epilepsia. A continuación damos la historia de la enfermedad de este perro.

Perro Nº 21, pelo rojizo. Peso: 10 kilos

Setiembre 11, 1926. Se realizó la congelación en la zona visual del hemisferio izquierdo. Area congelada dos y medio cms. cuadrados. Duración de la congelación 100 segundos.

9,40 a. m. Se concluye la operación.

12 horas. Primer ataque epiléptico. Previamente se observaron convulsiones tónicas y agitación motora general en distintas partes del cuerpo.

Setiembre 12, 9,20 a. m. Durante las últimas 24 horas hubo varias series de ataques epilépticos disminuyendo durante la noche y apareciendo sólo raramente hacia la mañana (después de una a dos horas). Luego siguió una serie de convulsiones tónico-clónicas débiles en distintos grupos musculares sin interrupción. No se presentó la agitación motora habitual.

11,30 a. m. Comienza a desarrollarse un ataque convulsivo de un tipo no observado previamente. Este comenzó repentinamente en forma de un corto aullido. El cuerpo se mantenía rígido, tenso. El perro continúa con aullidos cortos y fuertes. Luego el tono general se debilitó terminando al mismo tiempo en cortos ladridos, persistiendo marcada dificultad respiratoria durante uno o dos minutos más. La inspiración era prolongada, ruidosa, como en el crup. La espiración era menos laboriosa y más rápida, pero

2 L. N. Fedorov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 72, Nos. 1, 2, 1930.

asimismo ruidosa. La dificultad respiratoria se fué haciendo gradualmente más leve. Después de un rato (5 a 10 minutos) el perro respiraba normalmente. A continuación de ésto se produjo el desarrollo repentino de convulsiones tónicas, de todo el cuerpo y ladridos cortos como aullidos, que al terminar dejaban dificultad respiratoria como se ha descripto más arriba. Este estado persistió durante tres horas, no apareciendo luego ninguna clase de convulsión epiléptica.

Setiembre 13. Durante todo el día se observaron solamente convulsiones de grupos separados de músculos y debilidad general.

El perro reaccionaba lenta y débilmente, pero en forma correcta, a los estímulos externos. Intentó tomar leche pero los movimientos de la lengua y las mandíbulas se realizaban torpemente. La deglución era particularmente dificultosa, muy ruidosa y gran parte de la leche caía nuevamente al plato.

Durante los días siguientes se intensificó la debilidad general.

El perro era alimentado artificialmente. El 18 de setiembre, se observó parálisis de los músculos de la nuca. Cuando el animal era colocado de pie, se podía mantener por algún tiempo pero con la cabeza colgando blandamente, y conservando además la posición en la que se lo había puesto.

El perro murió el 19 de setiembre.

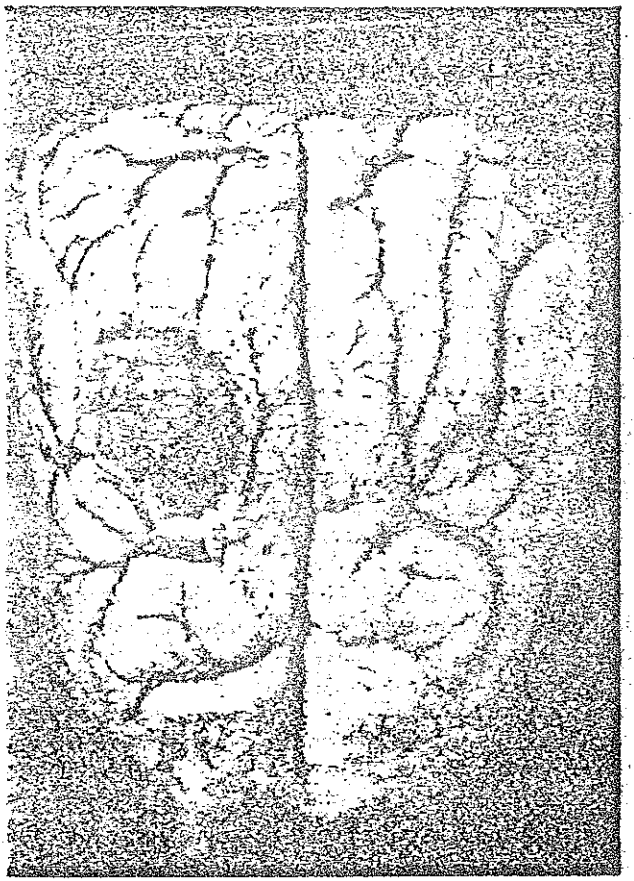

LÁMINA I. — Cerebro de un perro después de la congelación de la corteza.

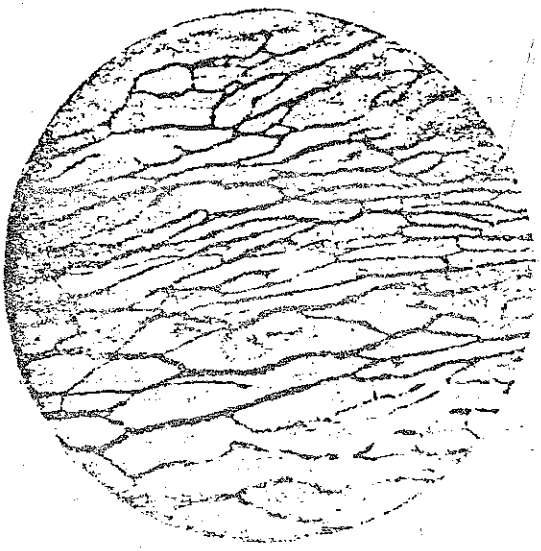

LÁMINA 2. — Inyección de los linfáticos de la mucosa nasal desde el espacio subaracnoideo.

CAPITULO II

FENOMENOS SUBCORTICALES EN LA CONSTITUCION DEL ATAQUE EPILEPTICO

SOPESANDO los datos referentes a los síntomas externos de la enfermedad en nuestros perros, pudimos dar la siguiente caracterización: la congelación de distintas partes de la corteza cerebral da lugar a una secuencia definida de fenómenos que caracterizan el desarrollo progresivo de la enfermedad.

Esta última se caracteriza por una excitación gradualmente creciente del sistema nervioso en sus esferas motora, secretoria y receptora. Los cambios más intensos se observan en la esfera motora. Estos cambios son múltiples y claramente demarcados. Incluyen todas las formas de perturbaciones hiperquinéticas que observamos en la clínica.

Un examen aun superficial, muestra que nos encontramos aquí con un fenómeno que interesa a algo más que la corteza. El tono general que constituye la base fundamental de la enfermedad, la "carrera frenética", el "spanish trot", la "carrera en el mismo lugar", las perturbaciones de la deglución y otros fenómenos bulbares, las actitudes forzadas, las formas especiales de convulsiones como las descritas más arriba, tales como la laringo-epilepsia, *indican claramente que las regiones cerebrales subyacentes a la corteza han sido implicadas en el proceso.*

La porción congelada o su periferia inmediata, es la fuente de la que surge el proceso. Esto no se puede dudar, porque su extirpación antes de que se produzcan las manifestaciones de la enfermedad impiden la aparición de éstas. Sin embargo, aunque esto tenga su origen aquí, el proceso rebasa rápidamente los limi-

tes de la corteza. Las perturbaciones motoras, cuyo origen está conectado con distintas estructuras nerviosas, se producen al mismo tiempo, superponiéndose unas y otras para pasar a la forma superior de la excitación motora que llamamos ataque epiléptico. A partir de este momento, es difícil observar algún orden o plan en el síndrome motor.

La observación cuidadosa sin embargo, nos ha demostrado que en la mayoría de los casos el estado epiléptico, va precedido por *un período preparatorio que se desarrolla de un modo característico.*

Esto mueve a analizar el conjunto del cuadro del ataque epiléptico elemento por elemento. Previamente ya se habían realizado tentativas de esta naturaleza; pero sin haberse llegado a resultados claros.

El método empleado por nosotros tiene las siguientes características específicas: 1º La enfermedad no se desarrolla inmediatamente. Las distintas partes del cerebro son incluídas gradualmente, haciendo posible la observación del desarrollo de los síntomas separados tal como puede aparecer independientemente en la clínica. 2º Debido a esto, el proceso total sigue el tipo de una enfermedad progresiva, concentrando en pocas horas lo que en la clínica se observa sólo a través de meses o años.

Además, el método de congelación, hace posible alterar las relaciones entre la corteza y las regiones subyacentes del cerebro, mediante el uso de distintos medios.

El problema puede resumirse como sigue: El punto desde el cual se desarrolla todo el proceso es la corteza de la inmediata vecindad de la porción congelada. Es natural suponer que el mayor efecto se produce en las partes del cerebro que están íntimamente conectadas con la corteza del hemisferio cerebral elegido para la operación. Combinando la extirpación de distintas áreas con la alteración de posición de la porción congelada de la corteza de ambos hemisferios, nos aseguramos de que la congelación, ejerce el grado deseado de influencia sobre las regiones subyacentes. Se podría esperar que por estos medios, el orden de superposición de la interacción de los distintos nervios pudiera ser alterado y así hacer accesibles a la observación sus distintos elementos.

Como se señaló más arriba, los cambios más pronunciados se producen en la esfera motora. La conexión de la corteza con

el área motora de las regiones subyacentes es, por supuesto, muy compleja, pero está más claramente expresada en la zona del analizador motor cortical, es decir en la zona de las funciones motoras. Por consiguiente la separación de la corteza de las áreas motoras de otras regiones del cerebro, se realiza mejor por medio de la extirpación de la corteza motora. Sin embargo, otras regiones de los hemisferios cerebrales también tienen algunas relaciones particulares con las regiones motoras de las partes subyacentes. De aquí que, la extirpación total del hemisferio de un lado ya constituya un paso exitoso en la alteración de las relaciones que intentamos provocar. Del mismo modo presumimos que la congelación de un punto de la corteza del hemisferio, realizada antes de la extirpación de la corteza motora del mismo, no dará el mismo resultado que la congelación realizada en regiones opuestas del hemisferio intacto, etc.

Para la realización del plan es posible plantear cuatro formas de experimentos.

Primera forma: extirpación total de la corteza motora de un hemisferio y congelación de una porción de la corteza en el otro.

Segunda forma: extirpación total del hemisferio cerebral de un lado y congelación de una porción de la corteza en el otro.

Tercera forma: extirpación de la corteza motora de un hemisferio y congelación de una porción de la corteza del mismo.

Cuarta forma: extirpación de la corteza motora de ambos hemisferios y congelación de una porción de la corteza de uno de ellos.

Estos experimentos fueron realizados por mi colaborador, Dr. L. N. Fedorov [1].

En todos los casos se realizó la congelación en el punto más fácilmente accesible de la corteza visual de los hemisferios.

Los resultados de estas observaciones son los siguientes:

Primera forma de experimentos

Se realiza la trepanación sobre la zona motora de un lado. Se extirpa esta zona de la corteza, se restaña la sangre y se cose la

[1] L. N. Fedorov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. Nº 1, 2, 1930.

herida. Después de uno o dos meses, cuando el perro se ha recobrado completamente y los efectos de la destrucción del área motora han pasado, se trepana *en la zona visual del hemisferio sano* congelándose una porción de la corteza de la manera habitual.

Las observaciones posteriores demostraron que el desarrollo y curso de la enfermedad de estos perros, difería muy poco del ordinario. La única diferencia era que los espasmos tónicos comenzaban antes y eran más intensos en el lado opuesto a la zona operada.

En este caso también, se observó agitación motora intensa hasta el momento de la aparición de los ataques epilépticos, con rápido aumento de la excitabilidad refleja para todos los estímulos, desde el comienzo; en tanto que, más adelante, desaparecían todas las respuestas a los estímulos. Este período coincidía con el desarrollo del estado que llamamos "carrera frenética" y "spanish trot". Este estado era interrumpido por ataques epilépticos para reaparecer inmediatamente después de la terminación de los mismos. Los propios ataques epilépticos eran casi indiferenciables de los habituales, pero, las convulsiones tónicas aparecían más fuertemente marcadas del lado opuesto al de la corteza motora operada. Las contracciones clónicas, sin embargo, aparecían en ambos lados, diferenciándose sólo en su extensión. Un síntoma aparecía constante, la pronunciada "aura visual" manifestada por la acción motora de "atención", tal como parar las orejas, etc. No todos los perros morían.

Segunda forma de experimentación

Aquí la operación preliminar consistió en la extirpación completa de un hemisferio. Seis meses o un año después, se realizó la congelación de una pequeña porción de la corteza visual del hemisferio restante. Aquí también se vió que el síndrome era muy similar al ya descrito, excepto que durante la enfermedad, especialmente al comienzo y al fin, las convulsiones tónicas del lado opuesto al del hemisferio extirpado, eran más pronunciadas. Durante el primer ataque epiléptico las extremidades de este lado se presentaban tiesas como palos y sólo se retorcían fuertemente.

Al mismo tiempo aparecían espasmos clónicos en el otro lado del cuerpo.

Como resultado de la diferencia del estado motor de ambas partes del cuerpo, el animal se daba vuelta varias veces durante el ataque, y al final permanecía fijo por algún tiempo en la "posición de anillo".

A medida que los ataques se tornaban más frecuentes, la agitación motora de los intervalos se hacía más intensa. El perro "corría" tirado en el piso, pero el tono constante de una mitad del cuerpo perturbaba la coordinación de los movimientos y la "carrera" se realizaba sólo con las extremidades del lado sano. Como resultado, el animal hacía movimientos circulares, echado sobre un costado y rotando sobre sí mismo.

Con el desarrollo del ataque epiléptico, la agitación motora general aumentaba también y finalmente alcanzaba la forma de "carrera frenética". Luego se observaba durante un tiempo un fenómeno interesante. *El movimiento aparecía temporariamente liberado.* El perro adquiría rápidamente la capacidad de coordinar los movimientos y caminar con pasos de danza en la punta de los dedos, chocando contra los objetos sin reaccionar a ningún estímulo. Este estado era interrumpido bruscamente por convulsiones tónicas, luego se producía una caída y casi inmediatamente se desarrollaba un ataque epiléptico.

Esto lo explicábamos en esta forma: Con el reforzamiento de la excitación del aparato subcortical del cerebro, los mecanismos subcorticales de las acciones motoras complejas se liberan y el carácter automático de estas acciones motoras resulta claro. En estos perros, el aura visual o auditiva (expresada en forma motora, tal como actitud de vigilancia) era siempre bien clara.

Tercera forma de experimentación

La operación preliminar era la extirpación del área motora de la corteza de un hemisferio. Dos o tres meses después se realizaba en la forma habitual la congelación de una porción de la corteza *de la zona visual del mismo hemisferio.*

Apenas terminada la narcosis se observaba un pronunciado aumento de la excitabilidad de todos los reflejos, las reacciones

reflejas eran incorrectas y excesivas. Cualquier estímulo provocaba un ataque de convulsiones clónicas siempre mucho más intensas del lado opuesto al de la corteza motora extirpada. Rápidamente se desarrollaban contracciones clónicas y regulares de distintos grupos musculares, seguidas por períodos de agitación. El perro saltaba y corría en línea recta, pero más frecuentemente en círculo. Durante estos períodos era *prácticamente imposible notar ninguna diferencia entre la actitud de ambas partes del cuerpo o de las extremidades, todas actuaban en forma semejante.* Durante el mismo período se podía observar frecuentes tentativas de defecación. Dos o tres veces el perro pudo defecar, pero luego realizaba simplemente los movimientos externos del acto.

Posteriormente aparecieron ciertos fenómenos especiales. Accesos de agitación motora general, en forma de carrera furiosa en círculo, comenzando por una pronunciada y prolongada aura.

El perro saltaba con las orejas paradas, miraba furiosa y fijamente hacia atrás y gemía y saltaba como tratando de escapar de un peligro. Luego aparecía una rápida "carrera" en círculo acompañada a veces por movimientos de masticación, que aumentaban gradualmente en frecuencia, provocando entrechocar de los dientes como en el temblor; al mismo tiempo se veía mucosidad espumosa alrededor del hocico. Después de hacer algunos círculos alrededor de la habitación el perro caía cesando temporariamente el acceso de agitación.

Los ataques subsiguientes eran claramente epilépticos y se desarrollaban de modo característico. En nuestros experimentos anteriores estábamos acostumbrados a observar que en estos casos el perro estaba parado al comienzo del ataque epiléptico, y que luego caía inmediatamente; en tanto que, en estos casos cuando estaba caído, los ataques convulsivos sólo alteraban la posición. Aquí observamos el caso opuesto. Si el perro está caído en el piso en cualquier postura accidental, salta sobre sus patas y aparece "el aura" arriba descrita, después de la cual el animal comienza a retorcerse sobre sí mismo frenéticamente. Todo el cuerpo está rígido y tiembla, la cabeza echada hacia atrás, las mandíbulas mastican y hay espuma alrededor del hocico. El movimiento se realiza en un círculo tan pequeño que los cuartos traseros permanecen en el sitio y el cuerpo gira a su alrededor. Las extremidades anteriores

están echadas hacia arriba y mientras permanecen en el aire todavía pueden hacer algunos movimientos. Como resultado de lanzar hacia arriba las dos extremidades anteriores, el perro a veces cae, pero se para inmediatamente y el ataque continúa en la misma forma. Hacia el fin del ataque, persiste un jadeo laborioso (más de 200 respiraciones por minuto) por un largo rato. Durante el ataque no hay reacción a ninguna clase de estímulo. Después del ataque, la reacción es incorrecta y excesiva. Este estado dura a veces varias horas. Los ataques epilépticos se toman gradualmente más frecuentes, pero los fenómenos convulsivos son cada vez más débiles, quedando el perro postrado todo el tiempo. Luego sobreviene un corto período de coma y muerte. Todos los perros invariablemente mueren.

Cuarta forma de experimentación

En esta experiencia se extirpan las áreas motoras de la corteza de ambos hemisferios, de 5 a 6 y de 1 a 2 meses, antes respectivamente, de proceder a la congelación.

Después de la congelación de la corteza la enfermedad se desarrolla lentamente, pasando un tiempo considerable antes de que aparezcan los primeros síntomas, es decir, antes de que aparezcan las primeras convulsiones clónicas. Poco después se inicia un período de excitabilidad generalizada muy intenso, asumiendo la complicada forma del "aura" mencionada más arriba. Posteriormente comienzan los ataques convulsivos, que deben ser interpretados como epilépticos. Al comienzo son relativamente débiles, consistiendo en un aumento de la tensión muscular del cuerpo y las extremidades, a veces con períodos de apnea intercalados. Durante los primeros ataques, se observan solamente movimientos mandibulares como de masticación. Los intervalos entre un ataque y otro suelen durar de una a dos horas, pero más adelante los ataques se hacen más frecuentes y en los intervalos el animal, como anteriormente, adquiere libertad de movimientos. A menudo se sacude convulsivamente, se araña y a veces realiza movimientos de defecación, para pasar gradualmente a un estado de agitación motora general. "Corre" sin tomar en cuenta los

obstáculos, chocando contra las personas y objetos sin reaccionar al dolor. Este estado se interrumpe durante los accesos epilépticos, pero esto consiste sólo en un repentino desarrollo del tono general. En este momento el tono es muy intenso y todo el cuerpo está bajo un máximo de tensión; la cabeza echada hacia atrás y las patas tiesas como estacas. La única forma de movimientos convulsivos clónicos, en estos casos, son los movimientos masticatorios. El número de ataques disminuye rápidamente y luego desaparecen; lo mismo pasa con la agitación motora. No se desarrollan fenómenos que puedan ser interpretados como componentes del *status epilepticus*. El estado de tensión general se mantiene por bastante tiempo. No todos los perros mueren.

Observaciones posteriores (experimentos de mi colaborador V. S. Galkin[2]), demostraron que se podía producir los mismos fenómenos, congelando la corteza en perros normales. Mediante cuidadosos análisis se pudo comprobar que el carácter convulsivo es sólo externamente irregular, consistiendo tan sólo en acciones motoras compuestas separadas, cada una de las cuales es más precisa y aun armoniosa. En muchos casos es fácil observar en perros normales, al comienzo de la enfermedad la aparición periódica de: 1) masticación; 2) carrera frenética repentina; 3) acción externa del acto de defecar, repetida muchas veces; 4) lamido periódico y estereotipado de los órganos sexuales, o la acción meramente indiferente de cazar insectos, a veces sin siquiera tocarse la piel; 5) rascado rítmico, etc. El cuadro incluye acciones motrices, que expresan alguna emoción especial, por ejemplo: miedo, atención, vigilancia. En todos estos casos, los ataques se presentan en forma de paroxismos, es decir, comienzo repentino, curso rítmico bien definido y desenlace igualmente repentino. Frecuentemente el ritmo de estas reacciones es tan constante que se los puede anunciar con antelación, convenciéndose uno mismo, reloj en mano, de lo exacto de la predicción. Previamente, esto había sido previsto por nosotros (experimentos de mi colaborador K. A. Efimov). Como ejemplo podría citar una de estas observaciones tomada del Dr. V. S. Galkin.

2 V. S. Galkin. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 31, Nº 6, 1931. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 77, Nos. 3, 4, 1931.

Perro Nº 583, pelo negro. Peso 8 kilos

Junio 2, 1930. Congelación del sitio habitual, dos minutos. Se concluye la operación a las 12,05 p. m.

Desde la 1,05 p. m. hasta las 3,35 p. m., es decir dos horas y media, hubo 45 ataques de 1 a 2 minutos de duración con interrupciones cortas, es decir un estado epiléptico genuino.

4,05 p. m. Terminan los ataques. El animal yace sobre el costado o sobre el lomo, con las patas al aire. Reacciona incorrectamente. De vez en cuando salta sobre sus patas y realiza movimientos circulares sobre el lado operado.

4,30 p. m. Ante el llamado o silbido, retuerce su cuerpo violentamente. El perro yace sobre el lomo con las patas en alto con las coyunturas apretadas espasmódicamente contra el cuerpo.

5,45 p. m. Ataque que puede caracterizarse como "pequeño mal": estupor durante varios segundos, pequeñas contracturas de los músculos faciales, nistagmus y ojos muy abiertos, contractura de las extremidades posteriores. La saliva es filante.

5,55 p. m. Nuevo ataque de varios segundos de duración, con movimientos masticatorios; inmediatamente después del ataque el perro corre chocando contra los objetos.

Posteriormente y durante 5 horas (hasta las 10,55 p. m.) los ataques se suceden siguiendo el mismo ritmo regular. Los ataques se repiten a intervalos de 10 minutos (tan exactamente que pueden ser controlados con reloj), cada uno de ellos dura algunos segundos, a las 8,05, 8,15, 8,25, 8,35, 8,45, 8,55, 9,05, 9,15, 9,25, p. m., etc.

Después de ésto el ritmo se pierde ligeramente: 10,55, 11,06, 11,19, 11,33, 11,45, 11,59, p. m. y 0,13, a. m.

Además de su ritmo exacto, el carácter estereotipado de los ataques es notable: siendo cada uno exactamente semejante al anterior.

El perro yace sobre su lado derecho, las extremidades anteriores en extensión tónica, los ojos ampliamente abiertos con el globo inmóvil. A juzgar por el aspecto general del animal, se diría que está en guardia. La cabeza rígidamente erguida, echada hacia adelante, pequeños movimientos de las mandíbulas, distintos a los masticatorios, con un pequeño hilo de saliva en el costado de la boca y con movimientos de las orejas y la nariz. El ataque dura algunos segundos y durante el cual el animal pestañea exactamente tres veces; luego pestañea por cuarta vez e inmediatamente después se inicia el fin del ataque: la cabeza cae, el animal salta, tiembla y comienza a correr rápidamente en círculo. Todo el ataque dura algunos segundos. En los intervalos el animal está inquieto.

Poseemos también otra serie de observaciones similares a las descriptas. En unos se observa la exactitud de ritmo referidos a ataques epilépticos genuinos, en otros, se observan *los fenómenos del rascado, la acción motriz de defecación o las convulsiones del tipo de la corea.*

Experimentos interesantes realizados a este respecto han sido comunicados por mis colaboradores, N. A. Astapov, A. A. Vishnevsky y M. S. Skoblo, realizados en gatos bajo ligera anestesia. Los animales recibían una inyección subaracnoidea (por vía suboccipital) de una solución de alcohol al 25 % en acetona y la cantidad administrada era de 0,1 c. c.

Después de 2 ó 3 minutos de pasada la narcosis el animal comienza a rascarse las orejas, comúnmente con la pata posterior. A veces el primer síntoma es el "lavado". Ambas formas de movimientos complejos se van intensificando gradualmente hasta hacerse compulsivos. Esto es especialmente evidente en los casos en que el movimiento no va acompañado de ningún efecto real, es decir, cuando se realizan en el aire sin que los miembros tomen contacto con la piel. Por otra parte, hay casos en que el rascado o el lavado llegan hasta provocar mutilaciones. Los movimientos se ejecutan tan enérgicamente que se arrancan el pelo de las orejas y de la cara, quedando la piel cubierta de sangre. Durante el intervalo, el fenómeno puede ser fácilmente provocado por cualquier estímulo ya sea doloroso auditivo o táctil. El final obligado es siempre un ataque general de convulsiones tónico-clónicas, es decir, un ataque epiléptico. Aquí también encontramos, en lo que se refiere al cuadro general del ataque una serie de movimientos automáticos compuestos.

Como se ha señalado, el cuadro irregular de convulsiones puede ser analizado en sus distintos componentes por medios artificiales, así se revelan claramente las acciones motoras separadas. Incluímos también el aura, por lo menos su parte motora, ya que estamos imposibilitados de juzgar el aura sensorial, las alucinaciones y los fenómenos similares que ocurren en los perros, aunque es completamente posible que los procesos de excitación incluyan también la parte sensorial de las áreas subcorticales del cerebro. Pero éstas pierden su importancia resultando automáticas y sin objeto al no ser corregidas por las relaciones normales con la corteza, por lo que pierden su significación fisiológica manifestándo-

se sólo bajo la forma de emociones puras tal como ocurre con las acciones motoras en las mismas condiciones.

Finalmente en algunos casos encontramos sólo fragmentos de estos actos, en los que se reptiten en forma estereotipada algún aspecto particular del movimiento complejo. Si se realiza según un ritmo definido tenemos algo semejante a la corea.

La creencia de que la epilepsia es una enfermedad de origen subcortical (sobre todo si se contemplan algunas formas de ella y casos especiales) ha sido afirmada repetidas veces. Khorosko explica de esta manera casos de epilepsia de Kozhevnikov, basándose en datos clínicos y análisis patológicos. Lo mismo opinan Spiller, Wimmer, Knapp y Starling. Hartemberg, que siempre defendió este punto de vista, describe al proceso convulsivo como una manifestación de la cesación de la inhibición de las regiones inferiores del cerebro. El mismo punto de vista sostiene Dandy, aunque señala que, después de la extirpación de la corteza en los perros, pudo producir sólo convulsiones tónicas, valiéndose de medios artificiales.

Yo creo que esto depende sólo del tiempo transcurrido en sus experimentos, entre la extirpación de la corteza y la realización de los mismos. He realizado a menudo la extirpación de ambos hemisferios en los perros, y en todos los casos en que lo hice en un sólo tiempo, los animales murieron poco después. Algunos de ellos quedaban en un estado de postración completa y de shock intenso pasando imperceptiblemente a la muerte; en tanto que otros experimentaban un estado de violenta agitación motora, ladrando persistentemente y sin interrupción, mostrando los dientes y realizando una serie de movimientos torpes pero expresivos. En todos los casos se observaba respiración laboriosa. Este estado duraba relativamente poco tiempo terminando también por shock y muerte. Por lo tanto, en estos perros se podían realizar sólo experimentos cortos, los que por supuesto, no permiten ninguna conclusión decisiva.

El académico I. P. Pavlov, había notado que si la extirpación de la corteza de los hemisferios se realizaba por porciones y en varias veces, los animales soportaban la operación mucho mejor y, con cuidados especiales, vivían largo tiempo. En uno de esos casos, observé convulsiones tónico-clónicas con aspecto de ataques que se sucedían rápidamente y ataques epilépticos absolutamente

típicos. En este caso especial se habían extirpado las cinco sextas partes del hemisferio derecho y todo el hemisferio izquierdo, quedando sólo una pequeña porción perteneciente al analizador cutáneo derecho. Toda el área motora de este último, la parietal, occipital y temporal, habían sido extirpadas algunos meses antes y el fragmento que restaba no excedía de cuatro centímetros cuadrados, presentándose fuertemente alterado como resultado de las distintas operaciones realizadas en las partes adyacentes. Aunque podía ser un punto de estimulación, no hay razón para suponer que era el responsable de todos los fenómenos del complejo cuadro motor observado: que podía proceder de otras partes del cerebro.

Recientemente he observado por segunda vez el mismo caso y en una forma todavía más pronunciada, como se ve en el siguiente caso:

Era un perro en el que se habían extirpado totalmente y en el curso de varias operaciones los dos hemisferios cerebrales. El animal estuvo en perfectas condiciones durante varios meses y había sido objeto de experiencias por el método de los reflejos condicionados en el laboratorio de I. P. Pavlov. Una tarde el perro exhibió repentinamente un cuadro de agitación motora que pasó rápidamente al estado convulsivo. El aspecto de las convulsiones era el típicamente epiléptico: tono general aumentado, seguido por contracturas clónicas ininterrumpidas de los músculos, movimientos intensos y extensivos de "carrera en el mismo lugar", con masticación constante, gran cantidad de espuma mucosa y repetida defecación. El cuadro terminó con un *status epilepticus*, coma y muerte a las doce horas.

En este caso es absolutamente imposible pensar en la región cortical, ya sea en su totalidad o en parte, ya que es sumamente dudoso que quedara algún elemento celular, aún separado, capaz de funcionar. Sin embargo, esto no impidió el desarrollo de un típico, estado epiléptico "clásico". Me atrevo a pensar que este caso decide categóricamente la cuestión y no permite ninguna otra interpretación.

De los experimentos descriptos al comienzo de este capítulo se desprende, evidentemente, que la manifestación de los síntomas bajo la forma de paroxismos es típica de los casos del llamado ataque epiléptico "clásico". Sin embargo, muchas de las reacción-

nes también descriptas más arriba, aparecen en paroxismos y esto revela simplemente un ritmo interno que es característico en general de la actividad del sistema nervioso.

Así concluímos que, todos los elementos individuales que pueden ser separados analizando los procesos motores y que constituyen un ataque epiléptico, son movimientos automáticos compuestos. Estos actos, o (para usar la terminología de Pavlov), reflejos incondicionados, han sido definitivamente asignados a las regiones subcorticales por los conocidos experimentos de Sherrington. Se encuentran bajo la forma de procesos complejos potenciales, que se desarrollan en el animal normal bajo la influencia de los impulsos que proceden de órganos receptores apropiados y que son corregidos por la corteza. En estas condiciones, corresponden de acuerdo al tiempo y a la intensidad, a los estímulos recibidos desde el exterior. En las condiciones experimentales, arriba mencionadas, y no existiendo las relaciones normales entre los órganos receptores y la corteza, estos fenómenos hacen su aparición bajo la forma de acciones puramente motoras, estando sujetos sólo a las leyes de la actividad rítmica del sistema nervioso. A ésto se debe que el ritmo sea tan exacto.

Sin embargo a ésto mismo se debe la aparición de la irregularidad. Acciones motoras separadas y armoniosas se superponen unas a otras, se interfieren, alcanzando finalmente tal grado de intensidad que conforman un ataque convulsivo, tal como en el ataque epiléptico. En algunos casos en que el período prodrómico es muy corto, la enfermedad comienza directamente con ataques epilépticos. Acá el grado indispensable de excitación de las regiones interesadas se alcanza no gradualmente, sino de golpe.

CAPITULO III

LA CORTEZA

El análisis del material previamente mencionado, nos justifica con respecto a los llamados fenómenos subcorticales y a su participación fundamental en la constitución de los ataques epilépticos [1]. Prácticamente, podemos describir la totalidad del cuadro externo del proceso contestando a la siguiente pregunta:

¿Cuál es el papel de la corteza?

Tanto los clínicos como los investigadores consideran que la participación de la corteza en el origen de los ataques epilépticos es incuestionable. Así lo revelan los casos de epilepsia traumática o post-cicatricial (por ejemplo, las observaciones clínicas de Foerster, sobre la influencia de la localización de los cambios corticales sobre las manifestaciones epilépticas), los experimentos de estimulación de la corteza por corrientes eléctricas y la epilepsia por ajenjo que puede ser producida por la aplicación de esta sustancia a las áreas motoras de la corteza expuesta (L. A. Orbeli y D. S. Fursikov). Finalmente, nuestros experimentos por medio de la congelación testimonian la misma cosa. En consecuencia, el problema no es el de si la corteza participa, sino cuál es su forma de participación.

Primeramente, ¿estamos aquí frente a una excitación de la corteza o por el contrario frente a su inhibición? En el primer caso debe admitirse que la excitación de un punto determinado

1 Cuando usamos las expresiones "fenómenos subcorticales" o "áreas subcorticales", no señalamos ninguna estructura morfológicamente definida. En el caso en que deseamos hacerlo, se hace constar en el texto. Cuando empleamos la palabra "subcorteza", queremos significar sólo las regiones que se encuentran debajo de la corteza.

de la corteza alcanza una intensidad ante la cual las regiones cerebrales subyacentes escapan a su contralor perdiendo sus relaciones normales con ella. En el segundo caso, el proceso debe ser relacionado con el experimento de la extirpación de los hemisferios, o sea con la cesación consecuente de la de la inhibición permanente de la actividad cortical (I. M. Sechenov).

Ambos puntos de vista tienen sus defensores, pero ambos se apoyan sobre datos indirectos. Así la cuestión permanece indecisa.

Actualmente tenemos a nuestra disposición un nuevo material para tomar una decisión a este respecto.

En el transcurso de distintas investigaciones, hemos realizado frecuentemente la extracción de líquido cerebroespinal en los perros, realizando esta operación bajo narcosis y por medio de la punción suboccipital. En la mayoría de los casos el líquido extraído llegó como máximo de 6 a 12 c. c. Al comienzo, cuando la extracción no iba acompañada de ninguna otra operación en otra parte del cuerpo, no se presentó ningún contratiempo, impresionándonos por el contrario, que tal punción era completamente inocua. Sin embargo, posteriormente tuvimos que retomar este asunto.

Una vez, inmediatamente después de la extracción de aquella cantidad de líquido, inyectamos rápidamente en el espesor de los nervios flexores de la rodilla unos 8 c. c. de toxina tetánica, que trajo como resultado el desarrollo, estando aún el perro en la mesa de operaciones y *todavía bajo anestesia*, de un fuerte ataque de convulsiones epilépticas. Posteriormente estos casos se repitieron bajo las mismas condiciones, y más adelante estos casos fueron de nuestra experiencia corriente, cuando procedíamos a inyectar las más variadas sustancias en el extremo centrípeto del tronco nervioso seccionado. Este fenómeno aparecía en las mismas condiciones, sólo en un cierto porcentaje de experimentos. La descripción externa de estos fenómenos y el análisis primario de los mismos fué publicado en un artículo por mis colaboradores I. A. Pigalev y L. N. Fedorov[2]. Al comienzo, todos los investigadores que en mi laboratorio procedieron con el mé-

[2] I. A. Pigalev y L. N. Fedorov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 70, Nos. 3, 4, 1930.

todo arriba mencionado, perdieron cierta cantidad de perros, lo que nos impulsó a tratar de penetrar más profundamente en la naturaleza de este proceso. Así conseguimos gradualmente establecer algunas de las características determinantes del mismo.

Un gran número de experimentos en que usamos el trauma químico de los troncos nerviosos nos reveló que esta operación no se acompaña del desarrollo de estados convulsivos en los perros, siempre que no se hubiera extraído previamente la cantidad máxima establecida de líquido cefalorraquídeo.

También resultó claro que el aspecto cualitativo de la sustancia inyectada en los nervios (toxinas, aceite de crotón, fenol, formalina, ácidos, bilis), no tenía prácticamente ninguna intervención en el proceso. Se observaron casos fatales de epilepsia después de la inyección intraneural, de sustancias estimulantes ya fueran fuertes o débiles, tales como la emulsión de tejido nervioso fresco procedente del mismo animal. Otra de las razones que hacían imposible hablar de la acción de la sustancia por sí misma era que, los ataques convulsivos comenzaban por lo regular inmediatamente después de la inyección. Además se demostró que, procediendo en las mismas condiciones, la introducción de muchas de estas sustancias en el torrente sanguíneo, no se acompañaban del desarrollo del estado antes mencionado. Por lo que concluímos que, el fenómeno debía atribuirse a un mecanismo reflejo.

La selección del nervio no tiene ninguna importancia especial en la producción del reflejo. Así observamos el desarrollo de los fenómenos convulsivos en experimentos realizados sobre el ciático, vago, trigémino y diversos nervios más.

Una vez comenzadas las convulsiones, frecuentemente persisten, con cortas pausas, hasta la muerte del animal, la que se produce después de varias horas. Estas convulsiones son absolutamente típicas del llamado ataque epiléptico "clásico". Cierto número de animales se recobraron después de varios ataques.

Es imposible calcular exactamente el porcentaje de casos en los cuales los procedimientos descritos terminarán con el desarrollo de un estado epiléptico. A veces lo observamos dos y aun tres veces en el curso de un día, pero sólo al cabo de una semana de experimentación, en la cual todas las pruebas terminaron satisfactoriamente. Más adelante observamos que la extracción de lí-

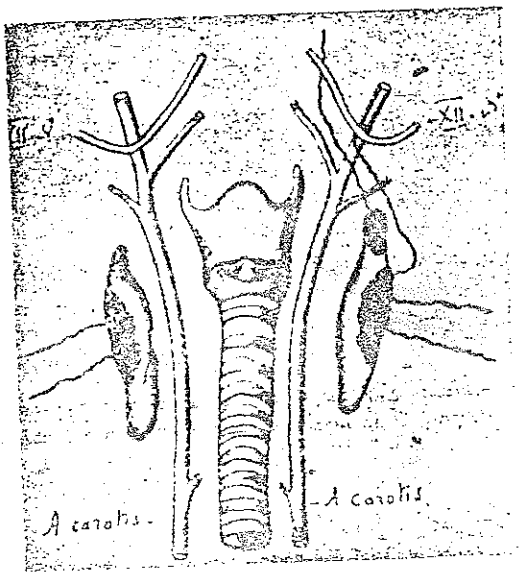

LÁMINA 3. — Inyección de los ganglios linfáticos faríngeos y de sus vasos, a partir del espacio subaracnoideo.

LÁMINA 4. — Ulcera gangrenosa con secuestros de metatarsos y falanges, después de la inyección de pus en el nervio ciático.

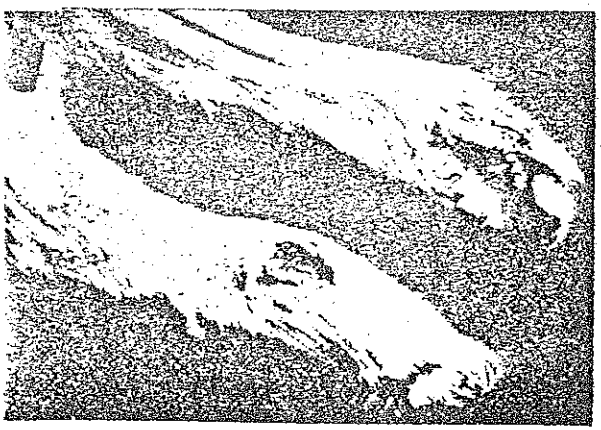

LÁMINA 5. — Ulceras simétricas en ambas extremidades inferiores, después de la inyección de pus en el nervio ciático izquierdo.

quido cefalorraquídeo, seguida de la estimulación del nervio no era suficiente para provocar el desarrollo del reflejo, del estado epiléptico en los perros. Esto revela que aquí también es necesario admitir la existencia de una modificación en el trasfondo general del cuadro, sin la cual el reflejo se extingue.

Posteriormente observamos la aparición de estos mismos procesos en condiciones un tanto diferentes. Mientras investigábamos las consecuencias de las secciones y traumas químicos de los nervios, pudimos ver que los perros experimentados sobrevivían largo tiempo y que se desarrollaba un neuroma en el sitio de la sección, es decir, que quedaba un punto de irritación permanente. Ahora bien, si a estos perros se les extraía líquido cefalorraquídeo bajo narcosis, sin provocar ningún trauma nervioso, se producía frecuentemente el estado epiléptico, tal como se lo ha descrito más arriba, que comienza estando aún el animal bajo narcosis y que dura, en la mayor parte de los casos hasta la muerte.

Mi colaborador, N. F. Bokhon, observó el mismo proceso sin necesidad de producir el neuroma del extremo proximal del nervio seccionado. El objeto fundamental de sus experiencias era el estudio de las formas de desarrollo de los procesos neurodistróficos, consecutivos a la irritación primaria de las cavidades paranasales. Comenzó la serie irritando el seno frontal, mediante la inyección de 2 ó 3 gotas de aceite de crotón en su cavidad. La operación se realizó cuidando de que el irritante no entrara en contacto con los tejidos vecinos (piel, músculos). La inflamación del seno frontal aparecía rápidamente, así como todos los otros fenómenos colaterales, los que luego desaparecían gradualmente. De 2 a 10 días después de la primera operación, los animales fueron sometidos a la extracción, bajo narcosis, de líquido cefalorraquídeo, observándose que en algunos de ellos aparecía también el estado epiléptico.

Resumiendo lo anterior podemos concluir lo siguiente: 1º La extracción simple de líquido cefalorraquídeo, a perros normales, no provoca la aparición de estado epilético. 2º La sección simple de los nervios, tampoco lo produce. 3º *El estado epiléptico es el resultado de la combinación de ambas operaciones con el agregado de una narcosis compleja.*

¿Cuáles son las relaciones mutuas de todos estos componentes?

Para solucionar este problema partimos, primero, del análisis de los fenómenos externos que presenta el ataque epiléptico que, como se ha señalado más arriba ha sido atribuído a la excitación de las regiones subcorticales.

La segunda premisa, y sin duda, la más importante es que observamos repetidamente, bajo las condiciones mencionadas, que los perros desarrollaban convulsiones epilépticas estando todavía en la mesa de operaciones, antes de haber podido cerrar la herida, es decir, antes de pasado el efecto de la narcosis (morfina-éter-cloroformo). En los casos en que las convulsiones aparecieron más tarde, siempre fué después de un corto período de tiempo (5 a 20 minutos). En este tiempo el efecto de la narcosis compleja, ya sin duda, estaba terminando.

Ambos fenómenos nos afirmaban en nuestra creencia de que el desarrollo del proceso, que estudiamos, va precedido de la disociación funcional de la corteza y las regiones subyacentes. En estos casos, la excitación provocada por el trauma nervioso al alcanzar las regiones subcorticales, no sólo no termina allí sino que adquiere un carácter de proceso prolongado, que continúa rítmicamente hasta la completa extinción, es decir, hasta la muerte del animal.

En los experimentos mencionados, el papel de la anestesia surge tan claro que resulta natural detenerse en ella. En efecto, ya hemos visto que el carácter general de la enfermedad, después de la congelación de la corteza, es completamente semejante al cuadro de nuestra epilepsia refleja. Los síntomas de ambas formas son casi los mismos, con la diferencia de que después de la congelación, la enfermedad comienza mas tarde, pasa a través de fases definidas, aumenta gradualmente y dura más, en tanto que en la forma refleja descrita, la enfermedad comienza de inmediato con ataques epilépticos. Posteriormente, y cuando los ataques han comenzado, ambos procesos son indiferenciables hasta el momento de la muerte. En ambos casos las convulsiones presentan los caracteres típicos de la epilepsia clásica, aparecen periódicamente en forma de accesos, siendo posible observar en los intervalos, agitación motora, movimientos automáticos complejos, "aura", etc., según hemos visto. Por último, la epilepsia refleja lleva frecuentemente también a los perros al estado comatoso, del que pasan insensiblemente a la muerte.

Como la narcosis juega un papel tan importante en el mecanismo de la epilepsia refleja, creímos necesario investigar cuál era su significación en el proceso que se desarrolla después de la congelación de la corteza.

Hasta hace muy poco, todos nuestros experimentos de congelación de la corteza en los perros (como así cualquier otra operación) se realizaban bajo narcosis compleja, comenzando con la inyección subcutánea de morfina (1 c. c. de la solución al 2 por ciento, por cada 4 kilos de peso). Después de algunos minutos se producía el vómito y la defecación, el animal quedaba flácido y en ese estado era llevado a la mesa de operaciones donde se continuaba la anestesia con una mezcla de éter y cloroformo. Habitualmente pasaban alrededor de 15 a 30 minutos entre la inyección y el comienzo de la inhalación. Esta forma de anestesia es muy práctica en los perros y completamente inocua y es la que usó durante décadas el Prof. Pavlov en su laboratorio, antes de que yo la adoptara.

El efecto de esta narcosis va disminuyendo gradualmente y dura algunas horas después de la operación, en tanto que el efecto de la anestesia por inhalación solamente, de éter o cloroformo o de una mezcla de ambos, ya no se nota al cabo de un cuarto a una hora; al cabo de este período, el perro reacciona normalmente, camina correctamente y hasta come. Recordando que después de la congelación de la corteza cerebral la enfermedad no comienza de inmediato, sino en el curso de las 2 ó 3 horas subsiguientes, deducimos que ello ocurría sobre un organismo todavía bajo el efecto de la morfina.

¿Cuál es el papel de la morfina en el desarrollo de este proceso? ¿Qué diferencias presentará el cuadro general de la enfermedad si se suprime la morfina y se realiza la congelación bajo anestesia por inhalación (cloroformo-éter) solamente?

Los experimentos realizados para contestar a estas preguntas fueron realizados por mi colaborador V. S. Galkin [3], quien encontró que en estas condiciones la congelación de la corteza había perdido casi su propiedad de producir la enfermedad, a cu-

[3] V. S. Galkin. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 31, Nº 6, 1931; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 78, Nos. 3, 4, 1931.

ya observación se había dedicado tanto trabajo y cuya descripción ha llevado tantas páginas.

Los 10 primeros perros seleccionados para este experimento no sufrieron casi ningún contratiempo. 7 de ellos no presentaron ningún síntoma de enfermedad ni al comienzo ni al fin de la observación, que se prolongó por varios días. No presentaron ninguna diferencia los perros del grupo control que había sido sometido sólo a la anestesia por inhalación. Algunos pudieron alimentarse a la hora de la operación, caminaban bien y reaccionaban en forma absolutamente correcta. No se observó agitación motora ni al comienzo ni al fin de la experiencia. Uno de los perros presentó un corto período de contracturas de los músculos faciales del lado opuesto al operado. En los otros 2 perros se desarrollaron convulsiones en forma de acceso epiléptico, presentando uno de ellos sólo dos ataques; el otro soportó varios ataques con largos intervalos de calma, recobrándose hacia la tarde para permanecer luego completamente sano. En este perro no se observaron los fenómenos habituales de agitación motora en los intervalos de calma.

Bajo las condiciones previas de experimentación, es decir, empleando morfina, los 10 perros hubieran desarrollado la enfermedad típica arriba descrita con poca o ninguna diferencia esencial con la enfermedad clásica. Además, cinco a seis de ellos hubieran muerto, y tal vez todos. Podemos agregar también que en este experimento había varios perros de caza, los que, de acuerdo con nuestras observaciones anteriores, son especialmente sensibles a los efectos de la congelación cortical.

Más adelante creció considerablemente el número de estos experimentos y siempre con el mismo resultado. Casi todos los perros sobrevivían (en nuestra serie, más del 80 %). Entre el 60 ó 70 por ciento de este lote no apareció ni siquiera un fenómeno patológico. Las convulsiones de aspecto epiléptico se observaron sólo muy raramente y solamente al comienzo mismo del experimento, cuando todavía persistían los efectos de la narcosis. Los ataques variaban de 2 a 5 y luego cesaban totalmente.

Con el objeto de obtener pruebas fehacientes en apoyo de la corrección de las observaciones realizadas, se practicaron los siguientes experimentos: Primero repetimos los experimentos bajo las mismas condiciones (con el empleo de la morfina), com-

probando la aparición de ataques epilépticos, en perros normales, dentro de las 3 a 5 horas de la operación. El tiempo más largo registrado, entre ésta y la aparición de los ataques fué de 14 horas. Entonces decidimos emplear la morfina, no antes sino después de la operación, haciendo al mismo tiempo algunas congelaciones bajo anestesia por inhalación solamente. Cuando resultó bien evidente que no se presentaba ningún proceso patológico de los que teníamos en estudio, es decir, después de transcurridas de 10 a 48 horas, administrábamos al perro una inyección subcutánea de morfina a la dosis habitual. Como resultado obtuvimos una serie de casos en que la enfermedad se desarrolló en forma típica, que terminaba en estado epiléptico, coma y muerte del animal, es decir, que la enfermedad se desarrollaba como si la congelación hubiera tenido lugar, no antes sino coincidentemente con la inyección de morfina. Se descubrió además que cuanto antes se inyectase la morfina, más pronto y exactamente se obtenían los resultados. Sin embargo, hubo casos fatales de epilepsia, en perros inyectados 24 horas después de la operación y en los cuales no se había observado síntoma alguno de enfermedad previa. Del mismo modo pudimos obtener la renovación de los ataques epilépticos y fenómenos convulsivos, en aquellos animales que, habiendo pasado un corto período de enfermedad, habían conseguido recobrarse. Era suficiente hacerles una nueva inyección de morfina para que se instalara nuevamente todo el cuadro, pero esta vez con caracteres de mayor severidad, continuando hasta la muerte del animal.

Es interesante destacar que un perro que aparecía como estrictamente normal, en el amplio sentido de la palabra, desarrollaba un grave acceso epiléptico dentro de los cuatro o cinco minutos después de la inyección de morfina. Si se le mostrara este experimento a un observador no interiorizado de las condiciones en que fué practicado, se vería obligado a atribuir a la morfina propiedades semejantes a las del ajenjo o de cualquier otro de los venenos llamados convulsivantes, lo que a todas luces sería incorrecto.

No se sabe cuál es el mecanismo exacto de la acción de la morfina sobre el sistema nervioso central. El efecto corriente de aquélla sobre los perros es la depresión, cuya profundidad está en relación con la dosis; sin embargo Smirnov, ha podido de-

mostrar que puede producir excitación y convulsiones si se inyecta directamente en el cerebro, y MacGuigan y E. Ross, lo han conseguido inyectándola por vía subaracnoidea.

¿Es la morfina o su vía de introducción la que produce el efecto?

Mi colaborador, V. S. Galkin, realizó una larga serie de experimentos, inyectando bilis en la corteza cerebral de los perros, observando que es suficiente introducir una sola gota de esta sustancia para provocar la aparición de convulsiones dentro de los primeros minutos. Estas convulsiones persisten sin interrupción por varias horas y no sólo no se atenúan sino que se hacen progresivamente más intensas.

Es bien conocido que cualquier sustancia introducida en el cerebro, se comienza a eliminar inmediatamente hacia el torrente circulatorio y sistema linfático, lo que en este caso significa que la cantidad de bilis disminuye continuamente, en tanto que su acción aumenta en la misma forma, hasta que aparece el coma y la muerte (todos los perros mueren).

Resulta claro, entonces, que estamos aquí no frente a una sustancia irritante, sino frente a un proceso de irritación, y éste se desarrolla en forma enteramente análoga a la que se observa en los casos de congelación de la corteza cerebral. En estos últimos, cuando se quería evitar la aparición de la enfermedad, se vió que era necesario extirpar la porción congelada, antes de que se presentaran los síntomas patológicos. Si la enfermedad ya se había desarrollado, la extirpación del punto de partida de la reacción ya no impedía la evolución del proceso.

Más adelante probamos con otras sustancias distintas de la bilis, encontrando que algunas de ellas producían los mismos efectos. En estos experimentos encontramos una serie de datos que nos permitieron avanzar en el estudio del mecanismo de acción general de los venenos llamados convulsivantes.

La extracción de líquido cerebroespinal, especialmente cuando se lo extrae en grandes cantidades, es uno de los medios de aumentar la permeabilidad de los vasos cerebrales. Es natural, entonces, suponer que en tales circunstancias la introducción de "venenos nerviosos" en la sangre, tendrá un efecto mucho más marcado. Sin embargo, se vió que la cuestión no es de ninguna manera tan simple. Bajo las mismas condiciones externas de ex-

perimentación se obtuvieron los resultados más dispares: en tanto que con algunas sustancias se obtenía un efecto intenso, con otras la acción era apenas manifiesta. Lo mismo puede decirse respecto de los animales experimentados. Un mismo experimento realizado en la misma forma en perros y gatos, o en gatos y conejos, terminaba en forma imprevisible en cada caso.

En la primera observación de esta serie usamos ajenjo. Usamos una preparación (esencia de ajenjo cultivado) debidamente estudiada y dosada por el Prof. V. S. Ossipov.

El método usado en estos experimentos, realizados por mi colaborador A. S. Vishnevsky[4] era el siguiente: Se seleccionaban yuntas de perros de peso y talla semejantes. A uno de ellos se le extraía la cantidad máxima de líquido cefalorraquídeo, bajo anestesia leve de cloroformo-éter, en tanto que al otro perro se lo sometía solamente a la anestesia, para ponerse en las mismas condiciones experimentales. A los 25 ó 30 minutos, ambos perros se habían recobrado completamente; entonces se procedía a introducirles en la sangre la misma cantidad de sustancia arriba mencionada, observando que en ambos animales se presentaban convulsiones inmediatamente, pero que su carácter era completamente distinto en cada caso. En tanto que el perro testigo presentaba una serie de ataques epilépticos típicos, con convulsiones tónico-clónicas violentas, el perro experimentado presentaba convulsiones del tipo de los calambres estricnínicos; los fenómenos clónicos o no se presentaban o no estaban claramente expresados. El cuadro consistía en un tétanos generalizado de los músculos del cuerpo, cabeza y extremidades. El resultado era en general muy semejante al obtenido por L. A. Orbelí y D. S. Fursikov, en perros en los que luego de la extirpación de la corteza de los grandes hemisferios, inyectaban en la sangre la misma solución de ajenjo.

Estos autores se inclinan a pensar que el efecto se debe a la falta de la corteza cerebral, en la que tiene lugar parte del proceso, principalmente la fase clónica del mismo. *En realidad hay que tener en cuenta el efecto de la operación, irritación que surge de la región cicatricial, etc., que alteran el objeto reactivo. Por esto las diversas formas de respuesta a los distintos agentes*

4 A. S. Vishnevsky. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 26, Nos. 4, 5, 1926.

de irritación, no serán las mismas que se obtienen sin mediar aquélla.

Otra diferencia notable es que usando una dosis probadamente fatal (0,13 c.c. por kilo de peso), el resultado obtenido es diferente en ambos animales. En tanto que el perro testigo siempre muere, con el otro no pasa lo mismo, ya que se salvan la mayoría de ellos. Esto es comprensible sólo si se acepta que el veneno inyectado encuentra un sistema nervioso diferente del normal. Es decir, que como resultado de la interferencia, las relaciones mutuas de las distintas partes del sistema nervioso se han alterado y que el mecanismo del proceso convulsivo ha cambiado en consecuencia.

De esto se desprende que el efecto convulsivo en sí mismo, depende sólo de la acción inmediata del ajenjo sobre las zonerviosas apropiadas, sino que hay que agregar un cierto ero de combinaciones especiales que tienen lugar en la red sa, como son las relaciones existentes entre sus distintas

En algunos casos especiales, el efecto de una sustancia cualquiera, puede no hacerse manifiesto, como ocurrió en los experimentos de N. A. Astapov e I. P. Bobkov. Se experimentó con perros y gatos y la sustancia empleada fué el alcohol, siguiendo el mismo método que en las experiencias con ajenjo. Se eligieron yuntas de ambos animales, extrayéndose líquido cefalorraquídeo en uno de cada par, cuidando que las demás condiciones del experimento fueran las mismas para el animal testigo. Unos 25 a 30 minutos después de la extracción del líquido (de la narcosis en el testigo), se introducía en el estómago de cada animal, y por medio de cateterismo, una solución de alcohol al 25 %, calculando que la cantidad total de alcohol por kilo de peso fuera de 6 grs. para los gatos y una proporción ligeramente mayor para los perros.

Así pudo observarse que el gato testigo comenzaba a caminar tambaleándose a los pocos minutos, luego caía de lado, siéndole imposible levantarse aún acuciado por estímulos dolorosos. Inmediatamente después caía en narcosis completa. El animal experimentado, en cambio, podía caminar libremente durante todo este tiempo presentando sólo un ligero temblequeo de las patas. La narcosis o bien no se presentaba o bien tardaba varias

horas, habiendo casos en que el animal pasaba todo el experimento en pie, reaccionando a los estímulos aunque no en forma totalmente correcta.

Los perros dieron resultados diferentes. Aquí fueron los experimentados los que sufrieron primero: la narcosis comenzó antes y duró más que en los testigos. Algunos animales murieron en el transcurso de los días siguientes.

Es interesante dejar constancia que los experimentos dieron resultados más constantes cuando se dejó pasar un cierto período de tiempo (25 a 60 minutos), entre la extracción del líquido cefalorraquídeo y la introducción de la sustancia en estudio. Cuando ésta se introducía inmediatamente después de la extracción no se podían apreciar diferencias notables entre los fenómenos presentados por uno y otro animal. Por esto concluímos que la extracción del líquido tiene una parte importante en el desarrollo gradual del proceso nervioso.

No existe ninguna duda de que en estas condiciones, el alcohol penetra en los espacios cerebrales en mayor cantidad que habitualmente, por lo que una misma dosis dada a los perros resulta intensificada. En los gatos, en cambio, esto no sólo no acelera la aparición de la narcosis, sino que la retarda evidentemente. Del mismo modo la morfina, introducida en la sangre, en perros produce narcosis, debida indudablemente a su penetración en el cerebro. Sin embargo, si se inyecta directamente en la masa cerebral, en vez de narcosis, se obtienen graves y prolongadas convulsiones.

De acuerdo con esto, ¿es posible ver en la narcosis un simple descenso de las funciones del sistema nervioso? ¿No será un proceso que surge como resultado de la creación de combinaciones especiales, o quizá de relaciones activas entre distintas partes del sistema nervioso?

Además, el material expuesto apoya el punto de vista de que *los llamados venenos nerviosos no tienen propiedades constantes ni independientes.* Su acción está determinada por ciertas condiciones incesante y mutuamente cambiantes en sus interrelaciones y no por el objeto irritado en sí mismo.

Me permitiré presentar un ejemplo más que da una idea más clara de esta tesis.

El ajenjo es un producto clásico para la obtención de convulsiones epilépticas y creo que no se puede dudar de que es precisamente el sistema nervioso central el interesado en el proceso. Cuando introducíamos 0,2 c.c. de la solución de ajenjo en el torrente circulatorio de un gato, se presentaban ataques epilépticos inmediatamente o a lo sumo a los pocos segundos. Estos ataques terminaban frecuentemente con la muerte dentro de los 10 a 30 minutos siguientes. Ahora bien, como la cantidad de ajenjo que podía haber alcanzado el cerebro es relativamente reducida, sería natural pensar que si se introducía la cantidad total por vía subaracnoidea, se produciría la muerte del animal durante el primer ataque epiléptico. Sin embargo, no ocurrió nada de eso, como se vió en los experimentos de mi colaboradora K. P. Golysheva [5]. *Los gatos en estos casos no sólo no murieron, sino que no presentaron convulsión alguna.* En algunos casos aislados se pudo ver, después de un tiempo prudencial (10 a 20 minutos), que aparecían fenómenos tónicos, algunas formas de acciones motoras automáticas complejas y sólo muy raramente espasmos clónicos auténticos. Pero aun aquí no queda claro si estamos frente a la acción del ajenjo, introducido en los espacios subaracnoideos, o si la acción de la sustancia tuvo lugar sólo después de haber sido secretada al torrente circulatorio y sistema linfático, para llegar nuevamente al cerebro por vía sanguínea.

Más adelante se experimentó con perros y gatos a los que se inyectó ajenjo, directamente en la masa encefálica, con resultados apenas diferentes de los obtenidos con la inyección subaracnoidea. Las convulsiones, o bien no se presentaban o bien lo hacían con un retardo de más de 10 minutos, con respecto a los animales testigos. Sólo cuando se inyectó el ajenjo en la corteza motora o en zonas muy inmediatas, se consiguió producir algunos movimientos de aspecto convulsivo, pero débiles y en modo alguno comparables al cuadro de la epilepsia absíntica.

Existe todavía otro detalle curioso. La aplicación de un trocito de algodón impregnado de ajenjo sobre la corteza motora del perro, produce un efecto convulsivo mucho más pronunciado que la inyección misma. *Sin embargo, tanto en este caso como en el anterior, el efecto es incomparablemente menor que el obtenido*

[5] K. P. Golysheva: *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 32, Nº 4, 1932.

con la inyección de ajenjo en la sangre, aunque como se comprende, la cantidad de sustancia actuante es considerablemente mayor en aquellos casos. Se encontró también que usando el ajenjo en esta forma, el período latente de irritación es considerablemente más largo que cuando se lo introduce en la sangre. Por lo que, también aquí queda oscuro el mecanismo preciso por el cual se obtiene el efecto convulsivo.

Es diferente el efecto que se obtiene cuando el veneno llega a las células a través de la sangre, que cuando éstas son irritadas directamente por la sustancia. En este último caso la reacción será diferente porque su acción local le impide poner en contacto los distintos elementos nerviosos, tal como ocurre en el caso de la inyección intravenosa. *Cada una de las partes implicadas pueden empezar su propio proceso,* y servir a su vez de estímulo fisiológico en otros procesos en distintas regiones del cerebro. Todo esto hace dudar que sea la sustancia por sí misma la que ponga en acción las estructuras nerviosas que participan en el desarrollo del cuadro general del acceso epiléptico.

Entonces, ¿qué es lo que determina el efecto final? ¿Es una propiedad de la morfina, o su forma de introducción o el estado previo del organismo en el momento de su acción?

Es evidente que los tres factores tienen una acción simultánea. Pero como estos dos últimos factores no son constantes, es comprensible que experimentos aparentemente idénticos terminen en formas diferentes. En nuestros experimentos de congelación de la corteza, el papel de la morfina no era evidentemente el de provocar las convulsiones. La morfina no posee esta propiedad y en términos generales no tiene ninguna propiedad independiente de su naturaleza. El efecto convulsivo que hemos encontrado aquí con la morfina, después de la congelación de una porción de la corteza, se debe á que *el perro, en esas condiciones, es un nuevo animal.* Frente a esta nueva combinación, sólo la morfina ha quedado inalterada, así que ¿sobre qué bases se le puede atribuir aquí propiedades definidas y constantes?

En el perro normal, la morfina produce depresión de las regiones superiores del sistema nervioso, el que en cierta medida libera las partes subyacentes de las influencias inhibitorias. Sin embargo, para conseguir un efecto convulsivo esto es insuficiente. Cuando se agrega la congelación de una porción de la corteza,

obtenemos una corteza con funciones debilitadas, sobre la que la lesión ha producido un punto de irritación que representa un estímulo adicional para la excitación de las áreas subcorticales. *La misma irritación surgida desde la misma zona cortical, no determinará efectos convulsivos, si las influencias inhibitorias de la porción cortical restante no son extirpadas.*

En consecuencia, en el mecanismo del desarrollo del ataque epiléptico, es posible observar por lo menos dos factores coincidentes en tiempo: *la irritación de las áreas nerviosas conectadas con la formación de los actos motores complejos y un cierto grado de disminución de la actividad cortical.*

En estos casos, el punto de irritación es sin ninguna duda, la corteza. Los ejemplos dados más arriba, de epilepsia refleja, demuestran que la irritación necesaria puede surgir de distintas partes. A partir de entonces, y durante todo el período del acceso, desde el comienzo hasta el fin, la participación de la corteza será meramente pasiva, lo que, sin embargo, no trae ningún cambio del cuadro externo. Esto es una prueba más, de que *los elementos que toman parte en la composición* del acceso epiléptico, no derivan de la corteza.

La congelación de una porción limitada de la corteza, daña en cierta medida el estado de las otras regiones. De aquí, como hemos visto, en un cierto porcentaje de los casos, la congelación por sí misma puede determinar los fenómenos convulsivos, pero en la mayoría de los casos no resulta suficiente, y entonces interviene la acción de la morfina, privando a las regiones subcorticales de los restantes medios de su defensa natural.

Foerster estudió en el hombre los síntomas de las primeras fases del acceso epiléptico, cuyo punto de partida era alguna alteración de la corteza de los grandes hemisferios. Así observó que, de acuerdo con la localización de la enfermedad los síntomas iniciales eran muy constantes. Pero los focos de los cuales parte y se extiende la irritación, ejercen su influencia sobre el cuadro convulsivo general, sólo al comienzo, mientras el proceso avanza dentro de límites morfológicos y funcionales definidos. A medida que aumenta la irritación, o lo que es lo mismo, se exalta la excitabilidad general, las convulsiones locales terminan en convulsiones generales. Generalizando, podemos decir que el proceso se extiende a un gran número de mecanismos automáticos diferentes. El

cuadro característico y específico del breve estado de comienzo, se pierde y el acceso *se continúa en forma "standard"*.

Si la irritación permanece localizada, el proceso se limita a actos convulsivos localizados en forma de "tics", contracturas de las orejas, lengua, dedos, etc. En estos casos vemos los múltiples síntomas de la epilepsia local, los que bajo condiciones apropiadas pueden terminar en ataque epiléptico. La clínica está familiarizada con fenómenos de esta naturaleza.

Recientemente mi colaborador S. I. Lebedinsky, lo pudo reproducir experimentalmente.

El experimento consistió en la inyección de 2 mg. de atropina en solución al 1 % por vía suboccipital a un conejo, sometido a una ligera narcosis por éter. Poco después se pudo observar que aparecían síntomas convulsivos específicos, bajo la forma de temblor periódico de las orejas y de la cabeza. Este fenómeno era fácilmente provocado por toques en las orejas, y si la estimulación táctil era repetida varias veces, con cortas pausas, de menos de un segundo, dejaban de producir el efecto motor mencionado. Pero el proceso estaba solamente inhibido, porque si se esperaba unos pocos segundos para reanudar la excitación táctil de la oreja, se obtenía el fenómeno de la inducción, es decir, no un efecto convulsivo local, sino un acceso epiléptico genuino aunque comparativamente no muy largo. Este fenómeno podía repetirse varias veces en el transcurso de treinta a sesenta minutos.

Se pueden obtener datos interesantes comparando el cuadro general de los estados convulsivos complejos con el cuadro general de la rabia y entre los distintos estados de ambos[6].

La rabia, producida por el virus fijo, comienza habitualmente con fenómenos debidos a la desorganización de la coordinación. Se altera la marcha comenzando a tambalear como un borracho. Durante todo el período inicial de la enfermedad, sin embargo, la conducta de los animales, por lo menos la de los perros, sigue prácticamente normal. Responden al llamado, se aproximan tambaleándose sobre sus patas, sacuden la cola, acarician y distinguen entre los alimentos atractivos (salchichas) y no atractivos (pan negro), etc.

6 A. D. Speransky. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. Vol. 41, 1927.

Más adelante la enfermedad pasa a un estado de parálisis espástica, y frecuentemente, aun dentro de las ocho a doce horas, encontramos al perro en una actitud característica: echado de lado, con las patas tiesas como estacas, la cabeza echada hacia atrás y la columna vertebral en extensión rígida (opistótonos). Estos fenómenos se intensifican en forma refleja ante cualquier estímulo externo, como ser sonidos agudos, estímulos táctiles o iluminación repentina. Simultáneamente aparece casi siempre, abundante secreción de saliva, desviación de los ojos, y en los conejos rechinar de los dientes (convulsiones de los músculos de la mandíbula). El estado de los fenómenos espásticos es seguido de parálisis débiles y luego de la muerte del animal. Todos estos fenómenos no presentan nada de característico o específico y pueden ser observados con distinto grado de intensidad, en muchas enfermedades del sistema nervioso: en el tétanos, en el envenenamiento por estricnina u otros tóxicos y en momentos especiales de aquel proceso característico que observamos en los perros con congelación parcial de la corteza cerebral.

Al comienzo de nuestro trabajo en que usamos el *virus fixe* para infectar a los perros, observamos el carácter estereotipado de todos los fenómenos como un síndrome característico de la rabia. Más adelante, sin embargo, tuvimos que cambiar nuestro punto de vista; observamos que *el carácter estereotipado del cuadro estaba relacionado con el modo de inyección*, o, para ser más exactos, con el lugar en el cual comenzaba el proceso. La forma habitual usada, es introducir el virus directamente en el cerebro de los perros; ya que la introducción del mismo[7] en la sangre o en otros tejidos, aunque sean los troncos nerviosos, sólo rara vez producen la enfermedad. Actualmente, sin embargo, hemos podido obtener un método constante para infectar a los perros, inyectando en los troncos nerviosos virus de Leningrado y otros *virus fixe* de distintas procedencias. La cantidad de perros que resultan infectados con rabia por este método, es casi la misma que cuando se usa la vía cerebral (este método se describe en otro capítulo).

Observando estos perros, se encontró que los síntomas iniciales de la enfermedad varían, dependiendo del lugar de la periferia en que penetra el virus (n. vago, n. hipogloso, n. isquiático,

7 Reservas de "*virus fixe*" de Leningrado.

etc.). Así, el orden de inclusión de las distintas partes de los nervios en el proceso, se refleja también en los caracteres externos de la enfermedad. Pero esto resulta exacto *sólo para los primeros estados de la enfermedad*, ya que rápidamente las diferencias antes mencionadas desaparecen y se desarrolla la rabia "fija" en su forma habitual.

Las manifestaciones externas de la enfermedad en la rabia de "la calle" son considerablemente más complicadas y diversas: por otra parte el empeoramiento de las regiones cerebrales subyacentes a la corteza, es aquí todavía más pronunciado. El rasgo distintivo del cuadro externo de la rabia de "la calle" consiste en la exhibición de un período adicional que casi no se presenta, o que no existe en absoluto en la rabia de "laboratorio". Se caracteriza por *la excitación de los aparatos nerviosos de los movimientos automáticos compuestos*, tales como la masticación, deglución, actos locomotores (los que a menudo llevan al perro a recorrer distancias considerables), reacciones agresivas, etc. La perturbación de la coordinación, comienza mucho más tarde y desde este momento, el cuadro de la enfermedad en la rabia de la calle no se diferencia en nada de la producida por la infección con *virus fixe*.

En nuestros experimentos pudimos observar directamente la correspondencia que existía en el cuadro externo de la rabia de la calle y del laboratorio. Esto fué particularmente claro, en el caso de un perro en el que, dieciocho horas después de la inoculación subdural de *virus fixe*, se introdujo por la misma vía, una pequeña cantidad (cerca de 3 c.c.) de suero antirrábico. La misma dosis de suero se repitió dos días más tarde. Al sexto día (período normal de incubación para los perros), el animal no enfermó ni tampoco en los siete días subsiguientes. La enfermedad se desarrolló al duodécimo día de la inoculación, es decir, después de un período de inoculación doble del normal. La enfermedad comenzó con agitación general. Al menor ruido (golpear o abrir una puerta, entrar en la pieza) el perro saltaba sobre sus patas, miraba alrededor e intentaba huir. En esta tentativa, el animal caía como resultado de la desorganización incipiente de la coordinación, pero después de caer, continuaba "corriendo" caído sobre el costado. Rápidamente aparecían convulsiones clónicas, salivación abundante y finalmente, *un estado convulsivo ininterrum-*

pido que recordaba el "status epilepticus", interrumpido por momentos con "la carrera" arriba mencionada.

Este estado duraba doce horas para pasar luego a un estado espástico presentando más adelante parálisis leves, tal como es característico en las formas de rabia del laboratorio (*virus fixe*). A continuación de esto el animal muere.

¿Qué pasa aquí? Después de las medidas tomadas, vimos que el período de incubación se prolongaba, acercándolo a lo que se ve habitualmente en la rabia de la calle cuando la infección se hace directamente en el cerebro. En consecuencia, el proceso asume el carácter de una enfermedad intermedia, uniendo rasgos característicos de ambas formas de rabia.

Si comparamos estos resultados con los que se obtienen del análisis de las partes constitutivas del ataque epiléptico, no es difícil darse cuenta de su gran similitud. Las observaciones realizadas a través de muchos años, han demostrado que a veces es muy difícil distinguir una forma de la otra. Esto aparece especialmente claro en algunos momentos de la observación, en que involuntariamente se llega a la conclusión de que el mecanismo nervioso de ambos procesos es idéntico, es decir, *que la rabia es un acceso epiléptico que se prolonga en el tiempo.*

A pesar de que el análisis de los procesos que intervienen en el cuadro del paroxismo epiléptico, y también de sus estados preliminares y consecuentes, conduce inevitablemente a comprobar la producción de movimientos automáticos complejos, todavía se mantiene tozudamente (Gordon Holmes, D. Collier) el papel dirigente de la corteza en el origen de las convulsiones clónicas. Recientemente, N. I. Propper, realizó una serie de experimentos en perros, para probar esta misma tesis. El autor produjo los procesos convulsivos aplicando la corriente eléctrica común, a la cabeza del animal durante varios segundos, (un electrodo en la mandíbula inferior y el otro en la protuberancia occipital). Cuando consiguió por este medio la producción del cuadro habitual, el autor procedió a la extirpación de distintas partes del sistema nervioso, con el objeto de observar los cambios que tendrían lugar como consecuencia en el síndrome convulsivo complejo. Así encontró que, el cuadro del ataque epiléptico podía ser destruído por *medios muy diversos.* El efecto más grande para alterar la fase clónica del ataque, se obtuvo inmediatamente después de la ex-

tirpación de la corteza motora. Después las diferencias desaparecieron gradualmente. La lesión del cerebelo y la escisión de parte de los troncos periféricos dieron casi el mismo resultado. Sin embargo, el autor llegó a la conclusión de que "la corteza tiene un papel predominante en la producción de la fase clónica del ataque epiléptico", reduciendo el papel de la masa subcortical a la producción de la fase tónica.

Los experimentos de N. I. Propper son sin duda interesantes, pero prueban sólo una cosa: *que si se inflige una injuria al sistema nervioso en cualquier punto, aquél se refleja de algún modo, en otras partes del mismo.* Si el autor hubiera tomado como indicador, no los síntomas del cuadro convulsivo, sino, por ejemplo, los caracteres cualitativos y cuantitativos de la secreción de jugo gástrico, el efecto hubiera sido aproximadamente el mismo. En este caso, también, hubiera obtenido un cambio de un extremo al otro, con la misma tendencia gradual a equilibrarse. No hay duda de que las distintas partes del sistema nervioso no son equivalentes, y de que una injuria infligida en un punto, tendrá efectos más pronunciados sobre un grupo particular de reacciones, y menos pronunciados sobre otros. Pero esto ocurre no sólo como resultado de la exclusión directa de las partes que entran en el mecanismo de una reacción dada, sino también debido a que la injuria altera la capacidad de reacción de todo el sujeto. Las pruebas de esta aseveración han sido dadas más arriba. El material que se estudia en el capítulo siguiente está dirigido especialmente a arrojar luz sobre esta cuestión.

CAPITULO IV

EL UMBRAL DE EXCITABILIDAD EN LOS PROCESOS CONVULSIVOS

PARA ENTENDER el funcionamiento de un mecanismo nervioso cualquiera, no es suficiente conocer el orden con que cada una de sus partes interviene en el proceso reflejo; el estímulo que se origina en un punto del sistema nervioso, pasa por una serie de transformaciones tanto en el extremo proximal como distal del nervio, y el resultado de la acción final que se obtiene, depende no sólo de cada uno de los eslabones sino del conjunto de la cadena. Esto es lo que se llama tono, es decir, la aptitud funcional que se mide por el umbral de estimulación.

El tono del sistema nervioso está dado por dos factores fundamentales. Uno, es el fondo químico sobre el cual se desarrolla el proceso, y el otro se refiere al estado funcional de las estructuras nerviosas que toman parte en el mismo. *Este factor abarca, no sólo la totalidad de elementos productores o activos en sí mismos, sino también el mantenimiento, por medio de estos elementos, de las conexiones normales de ellos con otros que no tienen relación inmediata con el proceso en cuestión.*

Cada célula nerviosa, no importa su ubicación, es un aparato receptor con respecto a las demás, con tal de que resulten conectadas por el estímulo nervioso.

La suma total de estos estímulos, en general no considerados, se refleja en la excitabilidad de las partes funcionantes. De modo que para que las regiones subcorticales, que expresan su alto grado de excitación en el acceso epiléptico, tengan el tono requerido, es necesario que sus conexiones con las otras regiones nerviosas no hayan sido destruídas.

En un momento determinado de la actividad, una célula cortical es tan aparato receptor de las células subcorticales, como lo son los aparatos receptores del olfato o del oído. En este sentido la ablación de la corteza motora puede ser comparada a la injuria de un aparato receptor, ya sea olfatorio, auditivo o visual. La operación priva a algunas de las partes de la región subcortical de su estímulo normal y constante y de su tono, con el que se relaciona el umbral de estimulación y su posibilidad de disminuirlo. Estas células no son ya las mismas y en consecuencia los estímulos previamente usados, no tendrán más, la misma acción sobre ellas.

Planteando la cuestión en esta forma, es fácil someterla a pruebas experimentales como las realizadas por V. S. Galkin [1]. Se desnudaron los senos frontales bajo narcosis y se trepanaron cuidadosamente las láminas óseas internas arriba de la extremidad superior del bulbo olfatorio, tratando de dañar lo menos posible la duramadre. Luego se extrajo la dura por medio de un fino y agudo escalpelo en toda la extensión de la lámina cribosa, que en el perro se presenta algo inclinada y siguiendo luego casi vertical hasta la base del cráneo. Al mismo tiempo se cortaron los nervios olfatorios por fuera de las membranas cerebrales, evitando así el derramamiento de sangre en la cavidad craneal. Se evitó cuidadosamente el daño de los lóbulos frontales, que, como se sabe, puede determinar en el perro la aparición del estado epiléptico. En el postoperatorio apareció a veces enfisema subcutáneo, pero esto pasó rápido y sin mayores consecuencias.

La simple observación de estos animales, a menudo revela la diferencia de su conducta antes y después de la operación. Algunos están somnolientos y otros dormidos; en contacto con otro medio ambiente, no demuestran la viveza de orientación habitual. A veces se ve que los perros enflaquecen notablemente, muriendo algunos en estado de consunción. La mayoría, sin embargo, se recobran fácilmente después de la operación.

Algún tiempo después, de días a 2 ó 3 meses, se practica la congelación de una porción de la corteza en la forma habitual bajo anestesia general e inyectando invariablemente la dosis inicial de morfina. La observación revela que los fenómenos con-

[1] V. S. Galkin: *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 32, Nº 2, 1932; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol 81, Nos. 3, 4, 1932.

vulsivos, que bajo las condiciones de rutina son el rasgo prominente de la enfermedad, en esta nueva forma de experimentación, son mucho menos pronunciados. El proceso se desarrolla más lentamente y sólo rara vez alcanza las características del estado convulsivo.

Ya se ha dicho que el ataque epiléptico comienza por lo regular, en los perros, una, dos o cinco horas después de la congelación. Sólo una vez, entre varias decenas de experiencias se observó la aparición del ataque 14 horas más tarde. Los perros normales, por otra parte, frecuentemente ya han muerto al cabo de 15 a 20 horas de practicada la operación. En estos casos, sin embargo, observamos la aparición tardía de la epilepsia y en algunos casos este retardo fué llamativo. Así pudimos observar la aparición del primer ataque epiléptico en nuestros perros, después de 20 y aun 40 horas de la congelación.

En los intervalos entre los ataques, las manifestaciones de la enfermedad fueron insignificantes. El período de agitación motora, que previamente era la fuente exclusiva del variado material de observación, aquí no era casi observable. Al comienzo aparecían convulsiones tónicas en distintos grupos musculares, pero siempre débiles e inconstantes. Tampoco se producía la muerte en todos los casos. Desde este punto de vista se puede dividir nuestro material en dos grupos.

El primer grupo comprende animales en los que había pasado o un período corto de 1 ó 2 días, o por el contrario un período largo de 4 ó 5 meses, entre la sección de las vías olfatorias y la congelación de la corteza. En este grupo cerca del 50 % de los animales murieron de la congelación de la corteza.

El segundo grupo comprende animales en los cuales el intervalo entre las dos operaciones era de 2 a 5 semanas. Estos perros, por lo general, sobreviven a la congelación, siendo además muy raro que presenten fenómenos convulsivos sobre todo bajo la forma de ataques epilépticos. Con bastante frecuencia se observaron casos en que no aparecieron fenómenos patológicos de ninguna especie.

En el primer grupo de animales ocurren casos semejantes, pero mucho más raramente. La explicación de esta diferencia se la podemos atribuir al hecho de que el corto intervalo entre las dos operaciones permite que la privación de la excitación normal

a través de los receptores olfatorios, sea reemplazado por la irritación que parte de la región recientemente operada. Sin embargo, cuando el intervalo es más prolongado, se produce una cicatriz en la región frontal, o bien el animal compensa la falta del receptor olfatorio usando el auditivo, visual, táctil u otros receptores en forma mucho más amplia que normalmente.

Estas eran las características generales de nuestras observaciones.

Por otra parte, durante el período de los experimentos, se notaron peculiaridades genuinas estrechamente relacionadas con estas pruebas. En un cierto número de perros, se encontró que después de la congelación de la corteza, se desarrollaba, *no un estado convulsivo, sino sueño,* sueño profundo y prolongado, de dos y aun de tres días de duración. Durante varios años de trabajo no se habían observado consecuencias semejantes después de la operación.

Que se trataba realmente de sueño, y no de coma o de algún estado similar, se desprende del hecho que, el animal podía ser despertado, a pesar de que era necesario un largo período de estimulación. El perro debía ser sacudido y puesto sobre sus patas varias veces hasta que al final daba algunos pasos. En estas ocasiones, buscaba un refugio más seguro arrastrándose debajo de la mesa, de los bancos o de la calefacción. Por esto, no puede considerarse su conducta como automática. Cuando se lo dejaba tranquilo caía dormido inmediatamente, pero se levantaba para defecar, beber y finalmente para comer. En general, producía la impresión de un perro privado de sus hemisferios, en los que el sueño es también a menudo un estado habitual, durante las primeras semanas, e interrumpido por cortos períodos por reflejos somáticos.

En algunos de los animales, se desarrollan ataques epilépticos durante el sueño y sin preparación preliminar alguna, siendo seguidos inmediatamente de sueño. Más de una vez, observamos que los ataques epilépticos hacían su aparición en el sueño, bajo la influencia de estímulos externos. Así una vez, trasladando a un perro de un edificio a otro, cayó accidentalmente y de inmediato desarrolló un típico acceso epiléptico. Poco después de esto, se provocó un nuevo acceso en este perro, también por medio de estímulos externos. Estos ataques constituyen la parte convulsiva

del síndrome de la enfermedad; todo el resto de la misma está constituído por el sueño. Posteriormente pudimos producir muchos casos semejantes.

Después de un tiempo, el estado de somnolencia del perro disminuye gradualmente y luego desaparece; se recobra y más adelante se presenta en un estado de perfecta salud. Sin embargo, algunas veces el animal pasa imperceptiblemente del sueño al coma, que es seguido de muerte.

En el experimento siguiente, pasamos del receptor olfatorio a los receptores auditivo y visual. La exclusión del receptor auditivo se realizó mediante destrucción bilateral de la cisura coclear y la del receptor visual, seccionando los nervios ópticos.

La supresión de los estímulos visuales, no tiene casi influencia en el desarrollo de los fenómenos patológicos que se producen después de la congelación de la corteza. En todo caso, es difícil hacer una estimación apropiada de ellos. Sin embargo, las consecuencias de la pérdida de las dos cisuras cocleares es en parte similar a las observadas después de la destrucción del receptor olfatorio, pero mucho menos pronunciadas. Las convulsiones y otros fenómenos de excitación motora son de hallazgo frecuente en estos casos. No obstante en un experimento, en vez de estado convulsivo se presentó el desarrollo de un sueño profundo y prolongado.

Es interesante hacer notar, que todos nuestros perros en los que se destruyó las cisuras cocleares murieron después de cierto período de tiempo como consecuencia de la congelación de la corteza. Así se encontró que el trauma nervioso, producido por la destrucción de la zona coclear es más importante para los procesos vitales, que el trauma debido a la sección de los nervios olfatorios, aunque en el primer caso el cerebro es sin duda el sujeto traumatizado. Toda la operación se realiza desde la cavidad timpánica a través de la ventana redonda, toma poco tiempo (no más de 15 minutos) y no se requiere el uso del escoplo. En el transcurso de los días siguientes, el perro se recupera y, aparte de la sordera, no se diferencia en nada de un perro normal. Sin embargo, en estos casos, un segundo trauma nervioso bajo la forma de congelación de una porción de la corteza resulta fatal. Aparentemente, en este caso, tiene un papel importante el daño primario que afecta directamente a la médula oblonga.

De los datos presentados, surge la cuestión de cuáles serán las consecuencias de excluir de una sola vez el conjunto de un grupo de receptores fundamentales tales como el olfatorio, visual y auditivo (experimentos de V. S. Galkin[2]). En estos experimentos se encontró que no se presentaban signos de excitación en el período postoperatorio. Los perros simplemente no se despertaban después de la narcosis: era imposible diferenciar en ellos la transición de la narcosis al sueño. Durante los primeros días solamente con estímulos violentos, se podía despertar a los animales durante algunos minutos y sacarlos de su estado de inmovilidad. En estos casos, se presentaba una corta pero intensa excitación, bajo la forma de una reacción motora irregular, similar a la que presentan los niños cuando son despertados de su sueño profundo. Después los perros caían dormidos nuevamente. Las observaciones realizadas sin interrupción durante días y noches demostraron que los animales podían permanecer en una misma postura por quince, veinte y aún más horas.

Durante un largo tiempo se tenía que alimentar artificialmente a estos animales, ya que no tomaban alimentos o que, si se les ponía la comida en la boca, la rechazaban de inmediato. Al mismo tiempo, todo se desarrollaba satisfactoriamente en la región de la herida operatoria, la que curaba rápido y de primera intención. La alimentación artificial debió continuarse por más de un mes y se realizaba una vez por día y exactamente a la misma hora. Así se estableció en los perros, un reflejo de tiempo y luego comenzaron a tomar el alimento en forma independiente aunque débil y torpemente. Defecaban y orinaban a la misma hora, *expulsando de una sola vez la cantidad de orina correspondiente a 24 horas*. Durante las dos primeras semanas, si el perro no era puesto de pie forzadamente, defecaba estando acostado; a pesar de que el animal terminaba tomando sus alimentos independientemente, todo el resto de su conducta permanecía inalterable. Como anteriormente, después de comer y defecar volvían a dormirse nuevamente sin cambiar su actitud por horas. El sueño se prolongaba durante días y noches en algunos casos.

2 V. S. Galkin. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 33, Nos. 1, 2, 1933; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 88, Nos. 3, 4, 1933.

Algunos de estos perros vivieron más de un año después de la operación durante el cual, la forma básica de su "conducta" era el sueño. En algunos se estableció gradualmente una forma simple de vida, tomando del sueño un pequeño espacio de tiempo para comer, lamerse, distender sus músculos. Así, la pérdida de los estímulos exteroseptivos determinaba un estado de permanente inhibición. Este estado depende en realidad del descenso general del tono y no de ninguna otra causa derivada de la operación. Esto puede verse muy bien en el caso siguiente, que es muy característico.

A un perro joven vivaz y activo, que sufría de una enfermedad de la piel muy pruriginosa (*acaris folliculorum*) se le excluyó el olfato, la vista y el oído. El animal se rascaba incesantemente no sólo en la vigilia sino también durante el sueño, observándose que después de extirpados los receptores arriba mencionados, uno después del otro, la conducta del animal no sufrió cambio alguno. El perro permaneció activo, jugaba y peleaba con sus vecinos, se alimentaba independientemente y dormía como de costumbre.

Sin embargo, cuando la enfermedad de la piel comenzó a curar y desapareció la picazón, el perro perdió toda su vivacidad y comenzó a pasar días enteros durmiendo. Las otras manifestaciones vitales cambiaron correspondientemente (tiempo de alimentación, de defecación, etc.). Tan pronto como se interrumpió la curación, y reapareció la enfermedad, el animal comenzó nuevamente a mostrarse vivaz y sociable. Así los estímulos que faltaban fueron reemplazados por el funcionamiento exaltado del receptor táctil. Durante todo el tiempo que duró este caso, se mantuvo el tono general a nivel apropiado, permaneciendo normal la conducta del animal.

Ya he descrito más arriba las razones por las cuales emparentamos el mecanismo nervioso de los ataques epilépticos con el mecanismo nervioso de la rabia. Aquí hay una nueva ocasión de verificar esto por medio de un nuevo experimento, tal como el realizado por mis colaboradores V. S. Galkin y A. N. Cheshkov [3].

Se operó a varios perros separando la duramadre de la lámina cribosa, desgarrando todos los nervios olfatorios que la atravie-

[3] V. S. Galkin y A. M. Cheshkov. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 32, Nº 3, 1932; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 82, Nos. 3, 4, 1932.

san. Poco tiempo después, cuando los animales se habían recobrado, fueron inoculados por vía subdural con virus de rabia de "la calle". Dos o tres semanas después todos los animales enfermaron, pero la enfermedad se desarrolló como si hubieran sido inoculados, no con virus de "la calle" sino con virus fijo. Además, como en los casos de rabia por virus fijo, era posible notar, unos pocos síntomas patológicos activos, especialmente durante el período inicial; en este caso, desde el mismo comienzo de la enfermedad los perros permanecían yacentes, inmóviles y morían mientras estaban en este estado de somnolencia. Al mismo tiempo también, observamos que el período de la enfermedad se había acortado. La rabia de la calle, dura habitualmente de tres a cuatro días y a veces períodos aun más largos. En estos casos, sin embargo, la enfermedad terminó con la muerte al cabo de veinte a treinta horas. Sólo en uno de los perros se observó un período muy corto de agitación, pero fué el único caso en el cual habían pasado varios meses entre la operación de desconexión del receptor olfatorio y la infección. Tal como lo hemos señalado, ocurre lo mismo que en los experimentos realizados con la epilepsia. Así, todos los fenómenos observados en nuestros experimentos con esta enfermedad, se repetían aquí hasta en los más mínimos detalles.

Ya he mencionado más arriba que, durante las primeras semanas después de la extirpación de la corteza de ambos hemisferios, los perros pasan la mayor parte de su tiempo durmiendo. Más adelante todo esto pasa paulatinamente. Las observaciones realizadas en el laboratorio de I. P. Pavlov (S. I. Lebedinsky e I. S. Rosenthal) han demostrado que, después de un cierto número de horas, el estado de vigilia y de sueño se aproxima a lo normal. Aquí también se establece finalmente un sistema primitivo de vida.

Todo esto no significa que encontramos una analogía total entre las consecuencias de la operación de extirpación de la corteza motora con la exclusión del olfato o del oído. Los fenómenos que se desarrollan en estos últimos casos, son sin duda diferentes, *pero su reflejo sobre otros procesos tomados por nosotros como indicadores, prueban ser los mismos.* En consecuencia, si después de la extirpación de alguna región nerviosa especial, encontramos que cierto número de síntomas no se presentan en el

complejo cuadro, esto no significa que tales síntomas constituyen la función directa e inmediata de los elementos extirpados. Es necesario destacar acá, el hecho de que las partes remanentes se alteran y que esta alteración es tanto más importante cuanto más próxima a la región operada. Vemos además, en los ejemplos mencionados de los experimentos de L. N. Fedorov [4], descritos más arriba, que los perros sometidos a la congelación después de la extirpación de la corteza motora de un lado, presentan diferencia de comportamiento en cada una de las mitades de su cuerpo, tan sólo al comienzo de la enfermedad. A medida que aumentan los fenómenos convulsivos esta diferencia disminuye para terminar finalmente con un equilibrio en el comportamiento motor de ambos lados. ¿Cómo puede ocurrir esto, si extirpando la corteza abolimos realmente los elementos productores?

Finalmente, permítasenos recalcar que, aun la extirpación de ambos hemisferios no salva al perro de la posibilidad del desarrollo posterior de un cuadro convulsivo complejo, típico del estado epiléptico. Lo decisivo, finalmente, es esto, y no el cambio temporal en el cuadro del proceso después de extirpaciones parciales.

El sistema nervioso es un órgano que no puede ser alterado localmente. Los estímulos locales afectan a la totalidad de la red nerviosa; estos cambios pasan gradualmente pero no completamente, dando origen a numerosas adaptaciones a la nueva norma introducida artificialmente. El sistema nervioso es un objeto nuevo después de la lesión local y reacciona a los estímulos de una nueva manera. Para lo que nos interesa, el punto importante es que el objeto conserva su capacidad de desarrollar los síndromes convulsivos complejos en todos los detalles, a pesar de la falta de las regiones corticales correspondientes.

Entre los signos característicos observados, el que presenta más interés es el sueño, que se obtiene en lugar del estado convulsivo, en cierto número de casos. A pesar de lo que se diga acerca de la naturaleza patológica de este fenómeno, debe tomarse como sueño auténtico, ya que las influencias externas lo interrumpen y luego la conducta del animal se aproxima a la normal. En la patología

4 L. N. Fedorov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 72, Nos. 1, 2, 1930.

humana se conoce un complejo sintomático, que lleva el nombre de narcolepsis, que muchos consideran íntimamente relacionada con la epilepsia (Westphal, Fischer, Collier). Otros insisten en su carácter independiente (Aby). Collier señala que, en el curso de la enfermedad, los ataques de narcolepsis son equivalentes de los accesos epilépticos genuinos y que pueden alternar con ellos y se basa en esto para unificar ambos procesos. Del material que hemos expuesto podemos extraer pruebas que sostienen este punto de vista. Existen pruebas para creer que ambas reacciones pueden aparecer como dependientes del estado de excitabilidad de las distintas partes del sistema nervioso del animal.

Este último punto merece una consideración aparte ya que implica las condiciones necesarias para el desarrollo del *status epilepticus*. No todo es tan claro como el origen de esta forma, ya que la creencia corriente respecto a este proceso es que deriva de la toxemia, y los argumentos principales que arriban a esta conclusión son los tomados de los casos de eclampsia, que siempre se acompaña de cambios químicos considerables de la sangre y de los tejidos, al par que produce cambios morfológicos en los órganos, semejantes a los que se encuentran en los casos de envenenamiento. Los datos obtenidos aquí se aplican también a otras formas de *status epilepticus*.

Collier llama la atención sobre el hecho de que en todos los casos de *status epilepticus* observados por él (todos terminaron con la muerte), se encontró en la autopsia degeneración grasa del corazón.

No hay duda de que los cambios operados en el ataque epiléptico, no están relacionados solamente con el funcionamiento de las áreas motoras del sistema nervioso. Esos cambios son mucho más extensos; abarcan muchas regiones del sistema nervioso incluyendo los centros vegetativos o autónomos. Así Cushing observó el desarrollo de ataques epilépticos en perros luego de la extirpación de la hipófisis. En este proceso, siempre se produce trauma o irritación de la región del *tuber cinereum* e *infundibulum*, es decir, de las partes del sistema nervioso íntimamente conectadas con el proceso metabólico. Nosotros también obtuvimos este resultado mediante la irritación de la parte posterior del *tuber cinereum*, en los perros, mediante la colocación de una pequeña esfera de vidrio en la región de la silla turca; y si en lugar de la esfera de vidrio,

colocamos en esta región un guisante embebido en alcohol, es decir, que si al irritante mecánico le agregamos un irritante químico, se desarrolla un ataque epiléptico en la mayoría de los perros. Posteriormente se observan distintos cambios patológicos de carácter distrófico en casi todos los órganos y tejidos, lo que evidencia la grave, profunda y penetrante destrucción del equilibrio físico-químico del organismo. *Estos cambios progresan gradualmente, pero sin que se renueven los fenómenos convulsivos.*

Una misma irritación es capaz de producir simultáneamente un estado de actividad en distintas partes del sistema nervioso. Estos procesos pueden apoyarse mutuamente, como ocurre parcialmente, por ejemplo, en los fenómenos eclámpticos. Sin embargo, debe admitirse que, el estado epiléptico puede existir también independientemente, aunque el caso descrito más arriba de epilepsia fatal, después de la extracción del líquido cefalorraquídeo con trauma nervioso subsiguiente, permanecerá completamente inexplicado. Aquí es precisamente el estado epiléptico el que se desarrolla, habitualmente en forma repentina en un animal que hasta media hora antes estaba absolutamente sano.

La conclusión a que se debe llegar es que el estado epiléptico, como variedad separada del estado convulsivo no es producido por la toxemia solamente. El origen de esta forma está ligado a las propiedades básicas del sistema nervioso, principalmente el carácter rítmico de su funcionamiento. *Si la intensidad de la irritación alcanza un cierto grado, el proceso provocado por ella ocurre por sí solo.*

Esto no significa de que el fondo químico no tenga papel alguno en el desarrollo del estado epiléptico. Cada nuevo ataque, está conectado con este estado químico, y en muchos casos, la toxemia, como factor fundamental en el origen del estado epiléptico, puede quizá ser demostrado. Pero, sin embargo, existen formas en las que es imposible admitir la existencia de ningún proceso tóxico previo. Cuando los ataques han comenzado, no es posible atribuir a la química sanguínea la responsabilidad de la reproducción de los ataques.

La referencia que hace Collier a la degeneración grasosa del corazón, es un signo claro de que la toxemia no puede tener una importancia decisiva, ya que no se ha demostrado la existencia de una relación causal directa entre ambos procesos. El estudio del papel del sistema nervioso en distintos procesos patológicos, nos pro-

porciona diariamente pruebas de que, en el desarrollo de muchas formas de fenómenos degenerativos de la periferia, el factor básico es la enfermedad inicial del sistema nervioso. Falta agregar unas pocas palabras para terminar con el papel de la corteza y de las regiones subcorticales en el origen de los estados convulsivos complejos, y en particular de los ataques epilépticos.

Las relaciones mutuas que existen, serán claras si nos formamos una idea exacta de lo que estamos observando en un momento dado. Es necesario separar la concepción de la *composición* del ataque epiléptico, de la concepción de su *génesis*. En el primer caso nos satisfacemos con el concepto de localización, es decir, de una cierta independencia y especificidad de las funciones de grupos morfológicos separados, permitiéndonos decir que la composición del ataque epiléptico es una función de las regiones subcorticales del cerebro.

Para solucionar la cuestión de la génesis estos conceptos son probadamente inútiles. Actualmente no nos interesa la corteza, regiones subcorticales ni otras divisiones convencionales del sistema nervioso, ya que todas las partes de éste pueden ser puestas en acción mediante la irritación surgida en cualquier punto nervioso.

PAPEL DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN EL ORIGEN DE ALGUNAS FORMAS DE ENCEFALITIS

CAPITULO V

LA ENCEFALITIS COMO CONSECUENCIA DE LA CONGELACION DE UNA PORCION DE LA CORTEZA CEREBRAL EN LOS PERROS

La observación prolongada de los procesos que se desarrollan en los perros como resultado de la congelación de una porción de la corteza, ha demostrado que el problema se restringe siempre a los fenómenos inmediatos, que aparecen inmediatamente después del experimento. La investigación de los resultados alejados resulta más difícil debido a que el animal muere, como pasa en la mayoría de los casos. Los perros, por lo común, mueren muy pronto, quedando las observaciones reducidas, por fuerza, a los límites del experimento inmediato. Sin embargo, y aun desde el comienzo de nuestro trabajo, tuvimos animales que se recobraron después de pasar una serie de síntomas agudos de la enfermedad. Más adelante, como se ha señalado, la adopción de medios especiales frecuentemente detuvo, alteró y aun evitó la enfermedad. Gradualmente fuimos acumulando una buena cantidad de estos animales cuyo destino resultó después el sujeto de obervaciones especiales.

Se observó que su suerte no era uniforme, pudiendo dividirlos en cuatro grupos de acuerdo con las consecuencias del experimento.

El primer grupo y el más grande, comprende a los perros que murieron inmediatamente después del experimento, o más correctamente, durante el experimento.

El segundo grupo lo forman los animales que se recobran rápidamente y que permanecieron saludables por períodos tan largos que podían considerarse como definitivamente curados.

El tercer grupo comprende los perros que después de un cierto período de salud aparente, de una a tres semanas o aun de varios

meses, caían enfermos repentinamente, en estado convulsivo, en el curso del cual, generalmente morían.

El cuarto grupo, por último, lo componían los perros que pasaban del estado convulsivo a una forma nueva de enfermedad. Este grupo, numéricamente pequeño, es actualmente objeto de nuestra atención.

La transición se hace imperceptiblemente: al principio los ataques epilépticos comienzan a hacerse más débiles para ir desapareciendo lentamente. Los calambres tónicos persisten por algún tiempo, haciéndose más ostensibles al no estar enmascarados por otros fenómenos del complejo cuadro convulsivo. Gradualmente disminuye el tono general, expresándose la mayoría de las veces por marcha espástica, que a veces persiste largo tiempo —dos o tres semanas y aun más. El animal enflaquece notablemente, se torna desatento, pasa la mayor parte del tiempo echado, rechaza el alimento por lo que a veces es necesario alimentarlo artificialmente, si se lo quiere mantener con vida. Rápidamente se establecen paresias, que generalmente toman las extremidades posteriores. En algunos casos hay parálisis de los músculos que intervienen en la masticación y deglución. Comúnmente se observa pérdida de saliva durante todo el curso de la enfermedad. A veces se establece un cuadro similar al de la parálisis bulbar (que ya ha sido mencionado parcialmente más arriba). Si la enfermedad se prolonga, pronto es posible observar el desarrollo de fenómenos distróficos, tales como la pérdida local o general del pelo, sequedad de la piel, eczema, úlceras atónicas y otras enfermedades de la piel, sin tendencia a curar. El proceso se termina con la muerte del animal.

La observación microscópica del sistema nervioso central de estos animales realizado por el Dr. S. I. Lebedinsky reveló siempre la presencia de lesiones en distintas regiones. También es posible observar cambios parenquimatosos y a veces destrucción de las células nerviosas; sin embargo, los cambios más llamativos se encuentran en el intersticio bajo la forma de infiltrados de células redondas de la sustancia cerebral, con formación de "manguitos" alrededor de los vasos sanguíneos. En los casos crónicos (prolongados), el infiltrado de células redondas aparece también debajo de la membrana ependimaria de los ventrículos, encontrándose a veces multiplicación de las propias células ependimarias, que se dispo-

nen en varias capas y forman excrecencias en dirección de los ventrículos cerebrales.

De 10 a 15 días después de la operación, aparece en la porción de la corteza, que ha sido congelada, una depresión de aspecto tosco, como si hubiese sido roída, donde más adelante se forma, a veces, entre las membranas, una cavidad aplanada y cerrada, que contiene una pequeña cantidad de líquido transparente.

De esta corta descripción, se desprende claramente que el cuadro general de los cambios anatomopatológicos, que se operan en el cerebro de un perro, que ha muerto al cabo de un largo período después de sufrir la congelación parcial de la corteza, no presenta ninguna particularidad específica. Este es el cuadro general de la encefalitis, y puede ser observado en los procesos patológicos más variados. Aquí hay que mencionar en primer lugar a la rabia, cuyo cuadro general tiene mucho de común con el que acabamos de describir. Estos cambios anatómicos, recuerdan los de la encefalitis epidémica, no sólo por su carácter sino también por su ubicación; lo mismo ocurre en la parálisis progresiva y en otros procesos en el hombre. Hace mucho, I. P. Pavlov describió una forma interesante de una enfermedad que se presentaba en los perros, en los que el duodeno había sido retirado y fijado debajo de la serosa del estómago, a través de una herida de la pared abdominal. Poco tiempo después estos animales desarrollaron un cierto número de síntomas análogos a los observados en nuestros perros con congelación de una porción de la corteza, a saber: formación de ulceraciones, emaciación, otras formas de fenómenos distróficos, marcha espástica, parálisis y muerte. El examen anatomopatológico del cerebro de estos perros presentaba cambios análogos a los que hemos descrito más arriba.

Así vemos que todos estos procesos, de naturaleza tan variada, poseen algo en común. No hay duda de que en último término *estamos aquí en presencia de un proceso de encefalitis, cuyo curso depende no tanto de la irritación que la ha provocado sino de las propiedades del substratum que ha enfermado.*

Si se intenta hacer una interpretación realista de estas propiedades, es necesario en primer lugar considerar la circulación cerebral, cuya importancia surge tanto del carácter de las lesiones morfológicas enumeradas, como de su situación en la proximidad de los

vasos sanguíneos y de las cavidades medulares que contienen líquido cefalorraquídeo.

Si tomamos la infiltración de células redondas como una forma de manifestación de la reacción del organismo al traumatismo, debemos reconocer que en el caso mencionado, los elementos del sistema nervioso fueron amenazados por algún daño a partir de los vasos sanguíneos o de las cavidades.

La reacción inflamatoria de los tejidos, es producida y mantenida, sin ninguna duda, por los microorganismos o por los irritantes químicos externos; sin embargo, los tejidos y líquidos del organismo, mediante un cambio en sus propiedades biológicas, pueden tornarse agentes irritantes para otros elementos de la economía y producir en ellos formas inflamatorias de reacciones locales.

Cuando observamos una inflamación, comenzamos, naturalmente, a buscar su causa en algún lugar vecino, por lo que en el caso presente, lo primero que nos debemos preguntar es si la fuente de irritación no habrá estado en la sangre.

La contestación a tal pregunta debe ser negativa. En todos los cuadros descritos más arriba, en los que la agresión dió lugar al cuadro general de la encefalitis, la infiltración se presentaba, sin discusión, alrededor de los vasos sanguíneos. Pero el caso está lejos de esto; en algunos procesos, tales como la encefalitis epidémica, estos cambios tienen una localización específica. Es absolutamente imposible presumir que el agente agresivo penetre siempre por accidente a través de la misma rama de un vaso sanguíneo.

Falta todavía buscar otra causa y no hay duda de que ésta debe estar muy próxima a la pared de los vasos. Las únicas estructuras apropiadas son los espacios adventicios y los intersticios que rodean a los vasos del cerebro. Estos espacios son accesibles al líquido cefalorraquídeo y a pesar de ciertas objeciones en contrario, es evidentemente necesario tomarlos como los canales normales de su circulación.

Entre las pruebas indirectas de que los espacios de la adventicia de los vasos medulares pueden ser la fuente de irritación del tejido nervioso, debe incluirse el hecho de que la infiltración de células redondas llega hasta las partes del cerebro adyacentes al ventrículo, y como éste no contiene otra cosa que líquido cefalorraquídeo, es en éste donde debe buscarse la causa de la irritación. El infiltrado de células redondas, en forma de "manguito" a lo

largo del curso de los vasos del cerebro, no difieren esencialmente, en modo alguno, de los cambios que se operan en el epéndimo de los ventrículos. El contenido de los espacios adventicios también puede estar constituído solamente por líquido cefalorraquídeo. Así surge automáticamente la analogía de origen de las distintas fuentes de inflamación de las encefalitis. Indudablemente que el líquido cefalorraquídeo tiene aquí un papel importante.

El líquido cerebral, el único que conocemos, procede de distintas fuentes que luego se mezclan en los diversos espacios colectores. La composición de este líquido, puede no ser idéntica en cada uno de los distintos conductos en que se lo puede abordar. Esto ha sido comprobado especialmente en los espacios colectores más grandes, como ventrículos y espacios subaracnoideos. Hay distintos procesos patológicos que provocan cambios en la composición del líquido cefalorraquídeo, como lo reconocieron ya viejos investigadores (Wiedal, Sicard y Lesné). Actualmente ya existe una enorme literatura al respecto.

Debe reconocerse que, junto con los cambios patológicos locales de la sustancia medular, también se realiza un cambio local en la composición del líquido cefalorraquídeo. De esto se desprende que dicho líquido, puede poseer en algunos espacios de un mismo sistema nervioso central, propiedades irritantes de distinto grado.

Por esto nos creemos justificados al comparar los cambios de la sustancia medular, operados alrededor de los vasos en los casos de encefalitis, con el fenómeno de la linfangitis que se desarrolla en la periferia, por ejemplo en los casos de procesos inflamatorios de la mano o del pie.

Estas consideraciones me llevaron, ya en 1925, a comenzar una serie de investigaciones acerca del papel del líquido cefalorraquídeo en el origen de la encefalitis, tanto tóxica como infecciosa.

CAPITULO VI

PAPEL DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN EL PROCESO DE DESINTEGRACION DE LA SUSTANCIA CEREBRAL

En cierta ocasión, al comienzo mismo de este período de trabajo, realizamos el siguiente experimento: Cuando el cuadro de la enfermedad, después de la congelación, estaba en pleno desarrollo y el animal estaba a punto de morir, extirpábamos la porción muerta del cerebro (un trozo de 1 y medio a 2 cm. de diámetro por 3 a 4 mm. de espesor), y la colocábamos debajo de la duramadre de un perro sano.

Algún tiempo después (3 a 4 meses) se mató al animal, encontrando en la autopsia, que el trozo había desaparecido sin dejar rastros ni en el cerebro ni en la duramadre. El experimento fué repetido y nuevamente se comprobó que no había reacción del tejido o que si la había era muy insignificante.

Era posible que el líquido cefalorraquídeo estuviera implicado en este fenómeno. Esto me llevó a tratar de ver si este líquido tiene alguna influencia en la destrucción del tejido nervioso *in vitro*. Al efecto realizamos los siguientes experimentos [1].

Se extrajo el líquido cefalorraquídeo de un perro, en condiciones de asepsia y se colocó en un tubo de ensayo, agregándosele luego un pequeño trozo de cerebro tomado de un perro o ratón. En un tubo testigo se colocó otro trozo de cerebro en solución fisiológica. Luego se colocaron ambos tubos en la estufa a 40°C., sacudiéndolos frecuente y vigorosamente.

1 A. D. Speransky. *Zhurn. Exper. Biol. i. Med.* Nº 7, 1926; *Ann. de l'Inst. Pasteur*, Vol. 40, 1926.

Ya a las pocas horas se pudo notar alguna diferencia. El trozo de cerebro del tubo con líquido cefalorraquídeo se había agrandado y su superficie no recubierta de membrana, ya no era tersa. Al sacudirlo, se desprendían pequeñas partículas y el líquido se enturbiaba. En el tubo testigo, con solución fisiológica, no se había operado ningún cambio en el mismo período, sólo tal vez un pequeño cambio de tamaño. El líquido permaneció transparente y al sacudirlo fué casi imposible lograr que se desprendieran algunas partículas y eso aún después de mucho trabajo.

Los fenómenos descritos pueden observarse también en un pequeño trozo de médula espinal de conejo, si se lo toma en lugar de un fragmento de cerebro. Después de abierto el canal espinal, se retiran dos trozos iguales de médula espinal, con la porción de duramadre correspondiente; uno se coloca en líquido cefalorraquídeo y el otro en solución fisiológica. Unas horas después, la médula colocada en el líquido cerebro espinal se presenta hinchada y haciendo hernia a cada lado de la cobertura membranosa formando una especie de fleco; todo el pedazo toma la forma de un reloj de arena.

En consecuencia concluímos que, *la sustancia cerebral se desintegra más rápidamente en líquido cefalorraquídeo que en solución fisiológica.* También establecimos mediante este experimento un proceso selectivo bien definido. Es sólo el tejido nervioso el que se desintegra e hincha. Las membranas medulares y los vasos sanguíneos no sufren transformación alguna.

Estas observaciones fueron publicadas en 1926 y desde entonces han sido objeto de trabajos experimentales, numerosas veces.

Así, en 1929 y en 1930, C. Rizzo y Mario Gozzano, publicaron el resultado de sus observaciones a este respecto. Partiendo del método que he descrito, hicieron una larga serie de experimentos tanto en la forma empleada por mí como mediante otras variaciones. Para algunos de los experimentos tomaron tejido nervioso fresco, y para otros, trozos frescos de cerebro que fueron sometidos a la congelación previa, o bien, hervidos en agua. Como testigo, los experimentadores usaron solución salina y suero sanguíneo. Se encontró que, en todos los casos era posible observar la desintegración del trozo de sustancia cerebral sumergida en líquido cefalorraquídeo, en el que siempre se encontró una gran cantidad de microorganismos. El agregado de una sustancia antiséptica al líquido,

impidió la multiplicación de los gérmenes, pero al mismo tiempo frenó el proceso de desintegración de la sustancia cerebral.

Los autores atribuyen los cambios operados en el tejido cerebral, a la actividad de los microorganismos y no a los procesos de autolisis propiamente hablando. Niegan que el líquido cefalorraquídeo tenga propiedad especial alguna para intervenir en el proceso y lo colocan en el mismo plano que todos los otros líquidos usados por ellos como testigos.

Por ese entonces, describiendo los resultados de mis observaciones, señalé que quedaba todavía oscuro el papel del líquido cefalorraquídeo en los procesos de desintegración de la sustancia nerviosa, es decir, si tenía una importancia independiente, o bien era sólo el medio en el cual el proceso se desarrollaba en forma óptima. Lo que notamos entonces fué que la desintegración de la sustancia cerebral en este medio tenía lugar mejor que en otros medios más artificiales. Aun hoy participamos de esta creencia.

En 1931, el Dr. Aldo Rivela Greco, de la Clínica Neurológica de la Universidad de Génova, publicó la primera parte de sus investigaciones sobre este asunto. El autor comienza por confirmar nuestras observaciones respecto de la rápida desintegración de las partículas cerebrales colocadas en los espacios submembranosos del cerebro de un animal vivo.

Posteriormente decidió repetir nuestros experimentos *in vitro* al par que realizar algunos nuevos. Como testigo de sus experimentos usó solamente la solución de Ringer o solución fisiológica así como líquido cefalorraquídeo artificial y suero sanguíneo de perros o humano. El autor resume los resultados de sus observaciones en la siguiente forma:

1. — En el cubo en que el tejido nervioso estaba con líquido cefalorraquídeo, era posible observar al poco rato la aparición de opalescencia seguida poco después de turbidez. Este proceso se realizaba más rápidamente con un trozo de médula espinal que con uno de corteza cerebral. La congelación previa del trozo ensayado, aceleraba la desintegración.

2. — En los tubos que contenían solución fisiológica, solución de Ringer, líquido cefalorraquídeo artificial, y suero sanguíneo no se observó la aparición rápida de opalescencias ni la turbidez subsecuente; sólo se pudo observar una débil opalescencia de los lí-

quidos y esto sólo varios días después de comenzado el experimento. Lo mismo se observó cuando se colocaron trozos de tejido nervioso: éstos conservaban su forma por largo tiempo y en algunas ocasiones presentaban sólo una leve turgencia.

3. — Interesado por las causas que impedían la aparición de los fenómenos arriba descritos, el autor encontró que ellos podían ser producidos por el calentamiento del líquido cerebroespinal a 70°C. durante media hora, colocándolo a ebullición en baño maría durante diez minutos, congelándolo, y también filtrándolo a través de colodión. Como resultado final, estableció que "la diferencia que existe entre la acción del líquido cefalorraquídeo y la de los otros líquidos testigos es evidente".

4. — En todos los casos, tanto en los tubos con líquido cefalorraquídeo como en los tubos testigo, el autor encontró siempre una gran cantidad de microorganismos, aunque sin determinar el grado de influencia de éstos, en la autolisis del tejido nervioso. Pero como su participación en el proceso es indudable, no le atribuyó importancia como causa fundamental del fenómeno.

Me parece que, sopesando los datos que acabamos de mencionar, la presencia de microorganismos en ambos tubos merece especial atención. En los tubos testigo, había líquidos que contenían proteínas y carbohidratos, lo que hace de ellos un medio nutritivo muy conveniente para los microorganismos, y no inferior al mismo líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, la desintegración del tejido nervioso en ellos, resultaba mucho más lenta que en este último.

Es indudable que existen relaciones especiales entre la sustancia medular y el líquido cefalorraquídeo, como lo atestiguan diversos hechos. Así por ejemplo, el cerebro, aun poco después de la muerte, comienza a alterar su peso, aumentándolo. Al mismo tiempo el líquido cefalorraquídeo va desapareciendo gradualmente de los espacios submembranosos y de los reservorios.

En 1924 H. Böning confirmó el hecho de la desaparición póstuma del líquido cefalorraquídeo, de los espacios submembranosos, atribuyéndolo a la saturación del cerebro.

Todos los anatomistas saben que para conservar el cerebro humano se necesita una fijación rápida, especialmente en verano, porque de lo contrario se ablanda rápidamente y los procesos desintegrativos comienzan no por las partes externas sino en el inte-

rior, es decir, en aquellas partes que están en más íntimo contacto con el líquido cerebroespinal que llena los ventrículos.

Durante el curso de nuestro trabajo, pudimos verificar nuestras observaciones en condiciones un tanto diferentes.

En los experimentos realizados por V. S. Galkin [2], se usó solución fisiológica y Ringer en los tubos testigo. En ellos se colocaba un pequeño trozo de cerca de un centímetro cúbico de volumen, de sustancia cerebral congelada, sacada de los perros sometidos a narcosis, entre una y tres horas después de la operación. El mismo procedimiento se siguió con los trozos de cerebro normal que servían de testigo. Bajo estas nuevas condiciones, el experimento se desarrolló en una forma completamente clara, *no dejando lugar a dudas de que la autolisis del tejido nervioso se realiza más rápida y completamente en líquido cefalorraquídeo que en ningún medio artificial*. También se demostró otra cosa: si se toman dos pequeños trozos —uno de una porción normal del cerebro y el otro de una porción congelada del mismo, la autolisis del cual ya ha comenzado dentro del organismo vivo— y se colocan ambos en tubos de ensayo con líquido cefalorraquídeo, se ve que el trozo congelado se desintegra mucho más rápidamente.

Recientemente, A. Rivela Greco y sus colaboradores han realizado una serie suplementaria de investigaciones acerca de este asunto. Se establecieron algunos nuevos detalles en el curso de las mismas y así se encontró que el proceso neurolítico era mucho más débil si se agregaba líquido cefalorraquídeo en una cantidad mucho más grande que la habitual. El autor interpretó esto de acuerdo con el punto de vista general en química, respecto a las enzimas. La intensidad de su acción está directamente conectada con la cantidad de substrato y no con la cantidad de fermento (Rondoli). El Dr. Lazzeri ha realizado investigaciones con el objeto de establecer cuál es el tiempo que tarda el líquido cefalorraquídeo en perder su capacidad neurolítica, después de haber sido extraído. El Dr. P. Meco comunicó al Congreso de Neuropatología de Módena sus observaciones sobre la actividad neurolítica del líquido cerebroespinal extraído a 240 pacientes

2. V. S. Galkin. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 84. Nos. 3, 4, 1932; *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 34, Nos. 5, 6, 1933.

que sufrían de distintas enfermedades (citado por A. Rivela Greco).

Una de mis colaboradoras, A. E. Zakharova[3] se ocupó de determinar las propiedades neurolíticas del humor acuoso del ojo, cuya composición es muy semejante a la del líquido cefalorraquídeo. La comparación se estableció entre los medios artificiales y el líquido cefalorraquídeo del mismo animal. Las conclusiones a que llegó, se pueden formular de la manera siguiente: 1) Un trozo de sustancia cerebral fresca, colocada en el líquido de la cámara anterior del ojo de un perro o gato, se desintegra exactamente en el mismo tiempo y en la misma forma que en el líquido cefalorraquídeo; 2) El humor vítreo actúa en la misma forma que el humor acuoso, pero el proceso es aquí mucho más lento.

Me permitiré ahora presentar una serie de observaciones que se asemejan a las descritas.

Wassermann y Takaki, han demostrado que la toxina tetánica, cuando se la mezcla con tejido cerebral fresco, pierde sus propiedades tóxicas. Si es verdad que las proteínas de la sustancia cerebral se desintegran primariamente, en el líquido cerebroespinal, se debe admitir que, si se pone en éste una mezcla de tejido cerebral y toxina, dicho tejido será destruído y la toxina quedará libre.

La posibilidad de separar toxinas de las sustancias a las que se halla ligada, se ha intentado tanto con la toxina tetánica (Marie y Morax, 1902, y Marie y Tiffenau, 1908), como con el veneno de cobra (Calmette). El veneno de cobra fué separado del suero antitoxina, mediante el empleo de distintos agentes físicoquímicos que no destruían la toxina (desecación, maceración, calentamiento, papaína).

Nuestros experimentos se realizaron en cerdos y conejos (A. V. Ponomarev[4]). Se tomaba una mezcla de tejido cerebral y toxina tetánica y se la dividía en dos partes iguales. A una de ellas se le agregaba líquido cefalorraquídeo de un perro, toro o ser humano, y a la otra parte, solución fisiológica. Ambas mezclas se colocaban en una estufa durante varias horas a una temperatura

3 A. E. Zakharova. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 34, Nos. 5, 6, 1933; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 93, Nos. 1, 2, 1934.

4 A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 26, Nos. 4, 5, 1926.

de 38°C., y luego se las introducía bajo la piel de dos animales del mismo peso. El período en que se coloca las sustancias en la estufa no debe ser muy prolongado porque se produce la separación de la toxina aunque no se haya usado líquido cefalorraquídeo. En general es mejor mantener ambas mezclas sólo unas cuatro a seis horas. Los animales inyectados con la mezcla que no contiene líquido cefalorraquídeo, reaccionan sólo con fenómenos de hinchazón local, en el lugar de la inyección. Los animales que recibían la mezcla tratada con líquido cerebroespinal, desarrollaban tétanos locales, o bien morían, exhibiendo el síndrome típico y completo del tétanos. Otra forma del experimento, consistía en la introducción, en el espacio subaracnoideo de un perro, de una mezcla de cerebro con una gran cantidad de toxina que era inactiva cuando se la inyectaba por vía subcutánea. Aquí también se produjo la separación de la toxina con todos los resultados consecuentes.

CAPITULO VII

TOXICIDAD DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Cualquiera que sea la importancia del líquido cefalorraquídeo en la desintegración de la sustancia cerebral, no hay duda de que el líquido cambia su composición durante el proceso, volviéndose en consecuencia tóxico. Sin embargo, su toxicidad no puede ser tomada como absoluta. Lo importante no es sólo la presencia de componentes extraños en el líquido cefalorraquídeo, sino también la existencia de cierto número de otros factores, que influencian la reacción de estos constituyentes extraños sobre los elementos nerviosos vivientes.

La experiencia de gran número de investigadores ha establecido que, cuado los animales son inoculados con líquido cefalorraquídeo procedente de personas sanas, o de sujetos que sufren de distintas enfermedades nerviosas, el líquido muestra un grado de toxicidad variable. El líquido procedente de personas enfermas es más tóxico (Wiedal, Sicard y Lesné, y posteriormente otros).

Hasta el presente, permanece oscura la causa de la toxicidad del líquido cefalorraquídeo; no se sabe si es la causa de la enfermedad misma la que lo produce o si son productos de desintegración o un metabolismo patológico. Para decidir esta cuestión fueron necesarios experimentos en los cuales este aspecto quedara libre de dudas. De aquí que se tomara con gran interés la determinación de la toxicidad del líquido cefalorraquídeo extraído de los perros. Con este propósito L. S. Rosenthal realizó la serie de experimentos siguientes.

Se procedió a la congelación de la corteza cerebral de un perro en una superficie suficiente como para provocar la muerte

del mismo. En seguida de la muerte del animal o bien apenas antes de morir, se extraían varios gramos de líquido cefalorraquídeo. Al mismo tiempo se extraía una cantidad similar a un perro normal sometido a una narcosis leve (éter y cloroformo, sin morfina), inyectándose entonces el líquido del primero en el espacio subaracnoideo del segundo.

En la mayoría de los casos, el procedimiento producía perturbaciones definidas. Se desarrollaban fenómenos nerviosos de severidad mediana bajo la forma de convulsiones tónicas y también clónicas localizadas, convulsiones, marcha espástica, agitación motora general y depresión subsecuente.

Hay dos casos que merecen una descripción especial. En uno, se inyectó a un perro grande con el líquido cefalorraquídeo de dos perros pequeños, a los cuales se les había dado una "dosis mortal" de congelación el día anterior. Al comienzo del experimento uno de ellos había muerto y el otro estaba a punto de morir. Se extrajeron 7 c.c. de líquido del perro normal y se le inyectaron 9 c.c. de líquido de los perros enfermos. El cuadro general de la enfermedad resultante, se presentó en forma muy severa. Los síntomas fueron los mismos mencionados más arriba, es decir, convulsiones tónicas y clónicas locales, pérdida de saliva, agitación y depresión subsiguiente. La diferencia radicaba en que, en el primer caso los síntomas patológicos desaparecían completamente muy pronto, en tanto que, en este caso, los fenómenos patológicos persistían durante varias semanas, terminando con la muerte del animal. Los fenómenos espásticos hasta el momento mismo de la muerte, eran tan nítidamente marcados que la marcha del animal se interrumpía a veces provocando su caída como consecuencia de tonos movimientos, como saltos, que aparecían la mayoría de las veces en las extremidades posteriores. El período inicial de cada nuevo movimiento era dificultoso, la masticación y la deglución estaban perturbadas y el animal en estado de postración.

Todos los experimentos descritos se realizaron en animales adultos, pero en una ocasión (segundo caso) introdujimos el líquido cefalorraquídeo de un perro muerto después de la congelación, en el espacio subaracnoideo de dos cachorros. Inmediatamente después de la operación no se observaron síntomas de enfermedad, salvo una ligera depresión. Posteriormente no se observó

tampoco nada anormal en la conducta de los mismos; sólo uno de ellos presentó una ligera pérdida de peso.

Cinco semanas más tarde enfermaron. Al comienzo se presentaban desatentos y no querían comer, desarrollándose gradualmente un cuadro de agitación motora general. Los perros estaban en constante movimiento, corriendo a veces alrededor de la habitación en la que chocaban con los objetos. La marcha era claramente espástica y las extremidades realizaban torpes movimientos de saltos. Al mismo tiempo se desarrollaban "alucinaciones": el animal que corría, se paraba de pronto, miraba fijamente a un lado y otro, los pelos erizados, saltando hacia un lado al tiempo que daba un aullido y luego se escondía en algún rincón oscuro. Poco después, el perro se tranquilizaba para recomenzar a vagar alrededor de la habitación. Más adelante se repetía nuevamente todo el cuadro descrito. Muy pronto aparecían movimientos de circo. Los fenómenos de agitación descritos como "alucinaciones" persistían durante más de un día, y los fenómenos espásticos se iban intensificando diariamente. El perro ya no reaccionaba correctamente, aun desde el segundo día de la enfermedad, por lo que debía ser alimentado echándole agua y leche dentro de la boca. Luego la agitación motora comenzaba a disminuir y la conducta del animal llegaba a ser casi normal. El perro permanecía echado, enroscado sobre sí mismo y adoptando una posición cómoda; elegía el rincón más caliente de la habitación y más adelante, cuando se lo colocaba con otro en la misma celda se acurrucaba junto a él cómodamente. En este período, se presentaban temblores leves aunque casi ininterrumpidos, la emaciación progresaba y hacia el séptimo día del comienzo de la enfermedad el perro moría. Durante todo el curso de la enfermedad había pérdida de saliva, la que comenzaba a disminuir sólo en los últimos dos días. La inoculación de un conejo con el cerebro de estos animales no produjo rabia.

El examen microscópico reveló infiltración de las paredes de los vasos sanguíneos del cerebro y de la sustancia medular en las inmediaciones de los vasos, ausencia de cuerpos de Negri en los *cornu Ammonis*, infiltración de las partes superficiales en la región de los ventrículos cerebrales y un ligero engrosamiento del epéndimo.

Recientemente, V. S. Galkin observó algo casi análogo. Habíamos llegado a la conclusión de que el caso era una forma de rabia de "la calle", *pero que terminaba con la recuperación de la salud.* Por dos veces hemos observado lo mismo en perros adultos. Al comienzo los perros enflaquecen y más tarde, después de un período bastante largo, se presentan síntomas de agitación motora, pérdida de saliva, perturbaciones de la masticación y la deglución, parálisis y muerte. Toda la enfermedad duraba en unos casos cerca de diez días y en otros más de dos semanas.

El período de agitación era considerablemente más corto que el período de depresión y duraba un día. No hay duda de que la enfermedad hubiera terminado en la muerte mucho antes si no hubiéramos tomado las precauciones apropiadas (calentamiento, alimentación artificial, tónicos cardíacos).

Observando sólo el cuadro general de la enfermedad, en estos casos, y también en otros, especialmente en determinados momentos, nos hubieran hecho atribuirla unas veces a las consecuencias de la congelación del cerebro, otras a la rabia de la calle, o bien a la rabia por virus fijo, o también al tétanos, o si no al envenenamiento por distintos alcaloides. Y aunque la misma prolongación de la enfermedad así como su carácter variable estaban contra la rabia de la calle, igualmente realizamos nuestras investigaciones de la acción de los virus en el cerebro, pero naturalmente con resultados negativos.

En estos experimentos pudimos realizar observaciones que probaron ser muy útiles para la experimentación posterior. Nosotros acostumbrábamos a extraer el líquido cefalorraquídeo de un perro sano antes de la inyección y a introducir en su lugar el líquido de un perro que había muerto por "congelación". En una ocasión pudimos sacar a un perro normal tan sólo dos c.c. de líquido. En este caso después de la inoculación con líquido "tóxico", apenas si se observaron perturbaciones.

Hicimos de este caso un objeto especial de observación. Así encontramos que, si se extraía sólo una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo, en forma preliminar a un perro normal y luego se le inyectaba líquido "tóxico", no se presentaba ningún fenómeno patológico. En cambio, si se sacaba dicho líquido en gran cantidad, tanto como el animal podía soportar, la introduc-

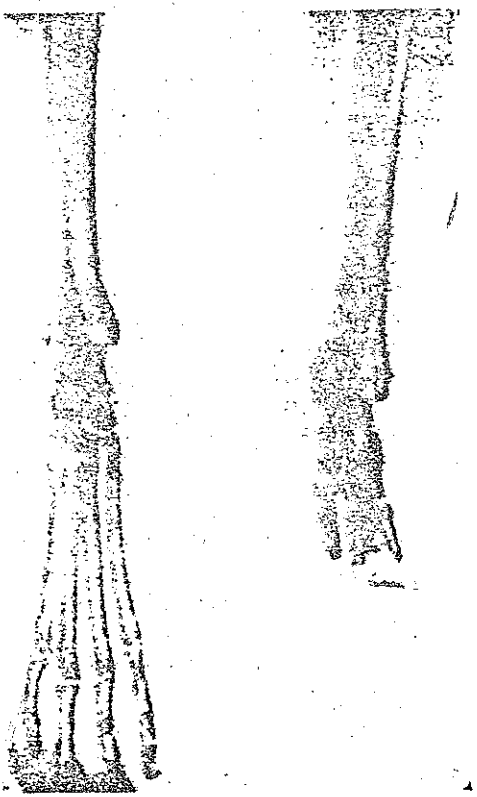

LÁMINA 6.—Radiografía de la extremidad de la Lámina 4 y de la extremidad controlateral.

LÁMINA 7. — Grupo experimental. Nervio ciático en la región de la sutura (después de seis semanas).

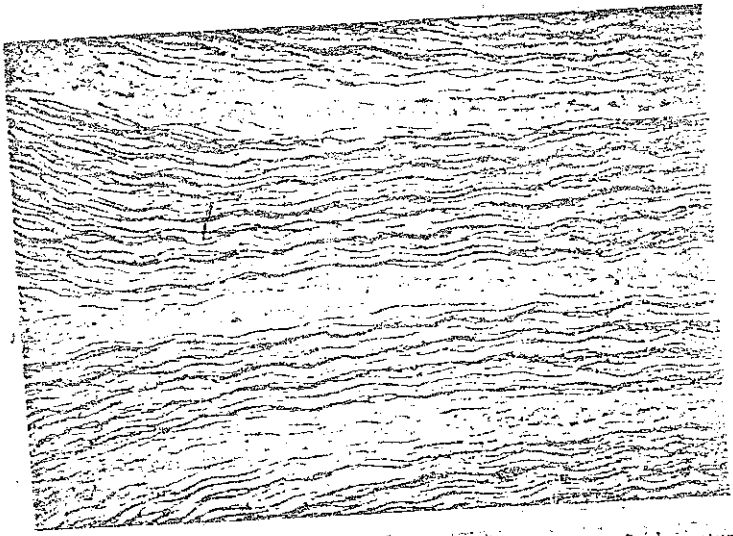

LÁMINA 8. — Grupo testigo. Nervio ciático en la región de la sutura (después de seis semanas).

ción de líquido cefalorraquídeo tóxico, provocaba invariablemente la aparición de los fenómenos patológicos antes mencionados.

Realizamos una larga serie de experimentos semejantes. Inyectamos en los espacios subaracnoideos de perros y conejos, el producto de la desintegración incompleta de sustancia cerebral después de la extracción de líquido cefalorraquídeo. La sustancia utilizada la obteníamos colocando una emulsión de tejido nervioso en líquido cefalorraquídeo en una estufa durante cierto tiempo y esterilizándolo luego por pasteurización. En estos experimentos se repitieron constantemente los fenómenos descritos. *Si introducíamos la emulsión en perros sanos, sin la evacuación previa de los sacos membranosos, difícilmente obteníamos síntoma patológico alguno. Sin embargo, si se introducía la misma cantidad de sustancia en estos sacos vacíos, se desarrollaban los síntomas antes mencionados.* Esto es especialmente observable en los conejos.

Debemos mencionar que, con la inyección de emulsión cerebral o de los productos de su desintegración, en los espacios subaracnoideos del perro, el desarrollo de los fenómenos convulsivos es siempre mucho más débil que el que se observa en los casos de congelación directa. Por consiguiente, la presencia en el cerebro de una porción congelada, tiene consecuencias incomparablemente más grandes. Esto es comprensible, porque tenemos aquí además de los productos de desintegración de la porción destruída por el frío, un foco de irritación en la vecindad inmediata a este lugar; este foco es responsable de la excitación de otras partes del sistema nervioso.

Todos los hechos que hemos mencionado corroboran que, después de la congelación de una porción de la corteza cerebral del perro, el líquido cerebroespinal adquiere propiedades tóxicas y es capaz de producir un cierto número de síntomas patológicos en los perros sanos. El cuadro general de la enfermedad es sin ninguna duda, uniforme. Hemos visto muchos casos en los cuales bajo condiciones externas de experimentación similares, un perro sucumbía en tanto que otros exhibían sólo síntomas insignificantes y transitorios. Por esto, las sustancias venenosas que se forman por estos medios en el cerebro, no pueden ser comparadas con otros venenos, por ejemplo toxinas. *Su toxicidad es relativa,* ondulante, y dependiente de muchas causas. Esta es la razón por

la que variaban nuestros experimentos en los distintos animales no sólo en sus resultados inmediatos, sino también en sus consecuencias remotas. Los productos de desintegración del tejido nervioso, tales como los que estamos describiendo, pueden desde luego, ser llamados "neurotoxinas", pero no hay ninguna razón particular para hacerlo. Debemos hacer muchas salvedades a este respecto, ya que no es posible atribuírle propiedades específicas. Puede ser *reemplazado por distintas sustancias*, que producen los mismos efectos inmediatos o remotos, y que lo hacen con una constancia considerablemente más grande que las "neurotoxinas".

Como hemos visto, la acción de estas toxinas está relacionada en cierta medida con el estado de la circulación en la región del sistema nervioso central. Pero no son solamente las sustancias que se originan en el cerebro las que llegan al líquido cefalorraquídeo, ya que muchos otros agentes irritantes penetran en él, procedentes de distintas vías. La distribución de la circulación juega un papel importante, que no hay que olvidar y que es importanet tener en cuenta en procesos tales como el tétanos y la rabia.

La toxina tetánica es un veneno específico de los nervios. Se considera que, tanto en el caso de enfermedades espontáneas como en el caso de introducción artificial de la toxina en los troncos nerviosos, aquélla llega al sistema nervioso central a lo largo de éstos.

La cuestión de si el líquido cerebroespinal toma parte en la distribución de la toxina ha sido experimentada repetidas veces, pero sin que se haya llegado a resultados uniformes. Algunos autores (Moschowitz) pudieron demostrar la presencia de la toxina en el líquido, pero otros (Sicard), no lo lograron.

En nuestros experimentos, realizados por A. V. Ponomarev [1], no nos conformamos solamente con determinar la presencia o ausencia de toxina en el líquido cefalorraquídeo, sino que nuestro objetivo fué, cómo podía influenciarse el curso de la enfermedad por la presencia o ausencia de toxina en los espacios subaracnoideos de los animales enfermos.

Los experimentos se realizaron de la manera siguiente: en dos perros de tamaño y peso semejante, se introducían simultáneamente cantidades similares de toxina tetánica bajo la piel de la pata

[1] A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 26, Nos. 4, 5, 1926.

(en algunos casos en el músculo), de modo que se desarrollara el fenómeno de "tétanos local" dentro de las cuarenta a cincuenta horas. *Inmediatamente antes de la aparición de los síntomas "locales"* extrajimos mediante punción suboccipital, la cantidad máxima posible de líquido cefalorraquídeo (7 a 12 c. c.). A continuación, se repetía la extracción dos veces por día, a la mañana y a la tarde, manteniendo así en estado de "vacuidad" el saco membranoso del perro. Al perro testigo no se le extraía líquido y sólo se lo sometía a la narcosis tantas veces como al otro. Así se encontró que el fenómeno de tétanos "local" se desarrollaba en forma aproximadamente igual tanto en el perro experimentado como en el testigo. Pero el cuadro de la enfermedad era claramente diferente en uno y otro caso. En el perro testigo, los fenómenos locales se seguían de fenómenos "generales" en forma habitual. En el otro perro, en el que se vaciaba el saco membranoso desde el momento en que aparecían los síntomas locales, el desarrollo del tétanos general se retardaba de 24 a 48 horas, y aún más. Correspondientemente, también la vida del animal resultaba prolongada entre 2 y 5 días (en un caso 10 días), más que en los animales testigo.

Es claro que la extracción repetida de líquido cefalorraquídeo, aunque se la repita dos veces al día, no nos garantiza que el saco membranoso del cerebro esté realmente vacío. Frecuentemente ocurre que después de doce horas, es posible obtener una cantidad de líquido casi tan grande como la de la primera extracción. No hay duda, sin embargo, de que las condiciones de su circulación, y dependientemente de esto, las condiciones de funcionamiento del sistema nervioso resultan también alteradas. Consecuentemente, todo el curso del proceso tomado como indicador se encuentra también alterado.

El desarrollo y curso de la rabia nos justifica en nuestra búsqueda de sus semejanzas con los cuadros estudiados más arriba.

Cuando se estudia un animal muerto de tétanos, se puede encontrar el virus en distintas partes del sistema nervioso; éste en realidad está "invadido" como se suele decir; sin embargo, el mecanismo de esta invasión se desconoce todavía. Los hechos que hemos descrito nos permiten presumir que la circulación del líquido cefalorraquídeo, puede ser el determinante de la distribución del virus en el sistema nervioso. De aquí que decidiéramos

realizar algunos experimentos con virus de rabia, del mismo modo que lo hiciéramos con la toxina tetánica (experimentos de A. M. Cheshkov[2]).

Al comienzo de los experimentos se usaron conejos a los que se les extraía el líquido cefalorraquídeo, antes de inocularlos. Es muy fácil sacar de 0,6 a 1,5 c.c. de líquido de un conejo de 1,5 a 2,5 kilos de peso. En seguida de esta operación se trepanaba e introducía el virus bajo la duramadre, en la parte de la protuberancia del hemisferio cerebral (usando el método corriente Pasteur-Roux). Los animales testigo recibían la misma dosis al mismo tiempo, pero sin que se les sacara líquido. Se usó el *virus fijo* de Leningrado, en emulsión al 1 por ciento.

Observando los protocolos del departamento de inoculaciones del Instituto de Medicina Experimental, correspondientes a los años anteriores, llegamos a la conclusión de que, trabajando con virus, los conejos enfermaban siempre al cabo del cuarto día. Como resultado de nuestros experimentos, pudimos concluir que casi todos los conejos, en los que se había extraído el líquido cefalorraquídeo antes de la inoculación, se enfermaban algo más tarde que los testigos. Este período variaba entre 5 y 12 horas; en algunos casos aislados este tiempo fué mayor.

Debido al acortamiento del período latente continuamos nuestras observaciones con perros, en vez de conejos. En estos animales observamos que, con la inyección subdural de virus, el período latente de la enfermedad es casi constante y dura casi seis días. Después de la extracción de líquido cefalorraquídeo, realizábamos la trepanación de la región parietal, introduciendo allí, debajo de la duramadre, de 0.3 a 0.4 c.c. de una emulsión de virus al 1 %. También aquí, obtuvimos en casi todos los casos, sin excepción, un retardo en la iniciación de los síntomas, que fué siempre más largo que en los conejos: los animales experimentados enfermaban de 15 a 24 horas más tarde que los testigos.

La condición esencial de la prolongación del período de la incubación es el uso de una cantidad determinada de virus y también que la inoculación se haga debajo de la duramadre en la región protuberancial del hemisferio cerebral. La cantidad de líquido que se inyecta no debe ser mayor de 0,5 c.c. (y menos es

2 A. M. Cheshkov. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 27, Nos. 4, 5, 1927.

mejor). La cantidad real de virus que vaya en este volumen no tiene ninguna importancia. La emulsión puede ser al 1, 2 ó 3 %. Es importante que la cantidad de líquido no sea mayor que la que puede ser retenida por tensión superficial en el estrecho espacio que existe entre la duramadre y la superficie del hemisferio. Si se introduce la misma cantidad de virus por vía suboccipital y además en un volumen mayor (3 a 4 c.c.), no se observa la prolongación del período de incubación. Por el contrario, lo común es que este período aparezca acortado. Tenemos aquí la repetición del fenómeno observado en los experimentos en que se introducen los productos de desintegración de la sustancia cerebral, por vía subaracnoidea, después de la extracción de gran cantidad de líquido cefalorraquídeo; el efecto que se produce se intensifica y acelera.

Se encontró también que la extracción de líquido debe preceder a la inoculación, y que las extracciones subsiguientes no tienen acción alguna. En todos los casos, la extracción singular o repetida de líquido cefalorraquídeo se comenzó después de las 12 ó 14 horas; más tarde la infección no ejerce influencia alguna en el largo del período de incubación. El líquido cerebroespinal, además de ser el medio líquido del cerebro, sirve también de medio de conducción a través del cual transcurre el virus. El mero contacto del virus con la superficie intacta del cerebro no es suficiente para que se produzca la infección. En efecto, el virus introducido en pequeña cantidad (3 a 5 gotas) en el espacio intermembranoso, previamente evacuado de líquidos, no penetra en el cerebro, permaneciendo in situ por algún tiempo. La acumulación gradual de nuevo líquido cefalorraquídeo, hace posible la expansión del virus, primero en los espacios intermembranosos y luego también en el sistema nervioso central.

La acumulación del líquido cefalorraquídeo se realiza lentamente, siendo además de carácter individual, tardando más o menos dentro de amplios límites; de aquí que, el retardo que observáramos tampoco fuera uniforme. En algunos animales sobrepasaba un día y una noche, en tanto que en otros tomaba tan sólo algunas horas. No hay duda de que la predisposición a la infección también tiene parte aquí, ya que los animales infectados por vía cerebral, siguiendo el método habitual, desarrollan la enfermedad con exactitud llamativa.

Para decidir definitivamente el papel de la participación del líquido cefalorraquídeo en la distribución del virus de la rabia, en el cerebro, se realizaron otras series de experimentos (A. M. Cheshkov). Procuramos separar parte del espacio subdural llevando la infección al espacio así aislado. Con este objeto, utilizamos una observación que habíamos recogido previamente en la experimentación con perros con electrodos *à demeure*, en distintas regiones de la corteza cerebral. Así notamos que un electrodo, aislado

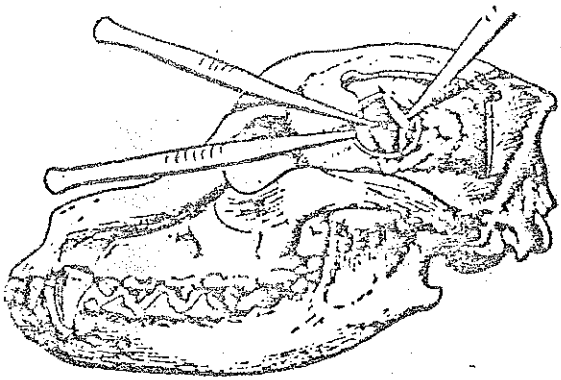

FIG. 2. — Introducción del anillo a través del corte del extremo anterior de la duramadre.

con celuloide, que pasaba entre la duramadre y la superficie del cerebro, quedaba bastante frecuentemente, fijado por tejido conectivo, cuyo crecimiento estaba habitualmente restringido a la región del electrodo sin ir más allá de sus límites.

Se preparó un anillo con un hilo fino de plata recubierto con celuloide y la operación se realizó del modo siguiente.

Desnudando la cara lateral del cráneo bajo narcosis, se practicó la extirpación de algunos de los huesos que recubren la región de la fosa temporal. Se introdujo el anillo a través de la duramadre corriéndolo hacia atrás de la superficie del hemisferio hasta el extremo posterosuperior de la abertura craneana, donde se lo dejó sin fijarlo. Dejamos el anillo en tal forma que parte de su circunferencia estuviera al mismo nivel del ángulo posterosuperior del reborde óseo. Esto tiene importancia posteriormente, cuando la

duramadre se torna callosa, para determinar la posición exacta que tiene el anillo sobre la superficie cerebral. El corte de la dura se sutura con dos o tres puntos, terminando la operación con un cierre por planos.

En esta forma obtuvimos varias veces una cavidad circular formando una especie de compartimento, cuyas paredes estaban formadas por la dura de un lado y la aracnoides del otro.

Más adelante, sin embargo, tuvimos que abandonar el uso del anillo de plata, porque se hundía fácilmente en la sustancia cere-

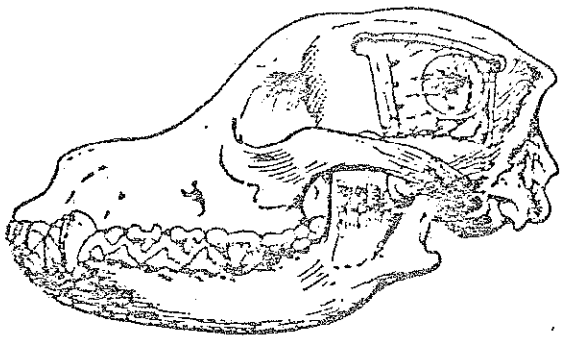

FIG. 3. — Posición del anillo después de la sutura de la duramadre.

bral, produciendo ulceraciones. Usamos entonces en lugar del alambre, un hilo de algodón o seda embebido en celuloide. Esto facilitó grandemente otro factor importante, como era la introducción del anillo debajo de la duramadre, operación que podía realizarse ahora sin ningún trauma de las partes circundantes.

A los 15 ó 20 días el anillo ya estaba suficientemente fijo, y después del período mencionado hacíamos un corte en las partes blandas lejos de la duramadre, que ya para ese entonces estaba considerablemente engrosada. Esta circunstancia, hacía posible la introducción de una aguja en forma tangencial a través de la membrana engrosada, permitiéndonos que la sustancia inyectada no pudiese refluir después de retirada la aguja. Esta operación debía practicarse con sumo cuidado para tratar de evitar el menor daño a la aracnoides, porque cualquier lesión de ésta podía permitir al virus su acceso directo al cerebro. Lo mejor es hacer

uso del anillo, de 15 a 20 días después de la operación. Tampoco es bueno hacer la inoculación de uno y medio a dos meses después de formado el compartimento, ya que en este caso, se han formado casi siempre comunicaciones secundarias bajo la forma de canales sinuosos, entre la cavidad del compartimento y las otras partes del espacio subdural. Después de la introducción del virus[3] se retira la aguja y se cierra la herida.

En estos experimentos, pudimos observar que, el período de incubación se prolongaba en muchos casos, y que si el anillo no estaba suficientemente fijo, el *período de incubación* podía prolongarse entre 1 y 5 días.

En un caso este período alcanzó a 90 días y es interesante hacer notar que, algunas de las propiedades biológicas del virus resultaron alteradas debido a su permanencia en el compartimento aislado, durante un período tan largo. Se inyectó una emulsión del cerebro de este perro, hecha inmediatamente después de su muerte, en el cerebro de un conejo. Este enfermó después de 18 días. Luego con el cerebro de éste se inoculó a otro en el que apareció la enfermedad al cabo de cinco días completos. Posteriormente se realizó una tercera inoculación que tuvo una incubación que no alcanzó a los cuatro días, lo que es habitual en los conejos inyectados con virus de Leningrado. La permanencia aislada durante tanto tiempo del virus (*virus fixe*) altera sus propiedades y, de acuerdo con esto, el cuadro general de la enfermedad en el perro, no se desarrolla en la forma habitual. Los protocolos de nuestras observaciones refieren agitación motora y convulsiones clónicas. Así la enfermedad se presenta como si fuera una forma intermediaria entre las dos variedades de rabia —de "la calle" y "fija".

También se estableció, por estos experimentos, que la membrana aracnoides intacta, es un obstáculo a la penetración del virus. Si al efectuar la inyección de este en el compartimiento formado por el anillo, se daña la aracnoides, no aparece prolongación del período de incubación, enfermando el perro al sexto día como habitualmente. De esto se desprende que para que haya infección, el virus debe trasladarse desde su punto de inoculación y pe-

[3] Se inyecta 0.2 c.c. de una emulsión al 1, 2, o 5 por ciento de *virus fijo*. Al preparar la emulsión es esencial librarla de todas las partículas gruesas.

netrar en el líquido cerebral para alcanzar con él, el punto por el cual entra al cerebro. Este punto se encuentra situado probablemente no en la superficie externa de los hemisferios cerebrales, sino en su base, donde los vasos sanguíneos más importantes penetran de la superficie hacia el centro del cerebro, arrastrando con ellos a la aracnoides y a la pía. Esta es también la forma en que aparecen alrededor de los vasos sanguíneos los espacios adventicios a que hemos hecho referencia más arriba, y en los que transcurre el líquido cerebroespinal.

Resumiendo todos estos datos, podemos llegar a la conclusión de que la circulación del líquido cefalorraquídeo en el cerebro y en los espacios subaracnoideos tiene un papel determinado en el desarrollo de la rabia. La fisiología contemporánea no tiene actualmente a su disposición datos exactos como para pronunciarse acerca de este problema. Por esto nos vimos obligados a realizar una serie de investigaciones especiales, para estudiar la circulación del líquido cefalorraquídeo en el cerebro y en los espacios subaracnoideos.

CIRCULACION DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN EL CEREBRO, EN LOS ESPACIOS SUBARACNOIDEOS Y LOS NERVIOS

CAPITULO VIII

RELACIONES DE LOS ESPACIOS SUBARACNOIDEOS DEL CEREBRO CON EL SISTEMA LINFATICO

La formación del líquido cefalorraquídeo, su circulación y su secreción desde la región medular, es uno de los problemas más difíciles de toda la fisiología. A pesar de las numerosas investigaciones iniciadas por Schwalbe en 1869 y continuadas en las clásicas investigaciones de Key y Retzius, la composición y aspecto morfológico de dicho líquido están aún lejos de haber sido esclarecidas. El papel de las granulaciones de Pacchioni, la estructura de los espacios perivascular, pericelular y adventicios, la circulación y la fuente y mecanismo de formación del líquido cefalorraquídeo, el pasaje de éste de los espacios subaracnoideos a la circulación y especialmente al sistema linfático, son todavía problemas para el investigador, cuya solución está aún muy lejos de haber sido resuelta.

Se considera que el espacio subaracnoideo es un colector en el cual se acumula el líquido cefalorraquídeo procedente de distintas regiones de la médula en que comienza su secreción. Sin embargo, no posee relaciones directas anatómicamente definidas ni con el sistema circulatorio ni con el sistema linfático.

Por el contrario, tanto en la médula espinal como en el cerebro se continúan bajo la forma de conductos especiales que corren a lo largo de los vasos sanguíneos y rodeándolos. Estos conductos se llaman vainas adventicias que en el estado embrionario, durante el crecimiento de los vasos sanguíneos en la sustancia cerebral, se desarrollan a partir del mesénquima que rodea al tubo nervioso (espacios de Robin-Virchow). Durante este proceso, los vasos sanguíneos se presentan como envueltos en las membranas

cerebrales, a las que empujan delante de ellos. La pía y la aracnoides no se fusionan completamente formando canales accesibles al líquido cerebroespinal. Debido a esto, la pared externa de estos canales, inmediatamente adyacente a la sustancia cerebral, forma una continuación de la piamadre, en tanto que su pared interna, en contacto con los vasos sanguíneos está formada por una continuación de la aracnoides (Cushing). En la sustancia cerebral las células de esta membrana son reemplazadas por neuroglia; por esto, los espacios adventicios entran en íntimo contacto con los elementos nerviosos dentro del cerebro. Juntamente con estos canales que conducen a la profundidad de la sustancia cerebral se observan comunicaciones de los espacios subaracnoideos con los ventrículos cerebrales (foramen de Magendie y Luschka[1]) en el velo cerebral posterior.

De acuerdo con la opinión generalmente admitida por los autores, el movimiento del líquido cefalorraquídeo dentro de la sustancia cerebral, se realiza en dirección de los espacios subaracnoideos, y no en el sentido inverso.

A estas conclusiones llegaron ya los primeros investigadores —Schwalbe, Key y Retzius—, quienes consideraban al espacio subaracnoideo como el comienzo del sistema secretor a partir de la región medular. Recientemente, otros autores han sostenido lo mismo. De acuerdo con las observaciones de Stern, las sustancias introducidas en los ventrículos cerebrales o en el cerebro mismo, salen inmediatamente de ellos dirigiéndose al espacio subaracnoideo, y por otra parte, las sustancias que se introducen en éste, aparecen más rápidamente en la sangre que si se las introduce en el sistema de los ventrículos cerebrales.

Los anatomistas americanos, Weed y colaboradores, han realizado numerosos experimentos a este respecto. El autor mencionado empleó un método especial de inyección vital de los espacios subaracnoideos y estableció que no sólo el líquido de los ventrículos cerebrales sino también el de los espacios adventicios (perivasculares) se mueven en dirección al espacio subaracnoideo. Más adelante, Weed demostró que las sustancias introducidas en

1 Estas comunicaciones a menudo faltan en los animales jóvenes y, a veces, también en el adulto. Se las puede encontrar, generalmente, extirpando el plexo coroideo.

dicho espacio, pueden penetrar en los adventicios, es decir, dentro del cerebro, sólo bajo presión artificial muy alta (50 a 100 mm. de Hg.). Esta presión puede cambiar totalmente la dirección de la corriente del líquido cefalorraquídeo. Pero cuando la inyección se realiza a presión normal o baja (5 a 10 mm. de Hg.), aunque prolongada, las sustancias no penetran en las vainas adventicias y por consiguiente tampoco en el cerebro. Así vemos que los espacios subaracnoideos son también topográficamente externos con respecto al cerebro.

La secreción del líquido cefalorraquídeo se dirige en dos direcciones, hacia los vasos sanguíneos y hacia los linfáticos. Existen pruebas para suponer que la secreción del líquido en el sistema circulatorio se realiza a través de los espacios subaracnoideos (Schwalbe, Key, Retzius, Weed y Cushing), y directamente en las pequeñas venas dentro de la sustancia medular (Sepp).

Sepp está completamente en desacuerdo con el punto de vista citado más arriba, que ve en los espacios subaracnoideos el punto de partida del sistema secretorio del cerebro. Tomando en cuenta las proposiciones y experimentos de distintos investigadores, llega a la conclusión de que todo lo que se ha dicho a este respecto es contradictorio. Este autor desarrolla su teoría de la secreción basándose en el estudio de la estructura de los vasos cerebrales y en las leyes de la hidrodinámica. No solamente Sepp, sino también muchos otros autores, niegan que el espacio subaracnoideo con sus corpúsculos de Pacchioni, tengan ningún papel como órganos secretorios (Mott, Papilian y Jippa).

Key y Retzius, basándose en sus propios experimentos, consideran que, tanto el líquido cefalorraquídeo como los conductos mencionados, entran forzadamente en los espacios perineurales de los troncos nerviosos, pasando de aquí al tejido conectivo que los rodea para entrar luego a los vasos linfáticos propiamente dichos, del sistema linfático general. Testut objeta razonadamente estos experimentos, señalando que, en las inyecciones post mortem que realizaron estos autores se desarrolló una presión muy elevada en los espacios subaracnoideos del cerebro, apartándose así de las condiciones normales. Debe señalarse también que en los experimentos de Key y Retzius, aun bajo estas condiciones excepcionales, la inyección masiva fué impulsada sin duda, a lo largo de los espacios nerviosos de todos los nervios craneales (olfatorio, óp-

tico, acústico y facial). En los nervios espinales, esto puede verse habitualmente, hasta la región próxima al ganglio paravertebral. Es éste un lugar donde las membranas no rodean todavía en forma compacta al tronco nervioso formando una especie de saco lateral sobresaliente.

Recientemente se han realizado muchas investigaciones a este respecto. Entre ellas se cuentan las del investigador americano arriba mencionado, quien ve en el espacio perineural la vía normal de comunicación del espacio subaracnoideo. Weed usa su propia técnica para estudiar el paso de la secreción del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo y a la circulación general. Aquí me permitiré describir este método con algún detalle, ya que es de primordial importancia tener un claro concepto de él, para poder estimar debidamente sus resultados.

Ante todo, Weed no usa ninguna inyección de sustancias insolubles y tampoco inyecta en animales muertos. Tampoco utiliza presión artificial excesiva durante las inyecciones. La sustancia inyectada es una solución isotónica al 1 por ciento de citrato de amonio ferroso y de ferrocianuro de potasio, que inyecta en animales vivos en los que expone, por laminectomía, la médula espinal, seccionando transversalmente las membranas a cierta altura de la médula. Previamente, y antes de seccionar los nervios, se liga el saco membranoso de los nervios lo más cerca posible de la médula, recogiendo la duramadre hacia arriba a lo largo de la médula en forma de manguito. Luego se secciona la porción de médula expuesta, dejando caer hacia abajo el manguito formado por la duramadre. En el espacio formado entre los extremos de la médula transversalmente cortada, y las membranas, el autor inserta una cánula, a través de la cual inyecta la solución durante varias horas, a la presión de 100 a 102 cm. de agua.

Después de la muerte del animal, se le hace la autopsia y se lo coloca durante 24 horas en una solución concentrada de formalina ligeramente acidulada con HCl., de la cual se precipitan las sales mediante azul de Prusia. Luego se procede a la investigación macroscópica y microscópica de la distribución de las pequeñas partículas de azul de Prusia en la médula y en sus envolturas. Weed supone que en estas condiciones experimentales, el líquido inyectado, agregado al líquido cefalorraquídeo circula a lo largo de los conductos naturales de éste. Así, la presencia

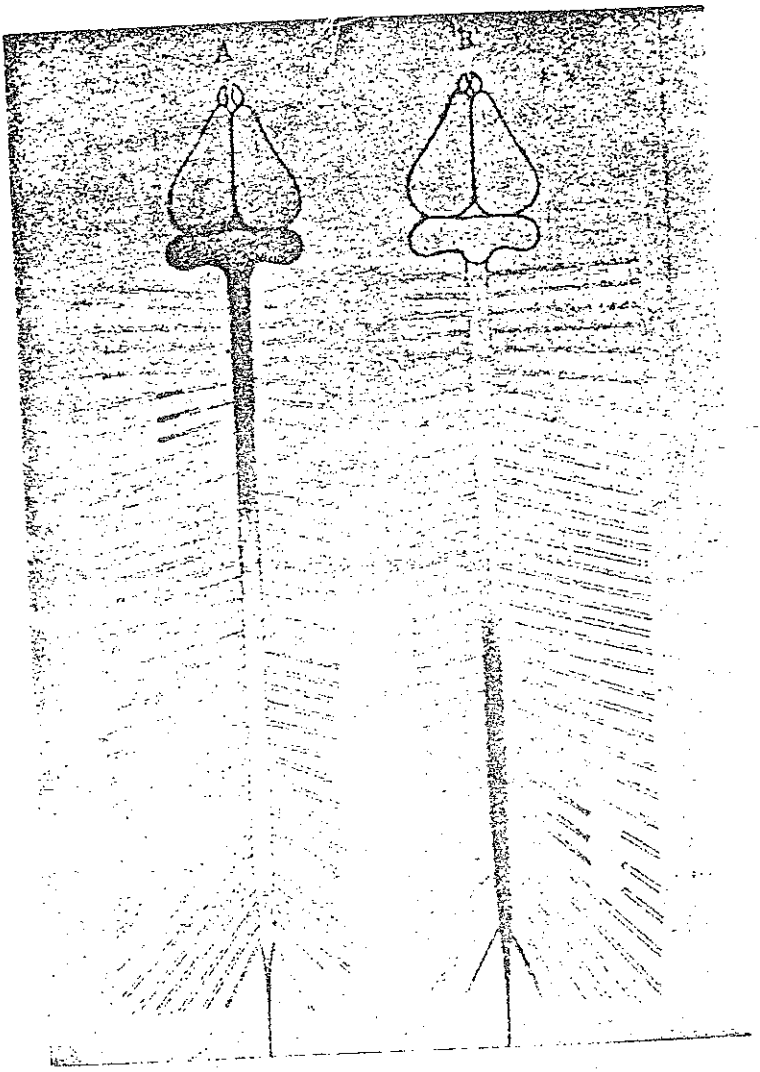

LÁMINA 9.—Efectos del azul de trypan en la tinción de la médula espinal, aracnoides y piamadre.

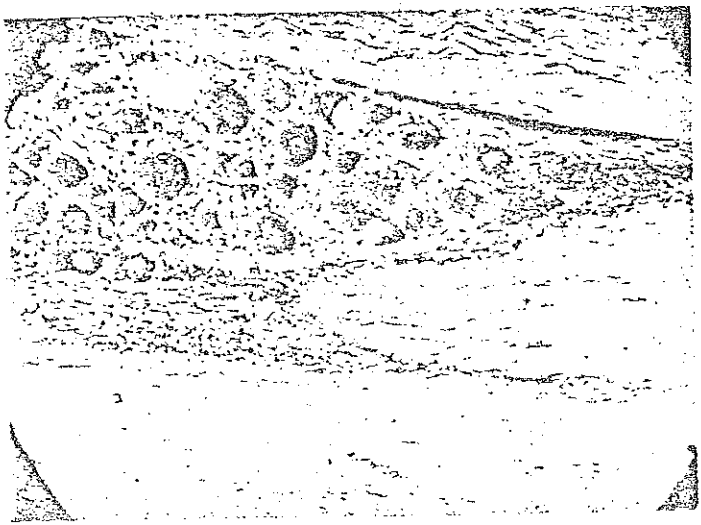

LÁMINA 10. – Infiltración de la región perineural del ganglio inferior lumbar paravertebral, catorce días después del trauma químico del nervio ciático.

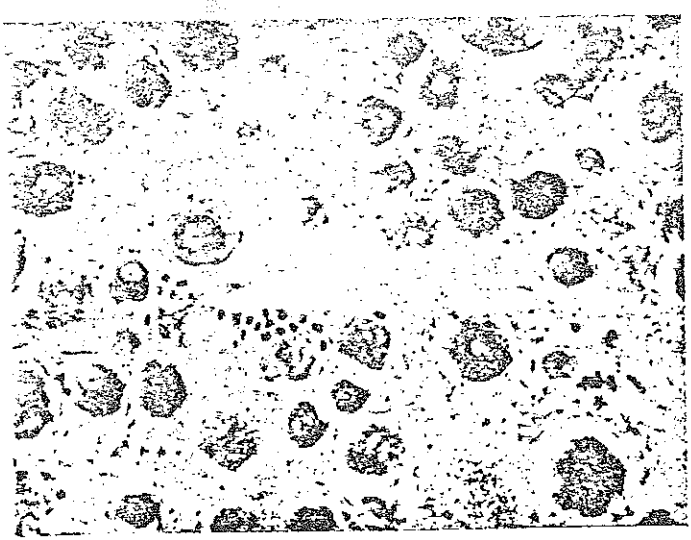

LÁMINA 11. – Región del ganglio cervical paravertebral, después del trauma químico del nervio mediano.

de azul de Prusia en un punto cualquiera, es interpretada como prueba evidente de la relación funcional normal que existe entre este punto y los espacios submembranosos de la médula.

Por este medio, descubrió Weed que el azul de Prusia se encontraba en toda la extensión de los espacios subaracnoideos, incluídas las granulaciones de Pacchioni, los senos venosos, las venas de los huesos craneanos, las membranas medulares, el tejido celular y los ganglios linfáticos de la nuca y de otros situados cerca de la columna vertebral, y además en los espacios perineurales de todos los nervios craneales y en la membrana mucosa de la cavidad nasal. Como ya hemos señalado más arriba, cuando se usó la presión de 5 a 10 mm. de Hg. no se pudo encontrar rastros del azul de Prusia ni en los ventrículos cerebrales ni en los espacios adventicios; basándose en estos datos, supuso Weed que el transcurso del líquido céfalorraquídeo dentro de la sustancia medular se realiza en dirección de los espacios subaracnoideos. A partir de éstos, la secreción llega al sistema circulatorio por medio de las granulaciones de Pacchioni y al sistema linfático a través de los espacios perineurales de los nervios craneales y espinales.

Cuando comenzamos nuestro trabajo sobre el estudio de la secreción del líquido céfalorraquídeo, a partir de los espacios subaracnoideos de la médula, utilizamos el método propuesto por Weed (experimentos de M. S. Spirov[2]). Este autor realizó sus investigaciones tanto en animales vivos como muertos (embriones humanos de distintas edades). En estos experimentos encontró que, junto con la inyección de la médula y de las membranas, las sales impregnaban los huesos craneanos, los huesos y los ligamentos de la columna vertebral y el tejido celular que rodea a los grandes vasos y nervios de la nuca. Además, se encontraron partículas de azul de Prusia en la luz y en las paredes de los vasos sanguíneos de regiones alejadas, en los ganglios, riñones, uréteres, etc. Esto originó la sospecha de que la solución mencionada de dos sales, tenía el poder de penetrar los tejidos difusamente alrededor del sitio de la inyección. Esto fué particularmente evidente en los casos en que se trabajó en cadáveres. También es posible que la sección transversa de la médula espinal

[2] M. S. Spirov. *Russk. Arkh. Anat., Hist. i Emb.*, Vol. 6, Nº 2, 1927.

permita la introducción del líquido en los vasos sanguíneos. En uno de los casos de Spirov, se observó que el mercurio usado para la inyección había pasado a las venas de la columna vertebral alcanzando a las que estaban situadas más allá de sus límites.

De los datos obtenidos mediante el uso de este método no se pueden extraer, en consecuencia, datos de valor equivalente. Si bajo las condiciones descritas más arriba no se descubre la sustancia inyectada en los espacios adventicios, debemos interpretar que su penetración en la médula está impedida. Con respecto al punto de vista que toma a los espacios perineurales de los nervios craneales y espinales como vía normal de acceso del líquido cefalorraquídeo, estas pruebas no resultan suficientemente convincentes. *Así el problema queda aún sin solución.* Muchos autores han observado la penetración de inyecciones masivas, introducidas en el espacio subaracnoideo y en los ganglios linfáticos inmediatamente adyacentes a la columna vertebral (Schwalbe, Key y Retzius, Iosifov, Weed y otros). Radetzky ha descrito vasos linfáticos que parten de las partes perineurales de los ganglios parietales, pero sin demostrar la existencia de conexiones directas de los espacios subaracnoideos con los ganglios linfáticos. Magnus y su escuela mojando las membranas medulares con una solución de agua oxigenada, pudo demostrar la presencia de vasos linfáticos, pero no pudo demostrar cuál era su curso. De todas maneras aún no se ha encontrado en forma definitiva ningún conducto organizado que conecte los espacios subaracnoideos de la médula con los sistemas sanguíneo y linfático.

Como nos interesáramos en estos problemas, comenzamos una serie de investigaciones, concentrándonos primero en la búsqueda del punto de contacto con el sistema linfático, ya que tanto la morfología como la fisiología de estos conductos, habían sido objeto de poco estudio. Con este objeto, tuvimos también que alterar apropiadamente la técnica.

CAPITULO IX

NUESTRAS INVESTIGACIONES ACERCA DE LA RELACION ENTRE LOS ESPACIOS SUBARACNOIDEOS Y EL SISTEMA LINFATICO

El cerebro y la médula espinal tienen un espacio subaracnoideo común. Los datos que tenemos, tales como los citados anteriormente, apoyan nuestra creencia de que en los animales superiores, la secreción de líquido cefalorraquídeo está mejor desarrollada en el cerebro que en la región medular.

Lewandowsky en un delicado experimento en animales, separó el cerebelo de la médula espinal, atravesando sus membranas, y observó que después de esta operación el pasaje a la sangre, de las sustancias inyectadas en el espacio subaracnoideo de la médula espinal está considerablemente impedido. Según esto, se puede decir como regla general que la médula espinal utiliza en parte de los aparatos secretorios del cerebro. Es importante, por muchos conceptos, separar el espacio subaracnoideo *durante un experimento lento y no en uno rápido*, porque se da tiempo así a la médula a adaptarse a la nueva situación usando sólo su propio aparato secretorio.

Pude resolver este problema aplicando este sencillo principio: cualquier cuerpo extraño introducido en una cavidad serosa queda "injertado" en sus paredes. El espacio subaracnoideo posee propiedades de cavidad serosa. Si tomamos un anillo de cualquier sustancia extraña y lo colocamos en las inmediaciones de los límites de la médula oblongada y la médula espinal, colocándolo alrededor de ésta, veremos que las membranas (pía, aracnoides y dura) crecen alrededor del anillo, fijándolo firmemente en su lugar. Luego de vencer un cierto número de dificultades técnicas

pudimos realizar la tarea, cuyos detalles se dan en un trabajo de I. A. Pigalev [1]. Señalaré solamente que entre las principales dificultades que encontramos estaba primeramente la hemorragia. Operábamos sobre la región de la segunda vértebra cervical del perro, donde tratábamos de aislar tanto como fuera posible todo el saco membranoso de la médula espinal. Al suturar a través de la pared posterior de esta vértebra era fácil herir los vasos vertebrales (arteria y venas vertebrales). Debido a causas anatómicas y técnicas, la hemorragia es difícil de parar y su aparición es una de las razones especiales del fracaso de un experimento. Aprendimos, sin embargo, a evitar esta complicación, suturando el arco de la segunda vértebra en forma oblicua y retirando luego gradualmente la pared lateral del canal vertebral por medio del sacabocados de Lewer.

La segunda complicación era la colocación del anillo alrededor de la médula espinal. Esta operación no presenta ninguna dificultad técnica; sin embargo, debido a violencia o apuro, a veces el animal muere después de hacer dos o tres movimientos respiratorios "terminales", lo que se debe, por supuesto, a la extrema vecindad de la médula oblongada. Para evitar esto es necesario introducir el anillo sin levantar la médula de su lecho.

Al comienzo, aun aquellos casos que habían terminado bien en la mesa de operaciones, presentaron complicaciones del tipo de los fenómenos espásticos, en la región del tronco y en las extremidades. Los perros que habían pasado por esto ya no servían para los experimentos posteriores, es decir, para experimentar con virus o toxina tetánica. Posteriormente sustituímos el anillo de seda por uno de músculo (material mucho más blando) y lo colocábamos en la forma más delicada posible. Rápidamente obtuvimos perros que ya a los pocos días se recobraban completamente, para luego no diferenciarse en nada de los normales. En esta forma, conseguimos en varios casos la desconexión no sólo del espacio subaracnoideo, sino también del espacio subdural del cráneo y del conducto raquídeo; por medio de la callosidad que se formaba se fusionó la aracnoides con la duramadre. Introduciendo entonces una sustancia coloreada en el espacio subaracnoideo de la médula, bajo

[1] I. A. Pigalev. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 61, Nos. 1, 2, 1928.

distintas presiones, nos pudimos convencer de su completo aislamiento.

Con estos animales comenzamos nuestros experimentos. Calculábamos que la médula espinal privada de la posibilidad de usar

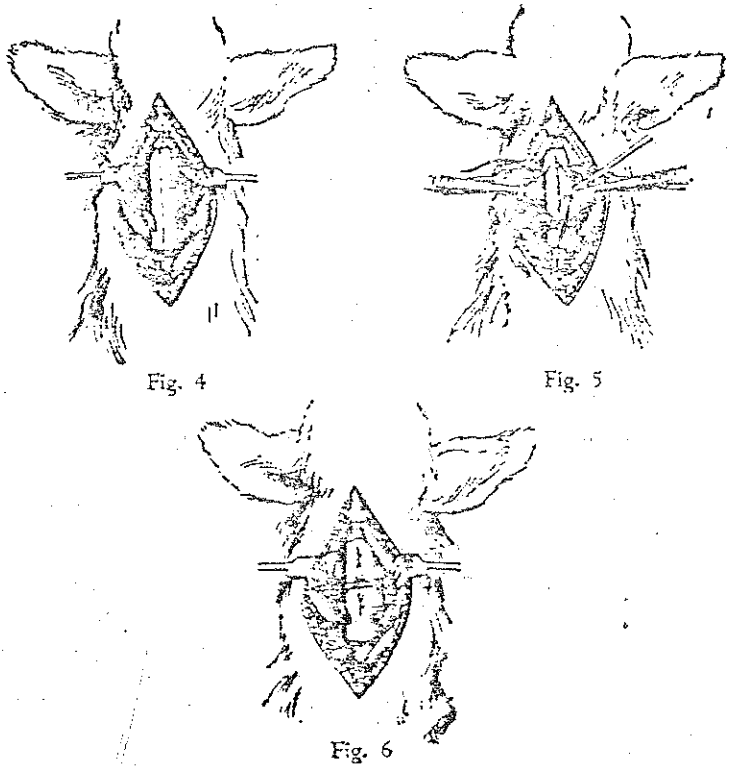

Fig. 4 Fig. 5

Fig. 6

FIGS. 4, 5 y 6. — Tres momentos de la operación en la que se implanta un anillo de músculo alrededor de la médula espinal.

el aparato secretor de la médula oblongada, *tendría que desarrollar en compensación sus propios conductos secretorios normales*, haciéndolos así más accesibles al estudio.

Al hacer la inyección, nos cuidábamos también de no seccionar transversalmente la médula y de no formar un manguito con

la duramadre. Practicábamos la laminectomía de la última vértebra lumbar y de parte de la pared posterior de la pared del sacro, dejando al desnudo la extremidad caudal del saco membranoso. Luego cortando las membranas introducíamos una cánula en el espacio subaracnoideo debajo de la médula, ligándola a las membranas con una ligadura. Para la inyección usamos tinta china, convenientemente preparada y liberada de partículas por sedimentación.

Las primeras investigaciones sobre este asunto fueron las de mi colaborador G. F. Ivanov[2], en cuyos trabajos el lector podrá encontrar los detalles técnicos, el método usado y la literatura que existe al respecto.

Al comienzo nos iniciamos con esqueletos frescos de perros normales. La inyección duraba 1, 2 y 3 días a una presión de 30 a 50 cm. de agua. En estas condiciones, en un perro de peso medio, se podía hacer entrar de 25 a 30 c.c. de tinta en el espacio subaracnoideo en el transcurso de 24 horas. Después de la inyección se procedía a la disección y al estudio macroscópico y microscópico del mismo.

A continuación se hicieron algunos experimentos rápidos, introduciendo tinta en el espacio subaracnoideo de perros vivos; y finalmente realizamos una serie de experimentos usando esqueletos frescos de perros en los cuales se había aislado el espacio subaracnoideo mediante la aplicación del anillo, como se ha descrito más arriba.

Los resultados que se obtuvieron por estos métodos fueron completamente idénticos, salvo en la intensidad; por lo que los someteré a una revisión.

En primer lugar, nos llamó la atención el hecho, ya sabido, de que una parte considerable de la tinta resulta retenida por la membrana aracnoides. La cantidad de tinta retenida por las células de la aracnoides, es mucho más grande que la que retiene toda la superficie de la médula. Un hecho notable es que cuando el tubo inyector entraba en el espacio subdural en vez de en el subaracnoideo, *la tinta simplemente se posaba sobre la superficie de la aracnoides*, bajo la forma de una fina costra, que podía ser fácilmente retirada, sin penetrar en ella. Esto revela que con respecto

2 G. F. Ivanov: *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 27, Nos. 4, 5, 1927; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 58, Nos. 1, 2, 1927.

a los cuerpos extraños en suspensión, *la conducta de las células de la aracnoides, del lado medular, es completamente diferente de la conducta de las mismas células de la aracnoides que forman el espacio subdural.*

Este es un hecho que debe ser señalado en primer término, aunque en términos generales la retención de partículas extrañas por las células mesoteliales de la aracnoides se conoce desde hace mucho (Schwalbe). Desde este punto de vista la aracnoides es considerada como completamente impenetrable para las suspensiones introducidas en el espacio subaracnoides. La excepción la forman aquellas partes de estructura especial, situadas en puntos definidos de la región de la médula oblongada (granulaciones de Pacchioni) de la médula espinal (Elmann). Pero lo que es interesante es que en nuestros experimentos los vasos linfáticos, de las partes externas de la duramadre de la médula espinal, eran los que estaban precisamente coloreados en los casos en que la tinta fué *introducida por vía subaracnoidea y no por vía subdural.* En este último caso, como ya se ha mencionado, la tinta queda simplemente adherida a la aracnoides. Del mismo modo se adhiere a la duramadre, siendo muy difícil separarla de su superficie interna, y es asimismo difícil de tomar por las células endoteliales. *En consecuencia la inyección de tinta en los espacios linfáticos de la duramadre se logra mejor desde los espacios cuyas paredes se consideran como impermeables a la tinta.* Este fenómeno puede ser entendido sólo si se admite la presencia de pasajes especiales que conecten el espacio subaracnoideo con la red linfática de la duramadre. Mediante el uso de una lente para examinar la dura, previamente lavada en agua, revela la existencia de una gran red de vasos que se conectan entre sí por numerosas anastomosis. El otro lugar en que se encuentra la tinta, fácilmente y en gran cantidad, tanto macroscópica como microscópicamente, es en los ganglios linfáticos y en particular en los situados profundamente, cerca de la pared dorsal del tronco (mesentéricos, intercostales, y cervicales profundos). Los ganglios se presentan a veces simplemente inundados de tinta. Así, en algunos casos las partículas de tinta pueden encontrarse en los ganglios linfáticos inguinales y también en los mesentéricos, en tanto que en otros casos aparecen en el conducto torácico.

Esto último se vió en aquellos casos en que se inyectó a perros que habían sido operados en la forma arriba descrita. Como lo pre-

sumiéramos, en estas condiciones, la médula espinal, en compensación, ampliaba sus vías eferentes. Cuando se inyectaba la tinta en esqueletos frescos, la acumulación de la tinta en los lugares mencionados se hacía en forma rápida y completa, en tanto que si se tomaban las carcasas de perros normales, para la prueba, sólo rara vez se encontraba tinta en los ganglios mesentéricos y esto en muy pequeñas cantidades. Sin embargo, en algunos de estos casos la impregnación de la estructura ganglionar adquiría un tono negro intenso. Tuvimos además seis casos en que, a pesar de colocar el anillo, no se produjo la separación de los espacios cerebral y espinal, y en los cuales pudimos encontrar, pese a todo, las partículas de tinta solamente en los ganglios de la cadena dorsal.

Debemos agregar a lo que se ha dicho, que la posibilidad de que las partículas de tinta pudieran salir hacia los ganglios alejados por medio de la circulación, fué prevista en distintos experimentos en que *se ligó la aorta, vena cava y conducto torácico.*

Esta segunda circunstancia nos inclinó a pensar en la existencia de una relación directa, anatómicamente definida, entre los espacios subaracnoideos y el sistema linfático del organismo, y más teniendo en cuenta que en varias ocasiones encontramos vasos linfáticos parcialmente inyectados con tinta, en el mesenterio, en el ileo esplénico y en el parénquima del páncreas. En un caso obtuvimos la inyección de toda la red linfática de la región caudal del páncreas (V. S. Galkin).

Con respecto a los otros órganos situados en la pared dorsal del cuerpo podemos mencionar que la tinta se encontró frecuentemente en las suprarrenales, y también en el ligamento longitudinal superior, así como en los cuerpos vertebrales.

Observamos la penetración de la sustancia debajo de la vaina de los nervios sólo en los nervios óptico, auditivo, olfatorio y facial. Durante el período inicial de nuestros trabajos no pudimos descubrir ninguna conexión organizada, con aspecto de vaso linfático, entre la duramadre y los ganglios linfáticos profundos vecinos a ella. Pero más adelante, con G. V. Ivanov y K. V. Romodanovsky[3], usando el colorante de Gerota, como material de inyección,

[3] G. F. Ivanov y K. V. Romodanovsky. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 58, Nos. 3, 5, 1927; *Russk. Arkh. Anat. Hist. i Emb.* Vol. 6, Nº 2, 1927.

pudimos observar ya dentro de los 5 minutos de comenzada la inyección, que los ganglios retroperitoneales profundos se tornaban visiblemente azules. También se encontró el colorante en los vasos aferentes a cierta distancia de los ganglios linfáticos.

K. V. Romodanovsky obtuvo a veces, inmediatamente después de la inyección de tinta en los ganglios linfáticos, la inyección de algunos vasos que se dirigían en sentido contrario, es decir, del ganglio hacia el conducto medular; pero la inyección de dichos vasos era sólo parcial.

Estos datos se obtuvieron no sólo trabajando sobre cadáveres sino también inyectando perros vivos, en los cuales se introducía la tinta bajo las mismas condiciones y bajo narcosis.

El objeto de las investigaciones siguientes fué el de establecer más exactamente las vías de comunicación del espacio subaracnoideo con las estructuras linfáticas más cercanas de la periferia (ganglios mesentéricos, cervicales, bronquiales o inguinales). Este trabajo podía ser realizado sólo perfeccionando el método usado y así, concentramos todo nuestro esfuerzo en la tarea.

K. V. Romodanovsky y G. F. Ivanov encontraron una serie de variantes que mejoraron los resultados de la inyección. Estudiaron el fenómeno que se produce en las inyecciones continuadas en que se ve que el agua es rápidamente absorbida en tanto que la tinta permanece llenando el espacio subaracnoideo en forma de costra compacta, formando un obstáculo para su propia salida.

Los experimentos realizados para aclarar este fenómeno demostraron que depende de la concentración de la solución usada para preparar la emulsión de tinta. Si la emulsión se hace con agua destilada, ésta es absorbida rápidamente, dejando la tinta más espesa, endurecida como una delgada costra. Pero si se usa solución de Ringer en vez de agua, el endurecimiento de la tinta es mucho menor. Y todavía si se usa una solución de Ringer a doble concentración, vemos que casi no se produce espesamiento de la tinta, la que por el contrario, permanece líquida. Esta solución es la mejor para las inyecciones.

Usando esa sustancia, logramos en gran medida establecer las conexiones entre los distintos eslabones de la cadena linfática y también llenar los claros que aparecían entre ellos.

Ya desde los primeros momentos de nuestro trabajo, pudimos observar la penetración de la tinta desde los espacios subaracnoideos

a los espacios y red de capilares linfáticos de la duramadre. En estas condiciones pudimos ver a los finos vasos linfáticos que, saliendo de la superficie externa de la duramadre se dirigen a distintas regiones situadas en el tejido celular epidural de la médula espinal. Entre ellos ofrecen particular interés aquellos que ocupan un lugar fijo. Estos vasos tienen su punto de salida de la duramadre *en el punto donde se inserta el ligamento dentado.*

Posteriormente pudimos observar que el ligamento denticulado tiene realmente un papel especial en el proceso de captar las partículas extrañas que pueda haber en los espacios subaracnoideos de la médula. A este respecto N. N. Nikitin, realizó una serie de experimentos en los que inyectó en la masa de uno de los hemisferios, una solución al 1 por ciento de azul de trypan, a través de una trepanación suficiente como para permitir el paso de la aguja. En esta forma, se inyectaban de 1 a 3 gotas de la tintura, observándose que parte del líquido refluía por el conducto, extendiéndose sobre la superficie del hemisferio correspondiente. Para evitar esto, se realizaron algunos experimentos usando un anillo de hilo de algodón embebido en celuloide, que se colocaba previamente debajo de la duramadre (según el método ya descrito). Entonces se procedió a la inyección intracerebral a través del espacio aislado. En los casos en que la fusión del anillo con las partes subyacentes era completa, la tintura no penetraba en los espacios subdurales y su exceso quedaba retenido en el compartimiento. Sin embargo, es obvio que es imposible evitar que el colorante refluya a lo largo de los espacios subaracnoideos, ya que éstos no son planos sino que descienden hasta la profundidad de los surcos.

Los perros toleraban malamente estas inyecciones, quedaban abatidos y habitualmente morían dentro de las 20 a 30 horas. En la autopsia se descubría el colorante en las cisternas y en los surcos del cerebro en toda la extensión del hemisferio, en el que se había realizado el experimento. Todos estos trayectos se presentaban intensamente coloreados, siendo el tinte más intenso cuanto más profundo. Las partes correspondientes del hemisferio sano opuesto, también contenían colorante, pero en una cantidad inferior. En la región de la médula dorsal la aracnoides se presentaba apenas teñida de azul, y habitualmente sólo en la región cervical. Más abajo, la intensidad de la coloración disminuye rápidamente y desde la región torácica hasta la extremidad caudal las membranas

permanecen decoloradas. Con respecto al ligamento dentado, éste aparece coloreado en toda su extensión, desde el comienzo hasta el final de la médula espinal, destacándose nítidamente sobre el fondo blanco en forma de una cinta azul simétrica. Es curioso que no haya casi disminución de color a medida que descendemos desde la región cerebral. El grado de coloración que presentan los ligamentos dentados, no depende en nada del hemisferio inyectado, ambos se tiñen con la misma intensidad.

El ligamento dentado representa una expansión del aracnoides, la que a lo largo de toda su extensión tiene la propiedad de captar las particulas extrañas que se encuentran suspendidas en el líquido cefalorraquídeo. Esta propiedad, según lo hemos visto, se encuentra sólo en estado potencial en aquellos elementos que están dirigidos hacia el espacio subaracnoideo (aracnoideo). Encontramos aquí, sin embargo que algunas de las partes que entran en la composición del ligamento dentado, se distinguen sólo por su grado de participación en el proceso general.

En los experimentos descriptos observamos que el ligamento dentado, como se sabe, se adhiere por sus dientes a la superficie interna de la dura, en los espacios que quedan entre las raíces de los nervios, y que los puntos de implantación en la vecindad de la duramadre también aparecen teñidos de azul. Vemos entonces que hay aquí una retención del colorante por los elementos del ligamento dentado que se transfieren a la región de la duramadre. Recalcamos que es aquí, *en la superficie externa de la dura, donde encontramos los finos troncos linfáticos*, porque así la combinación de todos los fenómenos en un solo proceso general, resulta obvia.

En algunos casos en que los ganglios linfáticos periféricos se encuentran totalmente inyectados con el colorante, también se puede descubrir éste en el conducto torácico. En las carcasas de animales, que habían sido lavadas con agua corriente durante varios días, después de una inyección exitosa, observamos una decoloración de los tejidos realmente considerable. Observamos también finos vasos linfáticos en el mesenterio y en el íleo del bazo que habían tomado el colorante. En algunos casos se presentó la inyección del timo y de los vasos linfáticos aferentes al mismo.

Con respecto a la inyección de los espacios perimedulares y de los nervios craneales y espinales, la nueva técnica dió muy buenos resultados. En los nervios craneales la distribución de la tinta a

través de sus vainas (en toda su extensión), se observó sólo en el caso de los nervios ópticos, auditivo, y olfatorio. La tinta llegaba hasta el extremo de la cinta olfatoria, llenaba la red linfática de la mucosa nasal, pasaba a la superficie de ésta y se extendía hasta las ventanas nasales. Este fenómeno ya había sido observado por algunos experimentadores en los esqueletos. Key y Retzius, Weed, Baum y Trautmann, han descrito depresiones y estomas especiales en la superficie de la membrana mucosa de la cavidad nasal, a través de la cual se escurren los líquidos inyectados en la red linfática.

Entre los otros nervios craneales encontramos tinta en las membranas del facial y en el curso de éste hacia el ganglio geniculado. Pero con este método, *tampoco pudimos observar que la marcha del colorante, desde los espacios subaracnoideos a través de las vainas de los nervios, fuera más allá del ganglio intervertebral*, y a menudo la tinta ni siquiera llegaba tan lejos, alcanzando sólo la mitad de la distancia entre la médula y el ganglio paravertebral. Habitualmente, la tinta no se extiende tan lejos, alcanzando sólo la mitad de la distancia. Sólo cuando se aplica una presión elevada y ocurren rupturas, con goteo de la tinta, se consigue sobrepasar los límites del ganglio paravertebral. Por lo tanto, de acuerdo con nuestros experimentos, no podemos considerar los espacios perimedulares de la mayoría de los nervios craneales y de todos los espinales como conductos normales y constantes de salida de los espacios subaracnoideos de la región medular.

Posteriormente, con la colaboración de P. N. Ulyanov [4] resolvimos un nuevo problema. Hasta este momento, cuando inyectábamos tinta en el espacio subaracnoideo de un perro vivo, empleábamos habitualmente el método de introducción repetida de sustancia, en cantidad de 4,0 a 6,0 c.c. Usábamos este procedimiento tanto para la inyección suboccipital como para la introducción caudal de la tinta en el extremo del saco membranoso. Al comienzo de nuestro trabajo, cuando usábamos tinta líquida, tal como se la encuentra en el comercio, los animales presentaban convulsiones y frecuentemente morían. Esto nos obligó a buscar medios más inocuos de inyectar la tinta, lo que conseguimos reemplazando la tin-

[4] P. N. Ulyanov. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 29, Nº 2, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 65, Nos. 5. 6, 1929.

ta líquida comercial, por tinta china seca que triturábamos en solución de Ringer. Esto nos dió, en realidad, una preparación inocua, que el perro toleraba no sólo sin convulsiones, sino sin signos visibles de perturbación. P. N. Ulyanov inyectó la tinta así preparada por vía suboccipital ocho veces seguidas y durante 30 días a un mismo perro, totalizando al fin del período 43,0 c.c. de líquido. La inyección fué suspendida debido a que la punción ya no daba líquido. El saco membranoso estaba vacío y no era seguro que la tinta inyectada fuera a parar al sitio requerido. En la autopsia, se descubrió que el colorante estaba tanto en los ganglios linfáticos próximos como en los lejanos, los que se presentaban enormemente hipertrofiados e intensamente teñidos de negro. Además, se podían ver partículas de tinta bajo las vainas de muchos vasos sanguíneos y de los nervios, más allá del límite del conducto espinal. No se encontró líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo. Este caso, aporta pruebas de la excepcional capacidad del espacio subaracnoideo de la médula para desembarazarse de las partículas de cuerpos extraños, que puedan haber penetrado en ellos. A medida que desaparecía el líquido cerebroespinal, el transporte pasivo de las partículas con aquél se hacía más y más difícil, siendo reemplazado por elementos con actividad fagocitaria. Esto explica la aparición de partículas de tinta bajo las formas de manchitas separadas en el tejido celular de los órganos de la vecindad (vasos sanguíneos, nervios y huesos). El perro se sacrificaba al cuarto día después de la inyección, por lo qué es natural que a pesar de que los ganglios linfáticos inmediatos y lejanos estuvieran llenos de tinta, ésta no se encontrara en los vasos linfáticos que unían a estos ganglios. En otro experimento rápido, que duró, con interrupciones, 13 horas, el doctor Ulyanov inyectó a un perro bajo narcosis (usando una presión constante de 30 cm. de agua) 60,0 c.c. de una suspensión "hipertónica" de tinta. En este caso los ganglios linfáticos de la cadena dorsal se agrandaron entre 2 y 3 veces comparativamente con el tamaño normal. Los vasos linfáticos, por su parte, aparecían fuertemente inyectados (en la nuca, por ejemplo) y podían ser fácilmente distinguidos en la región del paquete neurovascular principal.

Posteriormente logramos introducir otras mejoras en la técnica para inyectar el sistema linfático a partir del espacio subaracnoideo.

Estudiando el origen de los paroxismos epilépticos, nos interesó el estado de la secreción de los espacios subaracnoideos de la médula durante el período del ataque (experimentos de K. A. Efimov [5]).

Con este objeto realizamos, como habitualmente, la inyección subaracnoidea en un perro usando tinta líquida comercial no dializada (es imposible dializar la tinta comercial porque se coagula y se precipita en bloque). Como ya lo mencionáramos, esta preparación produce por sí misma convulsiones en los perros que a menudo terminan en la muerte. El perro testigo recibía la misma cantidad de una suspensión preparada triturando un trozo de tinta china seca en solución de Ringer, que, como ya sabemos no produce convulsiones y en general se soporta muy bien. Esta inyección al perro testigo se hacía al mismo tiempo y también por vía suboctipital, tal como se procedía con el perro experimentado. En el momento de producirse la muerte de este último, se mataba el perro testigo con cloroformo y se disecaban ambos.

Se encontró entonces que, durante el ataque epiléptico, la secreción de líquido desde los espacios subaracnoideos hacia el sistema linfático, aumentaba considerablemente, y que después de dos horas de estado epiléptico, aparecía una gran cantidad de tinta más allá de los límites de la médula, penetrando, no sólo en los ganglios linfáticos inmediatos, sino también en los más remotos. Es especialmente interesante, el hecho de que en el perro vivo, poco después de comenzadas las convulsiones, la tinta comienza a aparecer en la superficie de la mucosa nasal y que a veces se exuda a través de las ventanas. El experimento descripto elimina toda duda acerca de si existen o no vías normales de secreción. Disecando la mucosa de la cavidad nasal, encontramos su superficie intensamente coloreada de negro, y el examen microscópico realizado por G. F. Ivanov, demostró la presencia de tinta dentro de los vasos linfáticos, los que formaban una densa red en la membrana mucosa. En el perro testigo, después de cierto tiempo, se pudo seguir sólo con dificultad el trayecto de pasaje de la tinta fuera de la región medular y su depósito cerca de los ganglios linfáticos más próximos.

5 K. A. Efimov. *Zhurn. Exp. Biol. i Med.* Nº 27, 1928; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 62, Nos. 5, 6, 1928.

Estos experimentos realizados por K. A. Efimov, fueron continuados por G. F. Ivanov [6], quienes llegaron a la conclusión de que para inyectar el sistema linfático in vivo a partir del espacio subaracnoideo, difícilmente se podía concebir un método mejor que el de combinar la inyección con la producción de un ataque epiléptico artificial en el perro. En estos casos, los mejores éxitos se obtuvieron con la inyección del sistema linfático de la mucosa nasal y también con la de los sistemas linfáticos de los vasos de la nuca, que conectan aquella membrana con los ganglios linfáticos más profundos de la cadena cervical. (Lámina 2).

Se puede observar además, una serie de otros fenómenos por lo corriente difíciles de presenciar: principalmente que la tinta penetra en la cavidad ventricular y en el canal cerebroespinal, en los espacios adventicios de los vasos sanguíneos de la médula, dentro del tabique aracnoideo anterior y posterior, dentro de los espacios perineurales y endoneurales de los ganglios cerebroespinales y de los nervios situados más allá de los ganglios y, por último, en los espacios perineurales de la cola de caballo. Estos fenómenos están relacionados con el aumento considerable de la presión interna que tiene lugar durante el paroxismo epiléptico.

Recientemente el Dr. V. A. Chudnosovyetov (Kazan) realizó una serie de experimentos para el estudio de las relaciones del sistema linfático de la cavidad nasal con el espacio subaracnoideo. Con respecto al método fué prácticamente el nuestro con algunos agregados. Así, por ejemplo, para obtener mejores detalles de las características de la red vascular de la cavidad nasal, que se inyecta con la tinta procedente del espacio subaracnoideo, hizo uso de una doble inyección, lo que le permitió observar simultáneamente las dos redes vasculares de la cavidad nasal, o sea la red vascular sanguínea y la linfática. Estos experimentos se realizaron en animales vivos y en carcasas frescas. Los resultados a que se llegó están en completo acuerdo con nuestras observaciones.

La segunda mejora introducida por nosotros en la técnica de la inyección, consistió en las sangrías repetidas. En este experimento, al perro que había sido operado previamente (12 ó 15 días antes) y al que se le había insertado un "anillo" cerca de

6. G. F. IVANOV: *Russk. Arkh. Anat. Hist. i Emb.* Vol. 8, Nº 2, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 64, Nos. 3, 4, 1929.

la unión de la médula oblongada con la médula espinal, se lo llevaba a la mesa de operaciones (experimentos de I. A. Pigalev [7]) y, bajo anestesia general se lo sometía a la laminectomía en la región del sacro. Se introducía una cánula en el extremo del saco membranoso debajo de la terminación de la médula espinal, uniéndolo con un tubo de goma a un embudo lleno de tinta. Se usaron presiones de cerca de 30 a 40 cm. de agua. Entonces se comenzaban las pequeñas sangrías repetidas. Como resultado, comenzaba un aumento de la succión de líquidos hacia adentro del sistema linfático, tal como ocurre durante las pérdidas sanguíneas. Después de la muerte del animal se continuaba la inyección durante 16 ó 20 horas. En estas condiciones, logramos inyectar tinta en los ganglios linfáticos del mesenterio llegando hasta los del intestino delgado. La inyección de los ganglios llegó en algunos casos hasta los del ángulo ileocólico. También fué posible observar en algunos casos, vasos linfáticos parcialmente llenos de tinta, en el mesenterio de otros órganos.

En los exitosos experimentos de V. S. Galkin [8] nos ocupamos especialmente de la importancia del lugar en que se hace la inyección, para los resultados posteriores. Es un hecho que aun en los casos más exitosos, la inyección del sistema linfático realizada fuera del espacio subaracnoideo no es nunca completa. La red linfática de la cavidad nasal y de los ganglios cervicales relacionada con ella a veces se llenan bien, pero en otros casos se observa esto sólo en la región de los órganos abdominales. La inyección del sistema linfático de la cavidad torácica (ganglios, vasos) es siempre débil y hay que ingeniarse para observar aquí el color en los ganglios, al par que en los vasos no aparece. Una revisión del material obtenido, nos convenció rápidamente de que la inyección de las estructuras linfáticas a partir del espacio subaracnoideo se realiza más fácilmente cuanto más próximos se encuentran éstos del sitio de la inyección. Es sumamente probable que durante la inyección, la presión en el espacio subaracnoideo caiga muy rápidamente, siendo más grande al comienzo de los

[7] I. A. Pigalev. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 66, Nos. 3, 4, 1922.

[8] V. S. Galkin. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 74, Nos. 3, 4, 1930.

conductos, que al final de los mismos. Pudimos confirmar esto mediante el experimento siguiente: colocamos el cadáver fresco de un perro en posición horizontal. Desnudamos la región cervical torácica y lumbar dejando la duramadre al desnudo, a la que luego abrimos juntamente con la aracnoides mediante pequeños cortes. A través de éstos introdujimos unas cánulas especiales ideadas por N. A. Astapov que llegaban hasta el espacio subaracnoideo y a las que conectamos con tubos verticales de vidrio. Entonces procedimos a la inyección de tinta líquida a través de una cuarta cánula insertada en la extremidad caudal del saco membranoso. La presión se mantuvo entre 30 y 50 cm. de agua. En la observación realizada encontramos que el nivel de líquido era aproximadamente igual en los dos tubos próximos al lugar de la inyección, siendo notablemente más baja en el tercero y más distante. El alto de la columna líquida en los tres tubos, se equilibró sólo después de varias horas, cuando los conductos de salida del espacio subaracnoideo ya estaban llenos de tinta y había cesado todo movimiento.

De acuerdo con estas experiencias, alteramos nuestra técnica en cierta medida. En los experimentos anteriores introducíamos la tinta o bien por vía suboccipital (en perros vivos) o bien en la región caudal del saco membranoso (en perros vivos y muertos). Ahora queríamos hacer la inyección a distintas alturas de la médula espinal, valiéndonos de las cánulas especiales de Astapov y de las pequeñas cánulas de Delitsyn diseñadas para hacer la inyección de los espacios interfasciales. V. S. Galkin realizó una serie de experimentos que confirmaron definitivamente la importancia que tiene el lugar de la inyección, lo que nos permitió una observación mejor aún que la anterior. Estos experimentos se realizaron en perros normales y en perros en los que se había procedido a la separación previa del espacio subaracnoideo mediante la operación del "anillo".

Con la inyección en la región media de la nuca, realizada en carcasas de perros normales, habíamos visto tinta, no sólo en la red linfática de la cavidad nasal sino también en la red linfática de los senos frontales. Al mismo tiempo pudimos obtener una muy buena inyección de los ganglios linfáticos y de los vasos cervicales.

Hay una observación que merece una mención especial. La tinta penetró a derecha e izquierda en los ganglios linfático-faríngeos más profundos, a los que coloreó parcialmente. Allí observamos un vaso linfático, que se dirigía hacia arriba, detrás del nervio sublingual y hacia la membrana mucosa de la faringe nasal, entrando por el polo superior del ganglio izquierdo. A lo largo de todo su curso, este vaso se presentaba excelentemente inyectado. Al costado izquierdo del mismo ganglio faríngeo, entraban tres troncos linfáticos también muy bien inyectados. Durante cierto trecho de su curso, estos troncos corrían en forma paralela y el que se encontraba en la parte superior corría hasta la base del cráneo a lo largo de la carótida interna, en tanto que los otros dos se dirigían hacia abajo desde la región de los procesos transversos de la tercera y cuarta vértebras cervicales. De los vasos que se dirigían al ganglio faríngeo derecho, sólo se inyectaron los dos superiores, uno procedente de la región faríngea y otro que seguía el curso de la carótida. (Lámina 3). La disposición segmentaria de los troncos linfáticos que llegan al ganglio faríngeo son una prueba de que este ganglio es también de origen segmentario y que su embriología representa un conglomerado de ganglios separados que han sufrido una fusión secundaria. Sus dimensiones y su forma ovalada alargada, son también un testimonio indirecto de esto.

En los experimentos realizados posteriormente a esta serie, llegamos finalmente a conseguir la inyección del sistema linfático de la cavidad torácica. En estos casos la inyección se realizó fuera de la región cervical del espacio subaracnoideo en carcasas de perros que habían sido operados previamente insertándoseles el anillo muscular.

Los datos siguientes pertenecen a uno de nuestros protocolos: "La tinta estaba depositada en los ganglios linfáticos de las cadenas laterales de la tráquea y de su bifurcación: la coloración de los mismos era de un intenso color negro, el que además inyectaba los finos vasos linfáticos que unían a unos ganglios con otros. Al mismo tiempo, en la cavidad abdominal sólo uno de los ganglios retroperitoneales se presentaba inyectado. Los ganglios y vasos linfáticos de la nuca no habían captado el color, estando completamente libres de tinta." (Fig. 7).

Hablando en general, podemos decir que, *la inyección del aparato linfático de la nuca, a partir de los espacios subaracnoideos depende directamente de que se inyecte la red linfática de la nariz.* Ya habíamos notado esto desde el comienzo de nuestro trabajo. No hay duda de que la tinta puede penetrar también en los ganglios linfáticos cervicales a través de los vasos segmentarios, tal como lo prueban los protocolos y dibujos. Sin embargo ésta no es la vía principal ya que en todas las formas de oclusión

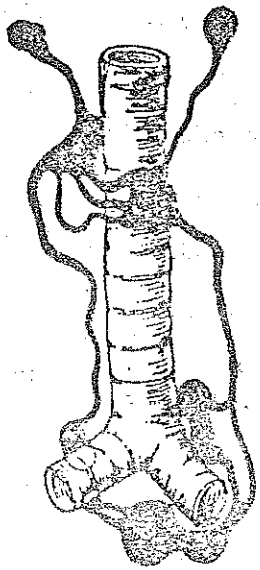

FIG. 7. — Inyección del sistema linfático del mediastino de un perro, desde la región cervical del espacio subaracnoideo.

de los puntos de salida de la mucosa nasal, el aparato linfático de la nuca casi siempre permanece libre de tinta.

Durante el trabajo, también resultó claro que para realizar una buena inyección del sistema linfático de los órganos de la cavidad abdominal, la cánula debía estar insertada en la región caudal del saco membranoso. La inyección realizada desde la región cervical y torácica de la médula espinal, permite que la tinta

alcance sólo el primer grupo de ganglios abdominales, situados contra la pared dorsal del tronco.

Me parece que de los hechos aducidos, surgen las pruebas de que existe una conexión anatómicamente directa y definida, entre el espacio subaracnoideo y el sistema linfático del organismo, que se encuentra tanto a través de la red linfática de la cavidad nasal como a través de un tronco linfático posiblemente segmentario.

La cinta olfatoria debe ser incluída entre los conductos de salida de los espacios perineurales de los troncos nerviosos, y posiblemente debe incluirse aquí a otros nervios craneales. No negamos que bajo condiciones especiales, por ejemplo, una presión alta en los espacios subaracnoideos, puedan participar en este proceso otros nervios espinales. Los espacios de los troncos nerviosos no tienen válvula, y el movimiento del líquido en ellos puede realizarse en ambas direcciones. Pero a juzgar por nuestro material y también por el estudio del material de otros autores, *no podemos ver en estos espacios una vía constante de salida de la región medular.*

CAPITULO X

MOVIMIENTO DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO DENTRO DE LA MEDULA Y LOS ESPACIOS SUBARACNOIDEOS

Con respecto a la cuestión de la circulación del líquido cefalorraquídeo dentro de la médula y los espacios subaracnoideos, las investigaciones de numerosos investigadores han establecido un cierto número de jalones bien definidos (Key y Retzius, Cushing, Coeub, Weed, Mott, Baum, Papilian y Stanesku Jippa, Stern, etcétera). Sin embargo, a este respecto, también queda mucho por hacer. Durante nuestro trabajo, tuvimos éxito con algunas observaciones que complementan a las ya conocidas.

Ya se mencionó más arriba que cuando se hacía una inyección suboccipital de tinta china en los animales vivos, ésta se encontraba siempre en la región cerebral, *presentándose principalmente en los surcos y cisternas de la base*. Cuando se hace la inyección post mortem, la distribución de la tinta en el cerebro es mucho más uniforme, y puede ser observada en el fondo de los surcos, en la superficie de los hemisferios. Estos datos fueron confirmados posteriormente más de una vez en las observaciones realizadas en colaboración con los Dres. T. N. Ulyanov y V. S. Galkin. En el curso de estas experiencias, se encontró que la mayor parte de la tinta que llenaba los espacios subaracnoideos durante la vida, depende directamente de la cantidad de tinta usada. Si hay poca tinta, ésta se acumula casi siempre en la base del cerebro.

De esto puede concluirse que *en condiciones normales, la dirección de la circulación del líquido cerebroespinal se realiza principalmente hacia la base del cerebro*. Después de la muerte,

cuando cesa la circulación de este líquido, la tinta, bajo presión artificial, en forma pasiva y uniformemente, llena las cisternas del espacio subaracnoideo. Esto se observa también en vida si la presión excede ciertas cifras, más allá de las cuales las condiciones normales se trastornan. Uno de los factores que determinan la circulación del líquido cerebroespinal en el espacio subaracnoideo del cerebro de un perro es la forma en que surge. En la superficie externa del cerebro, el líquido surge a través de las granulaciones de Pacchioni, en tanto que en la base surge de

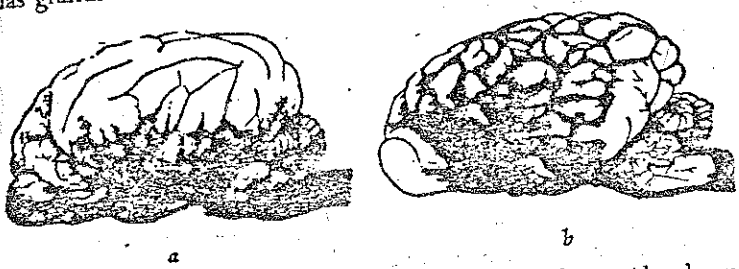

FIG. 8. — Distribución de la tinta china en el espacio subaracnoideo de un cerebro de perro. *a*) Inyección vital. *b*) Inyección post mortem.

los espacios perineurales que se encuentran alrededor de la cinta olfatoria. Estos espacios, como se ha demostrado, representan una ruta más importante, por lo que ejercen su influencia sobre una superficie más grande.

Con el objeto de obtener datos más concretos del grado de importancia de las fuentes nasales de líquido, realizamos los siguientes experimentos con mi colaborador V. S. Galkin [1].

Ya hemos visto que la división del espacio subaracnoideo en sus porciones cerebral y espinal, presentan durante los experimentos prolongados, una extensión compensatoria de las conexiones de la médula espinal con el sistema linfático del organismo. De todos modos, en estas condiciones el pasaje de la sustancia inyectada al sistema linfático se encuentra marcadamente acentuada, aumento que también conseguimos mediante el empleo de las sangrías repetidas. En esta forma, se estableció un indicador

1 V. S. GALKIN. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 72, Nos. 1, 2, 1930.

definido para juzgar el estado dinámico del conducto que nos interesaba. Sin embargo, todavía habría que aclarar cuáles serían las consecuencias —para la región espinal— si se obstruyeran los conductos de salida de la mucosa nasal a partir del espacio subaracnoideo.

El método que empleamos con este propósito, fué descripto en la primera parte de este libro, en el capítulo dedicado al mecanismo nervioso de los paroxismos epilépticos. Consiste en la separación operatoria de la duramadre de la lámina cribosa, con lo que se rompen todos los filamentos de la cinta olfatoria. La apertura de la lámina cribosa se obtura posteriormente mediante tejido conectivo. Al cabo de dos o tres semanas de la operación, se inyectan los perros en la forma habitual, es decir comenzando con el animal vivo bajo narcosis y terminando con el animal muerto.

Con este procedimiento se descubrió que la mera obliteración de los puntos de salida de la mucosa nasal tiene las mismas consecuencias, sobre la circulación del líquido cefalorraquídeo en la región de la médula espinal, que tiene el aislamiento de toda la parte cerebral del espacio subaracnoideo. En estas condiciones, la inyección realizada en el extremo caudal del saco membranoso, proporcionó un cuadro excepcionalmente completo del pasaje de la tinta hacia las partes correspondientes de la cavidad abdominal. Varias veces observamos, muy especialmente, la coloración de toda la cadena ganglionar del mesenterio hasta los intestinos, así como también la inyección del sistema linfático del páncreas.

Estos experimentos proveyeron de más pruebas acerca de la existencia de una relación directa entre el aparato linfático de la nuca y la correspondiente red de la cavidad nasal. Si la tinta no penetra en esta última no aparecen teñidos los ganglios de la región cervical. En un caso, en que resultó incompleta la obstrucción de los conductos de la mucosa nasal, la tinta pasó a la cavidad nasal encontrándosela inmediatamente en los ganglios linfáticos de la nuca.

En otra serie de experimentos se estableció una comparación con los realizados mediante el agregado de sangrías repetidas, y encontramos que ocluyendo los puntos de salida de la cavidad nasal, no sólo no era peor, sino que se obtenían resultados mejores que con el otro procedimiento. Así llegamos a la conclusión

de que *el líquido cefalorraquídeo que surge a través de la red linfática de la cavidad nasal es considerable.* Destacamos especialmente, que el pasaje del líquido cerebroespinal hacia la región de los senos venosos, en los sitios donde se encuentran las granulaciones de Pacchioni, se realiza según el tipo de filtración a través de membranas animales. Así, hay una barrera mecánica frente al líquido, como resultado de la cual, la circulación del líquido cerebral en el espacio subaracnoideo, puede tomar distintas direcciones, *la más importante de las cuales es, con todo, la que se dirige a la base del cerebro.* En los casos en que se encuentran partículas suspendidas de cuerpos extraños, en pequeña cantidad, en el espacio subaracnoideo, son llevadas pasivamente por esta circulación y parcialmente retenidas en los surcos y cisternas. Es sumamente probable que este mecanismo sea una de las causas que producen las llamadas meningitis basales.

El espacio subaracnoideo es común al cerebro y a la médula espinal. Si en el perro normal la corriente del líquido cefalorraquídeo en la región cerebral tiene una dirección más o menos constante, ésta tampoco podrá faltar en la región espinal del saco membranoso. Esto lo hemos confirmado experimentalmente en colaboración con G. F. Ivanov[2].

Como ya lo señaláramos, haciendo una inyección suboccipital de tinta, se puede encontrar a ésta en los surcos y cisternas de la base del cerebro. En la región de la médula espinal, la tinta no se extiende muy lejos. Esto se ve en forma particularmente clara, si se introduce dicha sustancia en pequeñas cantidades, y si el espacio subaracnoideo, no ha sido vaciado previamente de líquido cerebroespinal. Cuando el líquido fluye en una cantidad que excede al volumen de suspensión introducida, ésta penetra también en la región medular. Sin embargo, *aun en estas condiciones,* rara vez llega más abajo de la región torácica del saco membranoso y prácticamente nunca alcanza la región caudal. Si se introduce la tinta en esta última región, entonces, e independientemente de la cantidad inyectada, *siempre se extiende en dirección al cerebro donde se la puede descubrir en las cisternas de la base.* Estos mismos datos fueron obtenidos por I. A. Pi-

[2] G. F. Ivanov. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 27, Nos. 4, 5, 1927; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 58, Nos. 1, 2, 1927.

galev en experimentos realizados en conejos, a los que inyectaba una emulsión de alquitrán por vía suboccipital.

Todo esto es una prueba de que a lo largo de una parte considerable del espacio subaracnoideo, el líquido cefalorraquídeo tiene un movimiento progresivo hacia el extremo craneal. Es difícil determinar la velocidad de esta corriente. De acuerdo con algunos datos obtenidos en los experimentos de P. N. Ulyanov, realizados en perros narcotizados, la tinta inyectada en el extremo caudal, alcanzó el extremo craneal sólo después de varias horas. La velocidad real en condiciones naturales es mayor, especialmente en el animal normal en movimiento. Además, en esta forma, la tinta es tomada rápidamente por las células de la aracnoides por lo que sus movimientos no son libres. Finalmente debe tenerse en cuenta que el líquido cefalorraquídeo circula en los espacios subaracnoideos no sólo en una dirección sino en varias.

Deseando obtener un cuadro dinámico de este proceso a distintos niveles de la médula espinal, realizamos con V. S. Galkin [3] los siguientes experimentos, en distintas ocasiones. Mediante la ayuda del "anillo", descripto más arriba, se dividía el espacio subaracnoideo de un perro en tres regiones: superior, media e inferior. Después del período habitual, se practicaba la inyección como de costumbre, pero independientemente en cada una de estas regiones. Así se encontró que siempre se obtenía una buena inyección del sistema linfático correspondiente, a las regiones superior e inferior. La inyección de la región media, casi nunca daba buenos resultados. Resultados prácticamente semejantes a éstos, obtuvo P. N. Ulyanov usando un método ligeramente diferente del mencionado.

De esto podemos concluir que la intensidad de la circulación del líquido cefalorraquídeo hacia el sistema linfático, no es la misma a distintos niveles del espacio subaracnoideo. *En el extremo craneal y caudal del saco membranoso, esta corriente es más grande que en la región media.* Desde el punto de vista del desarrollo del aparato secretorio de la región caudal, sabemos que éste es más antiguo, lo que en los animales inferiores tiene, aparentemente, un papel importante. Recientemente, V. M. Karasik ha demostrado que produciendo hemorragias en la región central del

[3] V. S. Galkin. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 74, Nos. 3, 4, 1930.

sistema nervioso de las ranas, los productos de desintegración de la sangre extravasada, son arrastrados hacia afuera precisamente en la región caudal del saco membranoso, a través de los espacios perineurales de los nervios de las extremidades posteriores.

Estos mismos resultados obtuvimos con respecto a la circulación del líquido cefalorraquídeo en los espacios subaracnoideos del sistema nervioso central.

También hicimos algunas observaciones acerca de la circulación de dicho líquido en la propia médula espinal. Algunas de éstas se refieren al canal central de la médula y otras a la sustancia medular propiamente dicha.

Los siguientes experimentos de P. N. Ulyanov[4] fueron realizados para aclarar la cuestión de la circulación del líquido en el canal central: se ligaban ambas carótidas y arterias vertebrales en la región inferior del cuello de un perro sometido a anestesia general. Luego se trepanaba ampliamente dejando al desnudo ambos hemisferios cerebrales. En seguida se realizaba la descerebración por el método de Sherrington mediante un instrumento romo (espátula). Se dividía el cerebro a nivel de los cuerpos cuadrigéminos posteriores, exactamente donde confluyen ambas *"brachia conjunctiva"*, extirpando todo el cerebro por delante de ese lugar. A pesar de las ligaduras de los vasos de la nuca, se presentaba frecuentemente hemorragia, a menudo persistente, en el punto medio del hueco dejado por el cerebro, debido a la ruptura de las arterias carótidas.

La mejor forma de restañarla que encontramos, fué la de colocar yeso de París seco, en el fondo de la cavidad craneana donde se hacía con los dedos una pasta hemostática. Es fácil practicar la ligadura de la arteria basilar en el surco del puente cerebeloso.

La cabeza del perro se fijaba al mismo nivel de la espina dorsal. Si entonces se sacaba cuidadosamente el cerebelo, se desgarraba el velo cerebral anterior quedando abierta la cavidad del cuarto ventrículo. Entonces introducíamos en él una o dos gotas de tinta "dializada", mediante una fina pipeta. Entre tanto se mantenía al perro calentándolo artificialmente y dándole tónicos

4 P. N. Ulyanov. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 31, Nº 5, 1931; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 38, Nos. 5, 6, 1931.

cardíacos. En estas condiciones, se podía continuar el experimento durante varias horas, introduciendo de vez en cuando cierta cantidad de tinta en la cavidad del cuarto ventrículo, procediendo siempre en la misma forma. Cuando se producía la muerte del animal se fijaba la médula espinal para someterla al examen microscópico.

Se encontró así que las partículas de tinta estaban distribuídas a todo lo largo del canal central. En la región caudal se encontraba más concentrada, porque cuando las partículas llegan a ella quedan sujetas acumulándose allí como en un filtro.

En esta forma, el experimento fué realizado varias veces en perros que habían soportado la operación previa de inserción de un "anillo" en los límites entre el bulbo y la médula. Debido a la presión de la callosidad sobre los tejidos vecinos, apareció cierta dificultad a la penetración de la tinta a lo largo del canal central; sin embargo, también aquí encontramos partículas de ella a todo lo largo, aunque en menor cantidad.

Ya demostramos más arriba, que el líquido cerebroespinal dentro del espacio subaracnoideo, se dirige hacia la cavidad craneal. Los hechos que acabamos de describir, nos afirman en nuestra presunción de que *el líquido dentro del canal central tiene por otra parte, un movimiento progresivo en dirección caudal.*

Recientemente P. Remlinger y J. Bailly han realizado cierto número de experimentos sobre la patogenia de la rabia. Además de contestar la pregunta básica de cómo fueron realizados, me parece que estos experimentos aportan argumentos para juzgar la dirección de la circulación del líquido cefalorraquídeo dentro de la propia sustancia cerebral.

Los autores inocularon toxina rábica en la corteza cerebral y luego investigaron periódicamente el contenido en virus de las distintas partes del cerebro. Así encontraron que durante el período inicial, el virus desaparecía del lugar de inoculación y sólo reaparecía después de ocho días, y esto en cantidad muy inferior a la que se encontraba en los núcleos de los nervios correspondientes a las glándulas salivales. Los autores llegaron a la conclusión de que los núcleos nerviosos, especialmente los de las glándulas salivales poseen una sensibilidad específica para el virus.

Yo creo que hay otra explicación posible. El virus desaparece sólo temporalmente del punto de inoculación, es decir, que no es

destruído. Sólo es arrastrado fuera de la región inyectada. Al ser transferido a otra región del cerebro, se multiplica en razón geométrica. Así es como encontramos que su cantidad en los pedúnculos cerebrales es mayor, como se sabe, que la que se encuentra en otros lugares. Si la circulación del líquido dentro del cerebro se dirige a su base, es decir, hacia el medio y hacia atrás del cerebro, será entonces natural que las pequeñas partículas de virus sean llevadas primeramente hacia esos lugares. Como resultado de la importante multiplicación, el virus llena secundariamente, o de acuerdo con la expresión aceptada "invade", al sistema nervioso. Luego reaparece en el punto de inoculación, pero entonces no sólo allí, sino también en los troncos nerviosos periféricos. Esto no da ninguna razón para presumir que el virus tenga ninguna afinidad especial por los núcleos de las glándulas salivales. El único hecho en favor de este punto de vista es la presencia constante de virus en la saliva, en la rabia de la calle; sin embargo no debe olvidarse que éste es casi, el más corto de los pasajes a lo largo de los troncos nerviosos de una glándula de secreción externa: en segundo lugar, las glándulas salivales producen una cantidad muy grande de secreción en las 24 horas, eliminando al mismo tiempo el virus de sus inmediaciones. Esta última circunstancia es de una gran importancia práctica, por lo que ha sido objeto de especial atención. Menos importancia se les ha dado a otras glándulas. A este respecto son muy pocas las informaciones que hemos aislado, entre ellas, sólo algunas referencias individuales de observadores, que de vez en cuando han encontrado el virus en el páncreas y en la glándula lacrimal (Bombici, Cherevkov y otros). Puntoni lo encontró una vez en el jugo gástrico.

Actualmente creo que la presencia del virus en otras glándulas de secreción externa debe ser tan constante como en las glándulas salivales. En particular en el caso de las glándulas lacrimales que tienen un trayecto nervioso tan corto hacia el cerebro. Con este fin encomendé al Dr. A. M. Cheshkov [5] una serie de investigaciones, cuyos resultados pueden resumirse como sigue:

[5] A. M. Cheshkov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* vol. 78, Nos. 1, 2, 1931.

1) Determinación del contenido de virus de la calle en las glándulas lacrimales de los perros.

2) Determinación del contenido de virus fijo en las glándulas lacrimales de los conejos.

3) Estudio de las glándulas lacrimales en el ser humano.

Para la primera serie de experimentos, se extrajeron en condiciones de asepsia, las glándulas lacrimales de un perro que estaba muriendo o que acababa de morir de rabia de la calle. Se preparó una emulsión con esta glándula y se la inoculó a otro perro por vía subaracnoidea. Cuando el perro enfermó y murió, se extrajeron sus glándulas en la misma forma, repitiéndose el experimento con otro animal. Además se realizó el estudio microscópico del cerebro de estos perros después de su muerte, practicándose los correspondientes exámenes biológicos en conejos.

De diez perros experimentados en esta forma, nueve murieron de rabia de la calle. Es decir, en el noventa por ciento de los casos se encontró virus de la calle en la glándula lacrimal de los perros muertos.

De diez conejos inoculados con virus fijo, cuatro presentaron dicho virus en la glándula lacrimal, fenómeno que se verificó mediante pruebas biológicas consistentes en dos reinoculaciones. Se observó un detalle curioso: en la reinoculación, el período de inoculación en dos casos, se prolongó de 4 a 6 días más que lo corriente, en uno de los casos llegó a 7 y en otro a 8 días. En la segunda reinoculación, disminuyó nuevamente en todos los conejos, produciéndose la enfermedad, como de costumbre, al cuarto día. Así vemos que el virus fijo, después de permanecer por algún tiempo en la glándula lacrimal del conejo, comienza a cambiar sus propiedades biológicas.

En el material humano, tomado de personas que habían muerto de hidrofobia, se realizaron las pruebas correspondientes por tres veces, obteniendo en todas ellas resultados positivos.

Nos creemos justificados al deducir de estos experimentos, que la presencia del virus rábico en las glándulas lacrimales de los animales no es excepcional. Especialmente importante es descubrir aquí el virus fijo (en 4 de 10 animales), ya que *habitualmente se considera que el virus fijo no aparece en la glándula salival del conejo.*

Estos datos nos permiten formar nuestra opinión de que también en el caso de las glándulas salivales, la razón de la penetración del virus de la calle no se debe a que es atraído en cierta forma por los centros nerviosos de estos órganos. No es una cuestión de centros separados sino del conjunto de la masa cerebral, hacia la cual puede ser llevado el virus en forma pasiva, por ejemplo: mediante la corriente del líquido cefalorraquídeo. Su multiplicación, lo hace pasar secundariamente de aquí a otras distintas regiones nerviosas.

Ya hemos descrito más arriba los resultados de los experimentos de Weed, donde describe el impedimento que existe, en la comunicación de los conductos del espacio subaracnoideo con el interior del cerebro. En nuestros experimentos con perros vivos, observamos que la tinta penetra a lo largo de estos conductos, sólo en condiciones de aumento considerable de la presión intracraneal, por ejemplo: durante las convulsiones. De aquí que la corriente de líquido en el espacio subaracnoideo tiene lugar normalmente en dirección de los espacios submembranosos. Los espacios adventicios de los vasos cerebrales son los únicos, que en forma más o menos definida, tienen una estructura capaz de servir a este fin. Son indudablemente accesibles al líquido cefalorraquídeo, y una gran parte de ellos se abren precisamente en la base del cerebro.

Resumiendo los resultados de nuestro trabajo, debe considerarse que el material aportado confirma el papel que asignamos al espacio subaracnoideo en el proceso de secreción del líquido en el cerebro y en la médula espinal. Sin embargo, no negaríamos que, bajo ciertas condiciones, el líquido cefalorraquídeo puede también entrar en el cerebro a través de los espacios adventicios de los vasos sanguíneos, ni que ambos procesos tengan lugar simultáneamente. Hemos visto por ejemplo, que esto es lo que ocurre durante el ataque epiléptico. Es posible también que esto ocurra en otros estados fisiológicos, como puede comprobarse en la experimentación con virus rábico (virus fijo). Ya se señaló más arriba que las membranas medulares dañadas eran un obstáculo a la penetración del virus en el cerebro y más adelante veremos que las vainas de los nervios son también una valla infranqueable. Por consiguiente, el virus que se encuentra en los espacios subaracnoideos, *encuentra alguna vía de acceso al cerebro, dis-*

tinta de la superficie del propio cerebro o de la superficie de los troncos nerviosos. El único caso en que los perros, a veces (rara vez) no caen enfermos es cuando el virus llega en cantidades muy pequeñas al espacio subaracnoideo; y en tal caso, aquél es eliminado de éste, antes de que tenga tiempo de penetrar en el cerebro. Sin embargo, en una inmensa mayoría de los casos la enfermedad se desarrolla. En consecuencia la cuestión no es si el líquido cefalorraquídeo penetra desde los espacios subaracnoideos al cerebro, sino cuáles son los impedimentos que se oponen a tal penetración. Estas trabas pueden originarse en una corriente inversa del líquido en los espacios adventicios. Es lógico pensar que no sólo condiciones excepcionales, tales como el ataque epiléptico, sino también otras más simples, como el trabajo muscular intenso o la alteración en profundidad del ritmo respiratorio, son capaces de alterar temporariamente la velocidad, y a veces también la dirección de la corriente del líquido cerebroespinal, dentro de los espacios adventicios.

CAPITULO XI

ACERCA DE LA PENETRACION DE DISTINTAS SUSTANCIAS EN EL TRONCO NERVIOSO Y DE SU CIRCULACION A LO LARGO DEL MISMO

El estudio de la circulación del líquido cefalorraquídeo, no se puede restringir a los límites topográficos de la médula y sus espacios submembranosos. Tal actitud sería evidentemente inadecuada, aunque más no sea porque no hay límites reales ni de la médula ni de sus membranas. Los troncos nerviosos traspasan la región de cada segmento y las membranas salen con ellos. Así los espacios que quedan entre los troncos nerviosos, están conectados con todas las partes de los espacios submembranosos.

Ya se dijo más arriba que ni los trabajos antiguos ni los modernos permiten asignar a los espacios perinerviosos el papel de conductos de salida del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo en los experimentos en que se perturban las relaciones normales, por ejemplo: en los casos de presión intracraneal elevada, que se mantiene largo tiempo, los espacios nerviosos asumen este papel. La conclusión a que se debe llegar, de acuerdo con esto, sería la de que *disminuyendo la presión temporaria o permanentemente, tendríamos los resultados opuestos;* el líquido contenido en los espacios perinerviosos, pasaría entonces hacia la región medular.

La existencia de tales conductos, representaría una amenaza constante para la composición del líquido cefalorraquídeo, la que se mantiene por distintos mecanismos incluso el de la barrera membranosa. Las sustancias que no pueden pasar esta barrera y que se encuentran en la sangre, podrían alcanzar así la médula mediante un rodeo, que sería el de los espacios perinerviosos.

La estructura segmentaria del sistema nervioso central, y el número de troncos nerviosos, proveen las precondiciones del caso, para variaciones considerables en la composición del líquido cerebroespinal. Sin embargo, como sabemos, tales variaciones no se producen. Es ésta una contradicción que no puede ser dejada sin el examen correspondiente.

El problema en sí se divide en dos partes.

La primera es la de aclarar si la linfa dentro de los espacios perinerviosos, puede moverse realmente en dirección de los centros y cuáles son las fuerzas que rigen este proceso.

La segunda es establecer por qué los cuerpos extraños que se encuentran en la sangre, no penetran en el líquido cefalorraquídeo con la linfa de los troncos nerviosos.

Estos dos problemas están tan íntimamente conectados el uno con el otro, que hay que tratarlos simultáneamente.

Cierto número de pruebas nos condujo a la conclusión de que el proceso de formación de la linfa nerviosa, lleva los mismos signos característicos que los del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, es sumamente difícil determinar la composición de la linfa nerviosa valiéndose de los análisis químicos directos; las tentativas de recolectarlo sin ejercer violencia han llevado al fracaso, ya que todo medio artificial ha dado un producto espúrio. Queda entonces sólo el camino indirecto.

Lo primero que atrajo la atención aquí, es que todas las observaciones clínicas conocidas testimonian la excepcional estabilidad morfológica y funcional de los troncos nerviosos, en los casos de procesos inflamatorios y aún necróticos de las regiones vecinas. A menudo se pueden ver troncos nerviosos que, aunque están rodeados durante un largo trecho de su curso por pus o por tejido muerto y desintegrado, conservan sin embargo no sólo su apariencia externa sino también sus funciones completas.

Hacia el fin del siglo pasado se despertó un gran interés por la cuestión de la distribución de los virus vivos y de las toxinas y de su forma de penetración en los troncos nerviosos. A este respecto debemos mencionar los trabajos de Guillan, Homen y Laitinen, Orr y Rows y otros. Entre los trabajos de los científicos rusos está el de Rakhmanov que estudió la penetración en los nervios de varios venenos químicos y microbianos, así como el de ciertas tinturas. Todos los autores mencionan cambios locales

que se producen en la vecindad del nervio traumatizado, así como fenómenos progresivos y degenerativos que se dirigen hacia arriba hasta el punto de entrada de la raíz nerviosa en la médula espinal. Se encontró también que los fenómenos inflamatorios se formaban alrededor de los vasos endoneurales.

Se ha mencionado frecuentemente el hecho de que una vaina nerviosa intacta representa un obstáculo para la penetración de muchas sustancias dentro del tronco nervioso sano. Estos obstáculos sin embargo, no son tan absolutos ya que sabemos que la aplicación de cloroformo o soluciones de cocaína, por ejemplo a la superficie de los nervios, produce pérdida de la excitabilidad e interrupción completa de la conductividad, sin alteración alguna de las vainas.

En los experimentos realizados en mi laboratorio con P. N. Ulyanov [1], hemos comprobado que la integridad de las vainas nerviosas son un impedimento, no sólo a la entrada sino también a la salida de distintas sustancias.

En estos experimentos se exponía la rama principal del ciático —n. tibial— mediante una incisión practicada en la cara posterior de la rodilla de un perro anestesiado. Luego se introducía lentamente de 1 a 2 c.c. de una solución de yoduro de potasio al 2 por ciento, para lo que se usaba una aguja de inyección muy fina. Acto seguido aparecía hinchazón local que iba desapareciendo gradualmente por difusión de la solución debajo de la vaina. Después de esto se exponía al ciático mediante una incisión en la región de la cadera; entonces se levantaba muy cuidadosamente el nervio, procurando no dañar ni las pequeñas ramas nerviosas ni los tejidos adyacentes, colocándose debajo del mismo un pequeño vidrio de reloj. A la parte del nervio que quedaba sobre el vidrio, se la cubría con un trozo de algodón embebido en solución fisiológica tibia. En las horas siguientes se retiraba el algodón cada hora para comprobar su contenido en iodo, encontrándoselo siempre negativo. En aquellos casos en que se hacía un corte en la parte del nervio que estaba sobre el vidrio y se distendía un poco el manojo de nervios, el iodo aparecía rápidamente en el algodón colocado arriba del nervio. Esto revela que ciertas sustancias introducidas en el tronco nervioso pueden ser retenidas por largo

1 P. N. Ulyanov. *Zeitschr. f. d. ges. exp.* Med. Vol. 64, Nos. 5, 6, 1929.

tiempo dentro de sus vainas, a lo largo de las cuales pueden circular. No hay dudas de que esta circulación puede ser intensificada por la presión producida por la inyección, ya que el experimento demuestra que dicha corriente puede ser impulsada en ambas direcciones. La diferencia en velocidad en un sentido o en otro, a partir del sitio de la inyección, depende del sentido que se le ha dado a ésta, es decir que, prácticamente del sentido en que se ha clavado la punta de la aguja. Si la inyección de ioduro de potasio se hace muy lentamente y cerca del nacimiento del nervio ciático, entonces es posible encontrar algunas veces, el iodo en el líquido cefalorraquídeo. El Dr. Ulyanov realizó muchos experimentos de este tipo con distintos troncos nerviosos del sistema vascular; para ello insertaba finas agujas dentro de la vaina de los paquetes vasculares situados cerca de la columna vertebral, inyectando luego a presión sostenida. Después de cierto tiempo, la sustancia introducida (colorantes, yoduro de potasio), aparecía en el líquido cefalorraquídeo y aun dentro de la médula a lo largo de los vasos de la misma. Para obtener este resultado, fué necesario usar cantidades más bien grandes de sustancia (más de 10 c.c. en algunos perros), debido a que la vaina de los vasos tienen una estructura muy tenue. A medida que se inyecta, el líquido corre fácilmente a lo largo de los troncos principales y de sus ramas, penetrando a lo largo de éstas en el interior de los órganos correspondientes, incluso dentro del sistema nervioso central.

Así, la penetración en la médula de las sustancias introducidas en los espacios perinerviosos o en las vainas de los vasos, no encuentra ningún obstáculo especial. Este fenómeno no se produce sólo con las sustancias que tienen una afinidad especial o "tropismo" por el sistema nervioso, sino que puede ser observado con muchas otras sustancias. *Las condiciones básicas del proceso que consideramos son, entonces, de carácter general.* Sin embargo, y por mucho que se haya exagerado en nuestros experimentos, sólo podrá ser objetado el aspecto cualitativo del problema.

Mucho más complicado es el mecanismo de penetración de las sustancias extrañas en los nervios.

A pesar de lo mucho que se ha trabajado en este problema, su solución está todavía muy lejos de haberse aclarado. Generalmente se lo encara desde el punto de vista del tropismo, es decir, de la especificidad; y por supuesto, siempre es difícil analizar pro-

blemas a los que se les asigna regularidades de un orden especial, por lo que en lo general todas las experiencias al respecto se limitan tan sólo a la consignación del fenómeno. Sabemos, por ejemplo, que la toxina tetánica se mueve a lo largo de los troncos nerviosos, pero *no sabemos en qué forma penetra ni qué fuerzas determinan su progreso en ellos.* Estudiando la literatura relacionada con este asunto, es fácil notar que la primera cuestión ha sido solucionada con la palabra "afinidad", en tanto que *la segunda ha quedado sin contestación.* Hasta el momento actual, la tarea de los investigadores ha sido la de dilucidar el aspecto morfológico del problema, a saber: descubrir si los espacios peri y endoneurales sirven de canales para la circulación de virus y toxinas, y si los cilindroejes de los nervios también tienen algún papel en el proceso. Ambos puntos de vista tienen sus sostenedores, y es muy probable que ambos sean exactos. Los experimentos relacionados con esto comenzaron con el virus de la rabia (Pasteur, Roux, Chamberlain, Babes, Centanni), pero la parte más importante se realizó con la toxina tetánica (Gumprecht, Marie y Morax, Meyer y Ramson, Tizzoni y Catanni, Wassermann y Takaki, Brunner y Bruschetini, Aschof y Robertson y recientemente Gottlieb y Freund, Teale y Embleton, etc.).

El aspecto dinámico del fenómeno y su mecanismo, apenas si ha sido aludido en las experiencias mencionadas.

Desde el comienzo de nuestro trabajo, establecimos tres tareas:

1. Aclarar si es indispensable la existencia de una afinidad química o biológica (tropismo), como condición indispensable para la penetración de una sustancia determinada, dentro del tronco nervioso, o bien si esto es posible también para cualquier sustancia indiferente.

2. Determinar el sitio exacto del nervio en que se produce tal penetración.

3. Determinar las fuerzas que rigen el progreso de tales sustancias, una vez ingresadas dentro del tronco nervioso.

La solución de estos problemas se encontrará en los experimentos que realizamos en colaboración con P. N. Ulyanov [2].

A un perro anestesiado le inyectábamos simultáneamente en

[2] P. N. Ulyanov, *Zeitschr. f. d. ges. exp.* Med. vol. 64, Nos. 5, 6, 1929.

ambos tríceps surales una misma cantidad de una solución (y en parte suspensión) de carmín. Para asegurarnos que la inyección se realizaba en el mismo sitio en ambos músculos y de que la cantidad de colorante que se inyectaba era la misma, lo hacíamos a cielo abierto, mediante un corte en la piel, que se suturaba inmediatamente después de terminada la inyección. A continuación, hacíamos trabajar al músculo de un lado durante algunas horas, lo que conseguíamos mediante la excitación del mismo por una corriente de inducción. Entre tanto, el músculo del lado opuesto se mantenía en reposo. Durante toda la experiencia, el animal permanecía anestesiado, luego se lo sacrificaba con cloroformo y se hacía la autopsia.

Así se encontró que en el lado que se había dejado en reposo, el colorante apenas si se había movido del sitio de la inyección, tiñendo los tejidos circundantes. A nivel del hueco poplíteo, el tejido celular y las paredes vasculares, apenas si tenían rastros de colorante, en tanto que los troncos nerviosos permanecían completamente decolorados. En el lado en que el músculo había sido sometido a trabajo, los nervios se presentaban coloreados en una mayor distancia, que en algunos casos llegaba hasta la mitad del fémur y aún más arriba. En un caso observamos que no sólo se presentaba todo el ciático coloreado, sino que el colorante llegaba también hasta las raíces correspondientes. También se encontró el colorante en las regiones adyacentes de las membranas medulares. Posteriormente observamos esto mismo con otras sustancias. Omitimos la enumeración de los resultados de estas pruebas porque son iguales que los anteriores y no aportan nada esencial.

En esta forma encontramos que, creando condiciones especiales, muchas sustancias pueden penetrar en el interior de los nervios, partiendo de los tejidos circunvecinos. En nuestras experiencias, alterábamos los procesos osmóticos de los tejidos introduciendo en ellos soluciones y suspensiones de cuerpos extraños. Además, se provocaba un trauma común en la región, es decir, que el proceso se desarrollaba en un medio artificial. Sin embargo, hay una razón que nos permite no sólo discutir los resultados obtenidos, sino también colocarlos al lado de los anteriormente conocidos.

En efecto, en nuestros experimentos con toxina tetánica, que constituyeron la base material de nuestras conclusiones, en el pro-

blema que discutimos, *privaron exactamente las mismas condiciones ya conocidas*: El experimento comenzaba con la inyección de toxina en tejido sano. Las soluciones de toxina corrientemente empleadas, eran probadamente correctas, y se agregaba, a su efecto específico, el trauma de la región experimentada, producido mediante la introducción de mezclas de sustancias completamente extrañas al organismo. Las consecuencias inespecíficas de carácter fisicoquímico, se desarrollan inmediatamente después de la inyección, en tanto que los resultados específicos se hacen esperar por muchas horas y aun días. En consecuencia, las condiciones en que se estudiaba el tétanos de laboratorio, eran artificiales y su artificialidad revestía las mismas características en nuestros experimentos.

Así decidimos el primer problema que nos habíamos planteado. El segundo, o sea el lugar en el cual el proceso de penetración en el nervio se realiza más fácilmente, lo resolvimos con los siguientes experimentos. Con el objeto de que la sustancia introducida apareciera en los espacios perinerviosos, nos pareció más apropiado introducirla en el tejido nervioso. Con este método, es claro que la sustancia se inyecta en las ramificaciones terminales, quizá en las terminaciones mismas de los nervios. Los cilindroejes se van denudando paulatinamente de su vaina, entran en íntimo contacto con los tejidos y juntamente con éstos, quedan sometidos a la acción de las distintas noxas. Con respecto a los músculos, por ejemplo, se sabe que hay un pasaje directo de la vaina de los nervios motores al sarcolema de la célula.

El tercer problema fué resuelto del modo siguiente: La introducción de sustancias extrañas dentro de los tejidos determina procesos osmóticos, por los que algunas sustancias entran en la célula, en tanto que otras la abandonan. La presión que se desarrolla en este proceso puede ser el estímulo primario que determine el movimiento de la sustancia a lo largo del nervio. La contracción muscular es un factor adicional, ya que el trabajo muscular es uno de los principales factores en la circulación de la linfa, no sólo en los músculos propiamente dichos, sino también en las distintas partes del organismo, incluído el tejido celular subcutáneo.

Los resultados presentados más arriba, nos permiten agregar aquí algo acerca de la circulación de la linfa en los espacios peri-

nerviosos. Los experimentos al respecto fueron realizados por mi colaborador A. S. Vishnevsky [3].

Tomando dos perros de peso y talla semejantes, se les denudan los nervios ciáticos y luego se inyecta en ellos una gota de azul de metileno. Se debe usar una cantidad mínima de colorante, porque el aumento de la presión en el lugar de la inyección, hace que la sustancia se expanda hacia ambos lados hasta que la presión se iguala, sin contar con que la solución puede refluir en el punto de inyección coloreando la región, lo que dificulta la lectura del resultado. Después de suturar la herida, uno de los perros se coloca en una cámara tan baja que lo obliga a permanecer acostado, en tanto que el otro es atado a un pequeño carro cargado de piedras, al que tiene que arrastrar durante algunas horas en forma periódica. Luego se sacrifican ambos animales por exanguinación.

Como resultado observamos que el colorante se había movido en dirección centrípeta más rápidamente en el perro que había arrastrado el carro. El resultado del experimento era tanto más visible *cuanto más cerca del músculo se había realizado la inyección*. De esto se desprende que el trabajo muscular no sólo facilita la entrada de las distintas sustancias en los espacios nerviosos, sino también que es la fuerza la que determina su tránsito a lo largo de la misma.

Ya se sabe que no existen vasos linfáticos ni en el espacio perinervioso ni en el endoneural, sino que se encuentran sólo en el tejido celular epineural. Es posible que una parte de la linfa neural, llegue a los conductos linfáticos generales por medio de ellos. Los espacios intraneurales, no están morfológicamente definidos, consistiendo en comunicaciones continuas a lo largo de todo el trayecto hacia el sistema nervioso central y sus espacios submembranosos. Aumentando la presión al comienzo del conducto, es decir en el músculo, obtenemos un movimiento acelerado de la linfa dentro del nervio. Es de pensar también que si conseguimos bajar la presión en el otro extremo del conducto, se obtendrá el mismo resultado, hecho que fué confirmado en las experiencias posteriores de A. S. Vishnevsky [4].

3. A. S. Vishnevsky. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 28, Nº 2, 1928. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 61, Nos. 1, 2, 1928.

4. A. S. Vishnevsky. *Ibid.*

Como en el caso anterior se tomaban dos perros del mismo peso y talla, a los que se les investigaba el nervio ciático en la región pelviana, inyectándose en ellos una gota de azul de metileno. Después de inyectar el colorante, se suturaba la herida y se procedía a extraer en uno de los perros, el máximo posible de líquido cefalorraquídeo, dejando al otro de testigo. Después de algunas horas, se sacrificaba a los animales por sangrado. Se reabría la herida exponiéndose nuevamente el nervio, y se procedía a la medida de la extensión teñida a partir del sitio inyectado.

Así se encontró que durante el mismo período, el nervio más teñido pertenecía al perro en el cual se había extraído el líquido cerebroespinal. Para obtener un resultado realmente claro es necesario buscar, para la inyección, el sitio *más cercano posible a la médula.*

En otra serie de experiencias de Vishnevsky, inyectamos perros, con una cantidad mayor de colorante, pero esta vez no en los nervios sino en los músculos largos espinales al lado mismo de la columna; en seguida se procedía a la extracción del líquido cefalorraquídeo. Después de unas horas se sacrificaba a los animales y se les hacía la autopsia. También aquí pudimos comprobar la coloración de las raíces nerviosas y aun las de las partes adyacentes de la médula espinal. Debemos decir sin embargo, que esta vez el colorante no estaba uniformemente distribuído, tiñéndose sólo aquella parte de la médula que yace debajo del sitio de entrada de la raíz nerviosa. Las regiones circunvecinas permanecen blancas.

Desde que comenzáramos nuestros experimentos hasta la fecha, estos trabajos han sido repetidos en muchas partes, con resultados, en lo general coincidentes con los nuestros. Horsber y Whitman, inyectando toxinas y colorantes en los nervios, han comprobado tiempos muy cortos de circulación. Kenji Fujibayashi, ve en estos conductos las vías más cortas y pasaje más accesible hacia el cerebro. Kiroshi Ogata, describe las características químicas de las sustancias que penetran más fácilmente en esta dirección, valiéndose de los espacios neurales.

Así, las distintas sustancias que son inyectadas o llegan independientemente, encuentran el nervio y luego se incorporan al flujo constante de su linfa. Los espacios nerviosos no tienen válvulas que regulen la corriente del líquido que contienen, por lo

que el tránsito del mismo puede realizarse en ambas direcciones. Si la presión subaracnoidea es superior a la que existe en el nervio más allá del saco membranoso, la circulación será centrípeta. En este caso, los líquidos neurales pueden entrar en la región medular, debajo de todas sus membranas, es decir, hacer su aparición tanto dentro de los troncos medulares, como por fuera en los espacios subdurales y subaracnoideos. Por lo general el movimiento centrípeto es aparentemente más constante que el centrífugo, por lo menos en la mayoría de los nervios espinales. Según lo hemos visto, este movimiento puede ser acelerado por distintas causas naturales o por medidas artificiales.

En nuestros experimentos, dicho movimiento a lo largo del nervio ha sido comprobado para una serie de sustancias. En cuanto a las sustancias que poseen afinidad biológica o química por el tejido nervioso, pueden también circular en sentido contrario. Por lo que podemos decir que en este proceso se debe distinguir estrictamente entre dos mecanismos: activo y pasivo. El movimiento de las toxinas y de otras sustancias ocurre como resultado de su afinidad por el tejido nervioso; es un movimiento activo y debe ser relacionado inevitablemente con la estructura nerviosa propiamente dicha. El movimiento a lo largo de los espacios nerviosos es siempre pasivo. Una vez que las sustancias extrañas, tanto específicas como indiferentes, han penetrado en el espacio neural, son impulsadas hacia adelante por el propio movimiento de la linfa nerviosa. Entonces *las sustancias específicas tienen una doble vía para su distribución.*

A medida que estas conclusiones fueron apareciendo, dieron lugar a muchas otras.

1. Ya hemos visto que la linfa de los troncos nerviosos puede pasar a la región del sistema nervioso central. Por consiguiente, cuando se enumeran las distintas fuentes de formación del líquido cefalorraquídeo, tanto dentro como fuera de la sustancia medular, se debe incluir la linfa de los troncos nerviosos.

2. Es evidente que el líquido neural, no es una linfa ordinaria; aunque, por otra parte, las sustancias que circulan en los conductos linfáticos generales, pueden penetrar en el sistema nervioso central. Todavía no es posible decir qué cantidad de linfa nerviosa alcanza la médula ni qué cantidad abandona el nervio en el trayecto. Si la linfa neural no difiere de la linfa ordinaria y dada

la cantidad de segmentos nerviosos que abordan la médula, existiría la posibilidad de un cambio continuo o periódico en la composición del líquido cefalorraquídeo, lo que en realidad no existe. Esto implica una especial permeabilidad de los vasos y membranas de la región de los troncos nerviosos en la periferia, en otras palabras, la existencia de *una barrera nerviosa periférica separada*, estrechamente ligada en sus propiedades a la barrera central.

3. Ante cambios groseros de las condiciones fisiológicas, por ejemplo, la introducción directa de sustancias extrañas en el cuerpo muscular, se destruye la eficacia de la barrera nerviosa periférica. Esto no ocurre tanto a lo largo del tronco nervioso, como en la región de su ramificación o en los puntos terminales, lo que proporciona la explicación de algunos hechos bien conocidos, tanto en el laboratorio como en la clínica. Así, por ejemplo, sabemos que la inyección intramuscular de sueros específicos excede con mucho el efecto de la inyección subcutánea, diferencia que es tan grande que no es posible atribuírsela sólo a la rapidez de absorción. De acuerdo con esto es natural que muchos neurólogos prefieran todavía la aplicación cutánea del mercurio para el tratamiento de las afecciones específicas, y que otros sifilólogos apliquen las inyecciones de mercurio y salvarsan por vía intramuscular. Finalmente, el mecanismo de la anestesia llamada paravertebral, en la que la sustancia anestesiante es introducida en los músculos situados directamente al lado de los procesos transversos de las vértebras, puede quizá ser explicado por este mismo mecanismo.

4. La última conclusión se refiere a la fatiga. En condiciones normales de trabajo muscular, la circulación en los músculos se adapta a la nueva situación, por lo que no se acumulan, en éstos, los productos de la combustión. Sin embargo, cuando el trabajo es excesivo o muy prolongado, aparecen una serie de trastornos incluidos en el término general de fatiga. Este término incluye no sólo fenómenos musculares sino también cambios en el sistema nervioso. La estimación de la génesis de estos fenómenos, quizá deba ser atribuída al mecanismo que ha sido sujeto de estudio en este capítulo.

Falta todavía describir otro grupo de hechos comprobados posteriormente y que se refieren a los cilindroejes. ¿Tienen algún

papel en los procesos que estamos investigando, o bien éstos tienen lugar sólo en los espacios endo y perineurales?

La solución positiva de este problema se basa en datos indirectos, en especial el hecho de que la toxina tetánica entra en combinación química con el tejido nervioso. Esto ha sido confirmado, también en parte, por observaciones histopatológicas (la literatura relacionada, ha sido mencionada más arriba). No existen fenómenos que permitan la apreciación directa del proceso y no hay dudas de que es muy difícil o aun imposible la realización de un experimento directo en estos casos. De aquí que cualquier forma experimental de trabajo que pueda darnos algo, merece aquí una atención especial.

En la organización de este trabajo, se deben tener en cuenta dos factores. En primer lugar las sustancias experimentadas deben penetrar de la periferia a la médula realmente a lo largo de los troncos nerviosos y no por medio de la sangre.

En segundo lugar, la presencia de dicha sustancia en la médula no debe dar lugar a dudas.

El virus de la rabia reúne las condiciones de la "sustancia" mencionada. En condiciones naturales este virus, como se sabe, pasa a la médula por medio de los nervios. El mecanismo de su movimiento no es claro aún, como lo ha destacado un especialista en rabia tan notable como Kraus. El virus circula tanto en dirección centrífuga como centrípeta (E. Roux y otros y más recientemente Nicolau). Es posible que los virus vivos se extiendan activamente o "invadan" la totalidad del sistema nervioso central y periférico. Esto, sin embargo, no interfiere con nuestro experimento ya que el movimiento en dirección de la médula es el que interesa para que se produzca la enfermedad. En la circulación del virus, tanto el factor activo como el pasivo pueden tener su parte, y sólo este último puede ser registrado con nuestra técnica.

Estos experimentos realizados por mis colaboradores W. H. Gantt y A. V. Ponomarev [5], se efectuaron en perros y se usó virus fijo.

El virus fijo usado era una emulsión al 10 por ciento, que había sido liberada de partículas por distintos métodos, lo que la

5 W. H. Gantt y A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 29, Nº 3, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 66, Nos. 5, 6, 1929.

había dejado con un aspecto opalescente. Esta emulsión se inyectaba en perros por vía intramuscular, en distintos lugares con el objeto de que el virus pudiera ponerse en contacto con la mayor cantidad posible de elementos nerviosos. La cantidad inyectada era de 30 c.c. y se la distribuía en los músculos profundos de los canales vertebrales del tronco y en la nuca, en las inmediaciones de las vértebras. Como de costumbre los perros experimentados se elegían por parejas, sacándose a uno de ellos el líquido cefalorraquídeo, en tanto que el otro quedaba como testigo. La extracción de líquido al primer perro se repetía ese día y el siguiente.

Como resultado, se obtenía el desarrollo de rabia en la gran mayoría de los perros en los que se había sacado el líquido, al par que los perros testigo permanecían indemnes.

Como en este experimento no podíamos estar seguros de que el virus no hubiera llegado a la médula por medio de la sangre, realizamos otra serie en los que inyectábamos el virus fijo directamente en los nervios, después de lo cual se procedía a la extracción del líquido cerebroespinal.

Al comienzo se inyectaba el virus en el ciático, en una de las patas del perro, sin obtener el efecto anticipado. El animal se enfermaba. En los experimentos se usó toda clase de virus, en existencia en el Instituto de Medicina Experimental. Tuvimos un solo caso de enfermedad en más de quince animales. Más adelante decidimos inyectar en ambos nervios ciáticos y sacar también el líquido cefalorraquídeo, pero en estos casos tampoco enfermaron los perros. Aquí debemos considerar que el virus fijo, cuando es inyectado en el nervio a partir de los músculos, puede correr mayores distancias que cuando el mismo es introducido directamente en el tronco nervioso; podríamos decir que pierde su capacidad.

Intentamos la solución de este acertijo mediante los experimentos recientemente realizados por A. S. Vishnevsky y P. N. Ulyanov. El primero, inyectando una gota de colorante debajo de la vaina de los troncos nerviosos, en tanto que el segundo lo inyectaba en la masa muscular, y luego provocaba la contracción eléctrica rítmica del músculo durante varias horas. En estos últimos experimentos, el colorante se movía mucho más lejos a lo largo del nervio que en los de A. S. Vishnevsky, y en algunos casos hasta llegó a alcanzar la médula espinal. Por ese entonces nosotros ya habíamos realizado trabajos respecto al mecanismo de

desarrollo de las "úlceras tróficas", cuya descripción sigue más abajo. Con este objeto introducíamos sustancias irritantes diversas (pus, gas de mostaza, formalina, aceite de crotón, etc.), debajo de la vaina del nervio ciático sano de un perro. Otros nervios eran cortados transversalmente y luego se les inyectaba la sustancia irritante entre las fibras, en el corte del cabo central. *En los casos en que el irritante se aplicaba a la superficie del nervio seccionado, las perturbaciones "tróficas" se desarrollaban más rápidamente y eran más intensas.* Explicábamos esto, como debido a que aquí había tenido lugar un doble trauma y además a que se había abierto un paso más hacia la célula nerviosa, no sólo a través de los espacios nerviosos sino también a través de los cilindroejes, que son inaccesibles a la inyección directa.

Espontáneamente se presentó una oportunidad para comprobar esto, experimentando con virus fijo. Comenzamos inyectando el virus en la misma cantidad y en el mismo lugar del ciático que anteriormente. Se inyectaba uno solo de los nervios e inmediatamente se procedía a cortarlo con un cuchillo filoso exactamente en el medio de la hinchazón provocada por la inyección. Acto seguido se extraía el líquido cefalorraquídeo de una sola vez. *A pesar de que la mayor parte del virus inyectado refluía hacia la herida desde el nervio cortado, casi todos los perros enfermaban de rabia.* El porcentaje de perros que enfermaban con este procedimiento, igualaba casi al que se conseguía con la inyección del virus directamente en la médula. Parecería que cuando el tronco nervioso es seccionado después de la inyección, el virus perdiera considerablemente sus posibilidades de alcanzar la médula, especialmente a través de los espacios nerviosos. En primer lugar, la presión local, artificialmente elevada por la inyección, cae inmediatamente; en segundo lugar, casi todo lo que se inyecta debajo de las vainas nerviosas, refluye nuevamente. Con todo, los resultados fueron inversos. Resulta claro que los espacios nerviosos no tuvieron aquí ningún papel. *Las únicas estructuras que restan son los cilindroejes.*

PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA PATOGENESIS DE CIERTAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

LÁMINA 12. — Infiltrado inflamatorio de la vaina de una raíz nerviosa, después del trauma químico del nervio ciático.

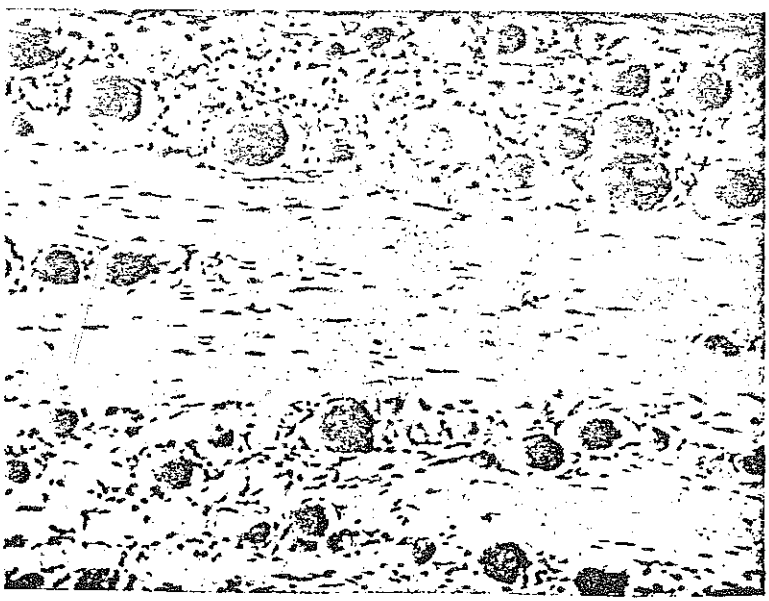

LÁMINA 13. — Alteraciones de las células nerviosas del ganglio paravertebral lumbar, después del trauma químico del nervio ciático.

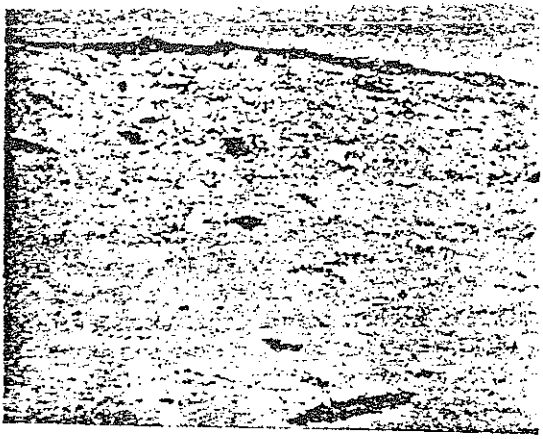

LÁMINA 14. — Infiltrados poliblásticos en la región cervical de la médula espinal, luego del trauma químico del nervio mediano.

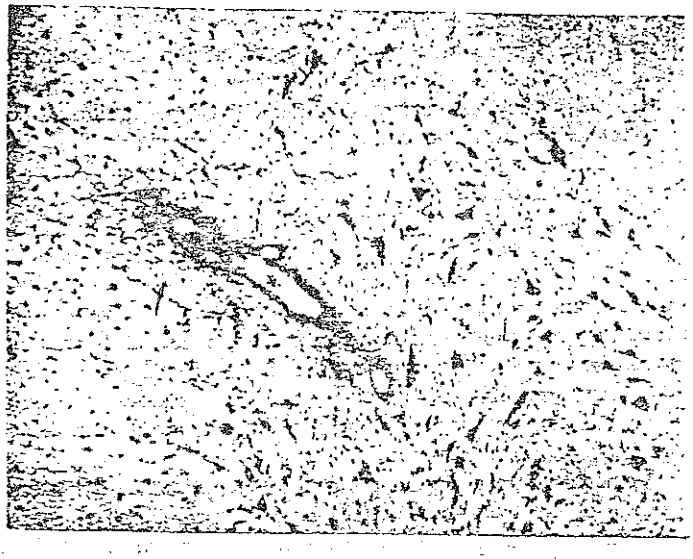

LÁMINA 15. — Foco inflamatorio en la región cervical de la médula espinal, luego del trauma químico del nervio ciático.

CAPITULO XII

PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA PATOGENESIS DE CIERTAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Los datos que obtuvimos en el curso del estudio de la circulación en la médula, sus espacios submembranosos y en los nervios espinales, dieron lugar a una nueva serie de hipótesis de trabajo, para investigar el papel del sistema nervioso en los procesos patológicos.

En primer lugar fué necesario continuar la observación acerca de la acción de las sustancias que llegan espontáneamente o que son introducidas artificialmente en el sistema nervioso central. Fijamos la atención especialmente en las llamadas sustancias específicas, es decir, virus, toxinas y sus anticuerpos. Habiendo establecido previamente el papel del líquido cefalorraquídeo en la patogenia de la rabia, no podíamos sino preguntarnos por qué no hay inmunización pasiva ni tratamiento específico para esta enfermedad. El problema no es nuevo, ya ha sido planteado repetidas veces, pero su solución ha sido buscada o en el "tubo de ensayo" o en relación con la circulación sanguínea.

Hacia el fin del siglo pasado, cierto número de investigadores observaron casi simultáneamente lo que más adelante sería parte de la llamada teoría de la "permeabilidad meníngea" (*perméabilité méningée*). Esta teoría tiene su base en el hecho de que el líquido cerebroespinal difiere más fuertemente, en su composición química de la sangre, que los transudados. Posteriormente se encontró que en los procesos agudos y también en la meningitis tuberculosa, la composición del líquido cefalorraquídeo estaba alterada (Widal, Sicard y Lesné). Widal y Sicard en 1897, también demostraron que muchas sustancias (azul de metileno, yo-

duro de potasio, etc.) inyectadas en la sangre de los animales, no podían pasar de allí al líquido cefalorraquídeo, siendo imposible encontrarlo en él. Si se introduce la toxina en la médula de un animal inmunizado, éste desarrolla tétanos, a pesar de toda la antitoxina que exista en la sangre. En esta forma se estableció por primera vez que la antitoxina tetánica que circula por la sangre no tiene acción alguna en la médula. Estas observaciones fueron aplicadas luego a la difteria. Ramson, Kafka, Karlson, Hektoen, Becht, Gröer, Gärtner, Redlich, Pötzl, Hess, Lemaire, Debré, Goldmann, Wittgenstein, Krebs y otros, han demostrado ya, mediante experimentos especiales que los anticuerpos específicos del suero, incluídas las antitoxinas, sólo penetran en el líquido cefalorraquídeo en cantidades mínimas. Poco a poco resultó evidente que otro gran número de sustancias, tanto coloidales como cristalinas, se encontraban impedidas de penetrar desde la sangre a la médula. Rápidamente los investigadores comenzaron a relacionar este fenómeno no sólo con la "permeabilidad meníngea", sino también con la permeabilidad de la pared de los vasos de la médula en general. Stern y Gautier, propusieron un nuevo nombre para este fenómeno: "barrera hematoencefálica". Investigaciones posteriores han señalado ya que no sólo los vasos de la médula y sus membranas poseen una permeabilidad selectiva especial, sino que en otros órganos, los vasos tampoco presentan particularidades selectivas para las distintas sustancias que circulan por la sangre. Widal y Sicard, deben ser recordados como los fundadores de esta teoría, aunque su significación en inmunología fué demostrada por primera vez en los experimentos arriba mencionados de Roux y Borrel. Actualmente existe una enorme literatura al respecto, tanto clínica como experimental, que podrá ser encontrada en el libro de Kafka *(Die Zerebrospinalflüssigkeit)*, y también en los libros de Gellhorn y Walter.

No me detendré más sobre esto, ya que lo único que nos interesa es el hecho, de antiguo conocido, de que *por regla general los anticuerpos de los sueros específicos, o no pasan de la sangre a la médula, o lo hacen sólo en muy pequeñas cantidades*, por ejemplo, cuando su concentración en la sangre alcanza concentraciones muy altas.

En las enfermedades llamadas específicas del sistema nervioso central, esta circunstancia ha dado lugar a repetidas tentativas

de inyectar el suero directamente en dicho sistema. Así por ejemplo, Roux y Borrel, propusieron en los casos de tétanos espontáneo, en el hombre, la introducción de antitoxina en los espacios subaracnoideos. Kocher, por su parte, recomendaba que se lo inyectara directamente en los ventrículos cerebrales. Sin embargo, rara vez estas medidas han probado su eficacia.

Los resultados son todavía inferiores cuando se aplica suero antirrábico en los casos de esta enfermedad. Nunca se ha observado que produzca un efecto específico *en los casos de infección intracerebral del animal*. Así, por ejemplo, Kraus y Marie, a pesar de haber trabajado muchos años, no pudieron notar efecto alguno. Lo mismo les pasó a Keller, Clairmont, Murillo, Miessner, Kapfberger y otros. Las referencias de resultados positivos son aisladas y no han sido confirmadas posteriormente. Ya en 1835, Tizzoni y Centanni, relataron algunas experiencias en que un suero antirrábico, preparado por ellos, tenía acción profiláctica, siempre que la infección hubiera tenido lugar por vía subcutánea.

En 1913, Pfeiler obtuvo resultados positivos mediante la introducción subdural de suero antirrábico en ovejas que habían sido infectadas *a través de la cámara anterior del ojo*. Fermi, también refirió resultados positivos con su suero, pero él inyectaba los animales sólo con su virus (*"virus Fermi"*) y por vía subcutánea. Kraus y Fukuhara, comprobaron estos experimentos con el mismo virus y bajo las mismas condiciones llegando a resultados negativos. Para resumir, diremos que la cuestión del valor profiláctico y preventivo del suero antirrábico, en todas las formas de infección, se ha resuelto por la negativa. En el libro *Lyssa bei Mensch und Tier*, reunión del trabajo de tres grandes especialistas, Kraus, Gerlach y Schweinburg, este aspecto de la cuestión está expresado en forma categórica.

Vemos así que el efecto positivo de la aplicación del suero antirrábico es, de todos modos, una rara excepción. Por el contrario, son numerosas las pruebas de que dicho suero tiene propiedades específicas sólo "in vitro", es decir, mediante una mezcla directa con virus.

Este era el punto en que estaba el problema cuando empezamos a trabajar en él.

Las contradicciones entre los experimentos realizados in vitro o in vivo, no las podríamos explicar como debidas al bajo poder

rabicida del suero. Algunos investigadores (Tizzoni y Centanni) usaron suero cuyo poder rabicida, in vitro, era de 1:25.000. La fracción de gramo de semejante suero hubiera sido suficiente para neutralizar el virus existente en un cerebro humano completo. Esto nos hizo pensar que en todos los casos de introducción del suero in vivo, la sustancia rabicida no llegaba a encontrarse con el virus. Si el suero es introducido en la sangre, se encuentra interferido por la "barrera". Si la inyección se hace en el espacio subaracnoideo, el suero llega a un lugar desde el cual el acceso a la médula está impedido y desde el cual es fácilmente eliminable.

Este asunto sólo puede ser dilucidado, si se realizan experimentos que tengan en cuenta las condiciones arriba mencionadas.

Atentos a esto, decidimos utilizar ciertos datos provistos por las observaciones realizadas en el estudio de la circulación, descritos más arriba, es decir, decidimos estudiar el problema, *no sólo desde el punto de vista de las reacciones específicas de la rabia solamente, sino también con el propósito de determinar las condiciones generales necesarias para la aparición de distintas sustancias en la médula y en sus espacios submembranosos.*

Esto hizo posible aplicar a otros procesos los datos obtenidos del estudio de uno de ellos. Naturalmente que esto aumentó el volumen de trabajo; y de paso nos permitió observar un cierto número de fenómenos, que no tenían relación directa con el problema original.

RABIA

Usamos como punto de partida los datos obtenidos en el estudio de la acción de los productos de desintegración del tejido nervioso. Ya hemos visto que su acción se ve considerablemente intensificada cuando se extrae una cantidad considerable de líquido cefalorraquídeo, antes de la inyección subaracnoidea. Al efecto, A. V. Ponomarev y A. M. Cheshkov, realizaron una nueva serie de experimentos [1].

Se usaron dieciséis animales a los que se infectó por vía subaracnoidea o subdural. El suero también se introducía por vía subaracnoidea, en algunos casos antes de la infección y en otros

1. A. V. Ponomarev y A. M. Cheshkov. *Comptes rend. de la Société de Biologie*, S. du 2 Juillet, 1927, Vol. 97, pág. 376.

después, con un intervalo de 6 a 20 horas antes o después, según el caso. El material inyectado procedía del depósito de virus fijo de Leningrado, el que se preparaba en diluciones al 1/100 o al 1/500 (emulsión sin filtrar), de la que se daba de 0,4 a 0,5 c. c. Antes de procederse a la inyección se extraía el máximo posible de líquido cerebroespinal de los perros y en algunos casos se hacía una segunda inyección de 3 a 5 c. c. de suero. Se acompañó cada caso de su correspondiente testigo.

Casi todos los perros tratados permanecían sanos. Uno sólo enfermó y en él el período de incubación se prolongó por doce días. Todos los animales testigo, infectados simultáneamente con la misma dosis de virus, enfermaron y murieron dentro del período habitual.

Estos datos dan pie para pensar que con la introducción por vía subaracnoidea *tanto el virus como el suero llegan a la médula por la misma vía.* Por lo que, al establecer las condiciones favorables para la penetración desde el espacio subaracnoideo hacia la médula, el suero puede ejercitar su acción específica aunque hayan pasado varias horas entre la infección y la inyección del suero. *El suero, tal cual es, toma al virus en los conductos por los cuales transcurre.*

Los experimentos descritos establecen también que no hay diferencia entre la acción del suero in vitro o in vivo. La falta de efecto aplicando este suero al organismo, depende en gran parte del hecho de que no se encuentra con el virus. De todos modos si se crean las condiciones para este encuentro se puede garantir la aparición de las reacciones.

Aquellos experimentos en los cuales el tiempo de aplicación del suero fué retardado unas veinte horas o más después de producida la infección, terminaron en el fracaso. De acuerdo con las pruebas que se dan más abajo, resultará evidente que estos fracasos no deben ser explicados solamente por las condiciones mecánicas de la circulación aunque ellas puedan jugar indiscutiblemente cierto papel a este respecto.

Se puede conseguir un efecto útil sólo si el virus no ha ido más allá de cierto límite, accesible desde los espacios subaracnoideos. Ya hemos visto que, no todas las sustancias introducidas en este espacio llegan a la médula por difusión. Para muchas de ellas y especialmente para los virus, tenemos que presumir que existe

un punto de entrada, y que es sólo por este punto que los anticuerpos del suero pueden entrar en contacto con el virus en cantidad suficiente.

Para que las sustancias rabicidas puedan penetrar en la médula *desde la sangre*, la "barrera" mencionada más arriba, debe ser destruída. Hay un cierto número de artificios, que se han usado con el objeto de aumentar la permeabilidad de los vasos medulares. Entre ellos están:

1) Sobrecalentamiento del cuerpo, y en particular de la médula (diatermia).

2) Rayos X.

3) Ligadura de la uretra (N. K. Rosenberg).

4) Introducción de distintas sustancias en la sangre, por ejemplo, toxina diftérica, tuberculina, etc. (Stern, Baatard).

5) Inyección de solución clorurada hipertónica en la sangre.

6) Disminución de la presión subaracnoidea mediante la extracción de líquido cefalorraquídeo o por otros medios.

Algunos de los métodos mencionados se emplean también en la clínica, en los casos en que se desea que un remedio que normalmente no pasa la "barrera", pueda alcanzar la médula. Sin embargo, por razones experimentales, y en particular para la solución del problema de que nos ocupamos, algunos de estos métodos son impracticables, ya que determinan rápidamente la muerte del animal (ligadura de la uretra), otros son demasiado débiles (sobrecalentamiento, introducción de soluciones hipertónicas), y además, no han dado ningún resultado en nuestras manos. Los procedimientos enumerados, quizá puedan convenir para el estudio de los fenómenos fisiológicos propiamente dichos, tales como la permeabilidad de la pared de los vasos medulares. *Pero en los experimentos en que se inyecta suero antirrábico en la sangre de animales infectados por vía intracerebral no hemos obtenido, con su uso, ningún efecto.* Sólo con la introducción del suero antirrábico en la sangre, y extrayendo a continuación el máximo de líquido cerebroespinal, hemos conseguido algunas veces un *retardo* en el desarrollo de la rabia. El período de incubación fué algo más largo, pero aun en estos casos nunca salvamos al animal de la enfermedad, ni aun en el caso de que la infección intracerebral se realizara antes o inmediatamente después de la

extracción del líquido. Sin embargo, es precisamente en este método donde centramos nuestra atención.

Este método, es entre todos el más viejo. Todos aquellos que trabajaron primeramente en la cuestión de la permeabilidad de los vasos medulares (Sicard, N. K. Rosenberg, etc.), describieron en detalle cómo se debía extraer el líquido cerebroespinal, para evitar que las sustancias que transcurren por la sangre penetraran en el líquido.

La principal ventaja de este método es: 1) que nada se introduce al organismo desde afuera, y 2) que el resultado aparece casi en el mismo momento de la aplicación. El único defecto de este procedimiento, para nuestros propósitos, radica en su debilidad, ya que era necesario fortalecer su acción.

En el curso de otras investigaciones, tuve la ocasión de hacer una observación que me permitió aumentar la permeabilidad necesaria de los vasos medulares. Al practicar distintas operaciones en el cerebro de los perros noté que, si se extraía el máximo posible de líquido cefalorraquídeo inmediatamente antes de trepanar, casi no se producía hemorragia en los huesos, o bien, ésta era insignificante. Como el hecho resultó constante, fué objeto de un estudio especial que encomendé al Dr. A. S. Vishnevsky [2].

Estos expermientos consistieron en lo siguiente: Mientras el perro estaba bajo anestesia, se realizaba la trepanación encima del seno sagital, o arriba de una de las gruesas venas del cráneo; con esto aparecía hemorragia inmediatamente. Entonces se extraía el líquido cerebroespinal por punción suboccipital. Desde el momento mismo de la extracción, la hemorragia cesaba casi instantáneamente. Era suficiente reintroducir el líquido para que se renovara la hemorragia. Si ésta procedía del seno sagital se podía ver que, a medida que se retiraba el líquido, las paredes del seno se colapsaban; ya no hacían hernia por arriba de la duramadre sino que, se incurvaban hacia adentro, formando una pequeña cavidad. Actualmente usamos este procedimiento en los casos más o menos importantes de trepanación del cráneo en los perros.

Si se extrae el líquido cefalorraquídeo a un perro y luego se lo reintroduce para extraerlo de nuevo, este líquido ya no será in-

[2] A. S. Vishnevsky. *Zhurn. Exp. Biol. i Med.* Nº 12, 1926-27; *Arch. f. kl. Chir.* Vol. 146, Nos. 2, 3, 1927.

coloro. Repitiendo este procedimiento, toma gradualmente un color amarillento, y más adelante es de color rojo. Si se continúa la acción, movilizando toda la cantidad de líquido cefalorraquídeo disponible, veremos que, no sólo el líquido de los espacios subaracnoideos, sino también el de los ventrículos resulta coloreado, debido a que se produce una hemorragia en la sustancia cerebral propiamente dicha.

A este procedimiento le dimos el nombre de "bombeo" (en francés "*pompage*"). En lo sucesivo por razones de brevedad usaré este término.

Decidimos aplicar el método del "bombeo", para posibilitar la penetración del suero antirrábico desde la sangre al cerebro (experimentos de A. V. Ponomarev y de A. M. Cheshkov [3]).

En este experimento, se introducía suero antirrábico en la vena auricular de dos conejos del mismo peso. Acto seguido se extraía el líquido cerebroespinal por punción suboccipital de uno de ellos, reinyectándolo inmediatamente, para extraerlo de nuevo. En algunos casos terminábamos la experiencia aquí; sin embargo, en algunos otros lo repetíamos una o dos veces más. Al final generalmente no reinyectábamos el líquido extraído. Los conejos fueron siempre infectados por vía infracerebral, y el material usado era una emulsión al 1 % de virus fijo. Al comienzo teníamos a nuestra disposición un suero de título bajo; por lo que realizábamos la infección dos o tres horas antes, o bien dos o tres horas después, de la inyección del suero. Los conejos testigo, en los cuales se había inyectado la misma cantidad de suero por vía endovenosa, pero sin reforzarla, eran infectados al mismo tiempo y del mismo modo.

Con muy pocas excepciones, los conejos experimentados permanecían sanos, en tanto que los testigos enfermaban y morían.

Estos experimentos se hicieron en gran número y siempre con resultados uniformes. Después que se preparó en el Instituto de Medicina Experimental un suero de alto título (S. Fein), fué posible aumentar el intervalo entre la introducción del suero y el momento de la infección a 20 horas o más. Posteriormente, se repitieron estos experimentos en perros con el mismo resultado.

3 A. V. Ponomarev y A. M. Cheshkov. *Comptes rend. de la Soc. de Biol.* S. du 2 Juillet, 1927, Vol. 97, p. 376.

Para estimar los resultados obtenidos, es necesario tener en cuenta el hecho de que es esta la *primera vez* en toda la historia del estudio de las condiciones de la inmunización pasiva en la rabia, *que el suero antirrábico ha demostrado constantemente su acción específica en el organismo, aún en los casos de infección intracerebral del animal.*

Más adelante, comprobamos la destrucción de la "barrera" mediante el bombeo, no sólo con respecto a los anticuerpos específicos, sino también con respecto a los virus.

Hasta este momento, el problema de la posibilidad de infección rábica, por vía sanguínea, no ha sido terminado definitivamente. La mayoría de los autores niegan esta posibilidad (Pasteur, Marie, Kraus, Nocard, Babes, Bombici, etc.). Helman considera aún que el virus es destruído en la sangre. De acuerdo con los datos experimentales de Cherevkov, cuando el virus es introducido en la sangre, desaparece de ella en pocos minutos, aunque puede ser encontrable en muchos órganos y tejidos.

En los experimentos que realizamos a este respecto con B. M. Yovelev [4], usamos una emulsión al 25 % de cerebro rábico, filtrada a través de gasa y centrifugada con el objeto de separar las partículas más grandes. De este líquido, se inyectaban gradualmente 3 c. c. en las venas auriculares de los conejos. Luego de esto, se sometía a algunos de los conejos a la extracción simple del líquido cerebroespinal; en tanto que a otros se los sometía al método del "bombeo", anteriormente descrito. Acto seguido se inyectaba a los conejos nuevamente con 5 c. c. de la misma emulsión. Los animales testigo, sólo eran inyectados con la emulsión por vía endovenosa, recibiendo la misma cantidad y también en dos veces.

Sólo uno de los cinco conejos que sufrieron la extracción simple del líquido cefalorraquídeo, enfermaron. Los otros conejos, que habían experimentado "bombeo" enfermaron la mayoría (cuatro de cinco). Los cinco animales testigo, permanecieron sanos.

Estos experimentos demostraron claramente que el "bombeo" es un método de efectos positivos para el aumento de la permeabilidad de los vasos medulares aun para partículas de sustancias or-

4 B. M. Yovelev, *Arkh. Biol. Nauk.* Vol 30, Nº 4, 1930; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 74, Nos. 1, 2, 1930.

ganizadas (incluídos los virus filtrables), y que, en la fuerza de su acción excede considerablemente a la extracción del líquido cefalorraquídeo. Además, el experimento confirma que la infección rábica por vía sanguínea, experimenta ciertos retardos en condiciones normales. Los animales no enferman, ni aun cuando el virus es inyectado en cantidades mucho mayores a las que se producen en las formas de infección espontánea.

Recientemente, Schweinburg realizó una serie de experimentos en cobayos, con el objeto de demostrar la existencia de la vía endovenosa en la infección rábica. Usando un gran volumen de virus, consiguió producir la enfermedad en el 50 % de los casos. Sobre esta base, el autor considera que los resultados negativos de nuestros experimentos, dependen no del grado de permeabilidad de los vasos medulares, sino del empleo de emulsiones en pequeñas dosis.

Yo creo que aquí existe un malentendido. Nosotros dividíamos la cantidad de emulsión usada en dos porciones, precisamente porque la inyección de toda la cantidad en una sola vez se acompañaba de síntomas graves (jadeo, convulsiones). En estas condiciones, muchos de los conejos morían al poco tiempo con síntomas de embolia pulmonar.

El hecho de que en los experimentos descritos, ninguno de los conejos testigo enfermara, cuando casi todos (cuatro de cinco) aquellos que fueron sometidos al "bombeo" enfermaran, no deja dudas de que este proceso está influenciado por el grado de permeabilidad de los vasos medulares. Creemos entonces, que las conclusiones de Schweinburg son más pasibles de objeción que las nuestras. Con la inyección de grandes cantidades de líquidos extraños en el sistema circulatorio, el cobayo sufre no sólo el efecto del virus específico contenido en el líquido, sino también *el efecto de la inyección misma.* La composición de la sangre está alterada (aunque sea temporariamente), y esto puede conducir inevitablemente a un estado anormal de las paredes vasculares. Tales condiciones de infección con virus a través de la sangre, no ocurren nunca en estado normal y *debe ligársela con las formas embólicas de la infección, es decir,* con la inmediata introducción del virus en el cerebro. Pero aun en estas condiciones, sólo enfermó el 50 % de los animales de Schweinburg. Si sus esperimentos hu-

bieran sido realizados de acuerdo con nuestra técnica, es decir, produciendo una injuria todavía mayor de la pared vascular, hubiera obtenido un 100 por ciento de resultado positivo.

DIFTERIA

El método descrito más arriba de destrucción mecánica de la "barrera" no tiene una aplicación especial limitada a la rabia, por lo que, era interesante estudiar su influencia en el curso de todos aquellos procesos patológicos, en cuyo tratamiento se emplean anticuerpos específicos y particularmente antitoxinas.

Nuestros primeros experimentos se hicieron con toxina diftérica, cuya relación con la médula ya ha sido señalada en numerosas observaciones clínicas e histopatológicas (Monti, Baginsky, Arnheim, Kleinschmidt). En la difteria, los síntomas nerviosos pasan tan frecuentemente al primer plano, que han dado lugar a la proposición (Francioni y Bingle) de inyectar antitoxina diftérica en la región intralumbar de los pacientes, lo que fué realizado exitosamente por Bingle en casos graves. Su propuesta, no recibió casi apoyo, lo que puede ser explicado quizá por el hecho de que, en los casos de gravedad mediana, la simple inyección de suero por vía subcutánea —y especialmente intramuscular y endovenosa— también produce buenos resultados. Sin embargo, si este método no da resultado ya es demasiado tarde y la antitoxina resulta inútil cualquiera sea la vía por la que se introduzca. En nuestros experimentos en colaboración con A. V. Ponomarev [5], utilizamos los datos suministrados por Dönitz y Berghaus relativos a las relaciones cuantitativas y temporales entre la toxina y la antitoxina, que permiten a esta última exhibir su efecto específico en el organismo. Dönitz demostró que, si se inyectan 15 D. M. M., de toxina diftérica por vía endovenosa a un conejo de 1,8 a 2 kg. y luego dentro de los sesenta minutos posteriores se la hace seguir de 1.850 unidades de antitoxina, el conejo no puede ser salvado y muere aproximadamente al tercer día. Nosotros

[5] A. V. PONOMAREV. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 28, Nº 4, 1928; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 64, Nos. 1, 2, 1928; *Compt. Rend. de la Soc. de Biol.* Vol. 97, 1927.

realizamos experimentos preliminares que confirmaron estos hechos.

Para nuestro trabajo, tomábamos yuntas de conejos, para dejar uno de testigo. Sesenta minutos después de la inyección endovenosa de 15 D. M. M. de toxina diftérica se le administraban también por vía endovenosa 1.850 unidades de antitoxina. Después de cinco o diez minutos, se realizaba el bombeo en el animal experimentado, operación que se hacía bajo narcosis. Para igualar las condiciones de experimentación todos los animales testigo soportaban también la narcosis etérea pero sin "bombeo".

El experimento original se realizó sobre 18 yuntas de conejos, observándose que todos los animales testigo enfermaban y morían dentro del plazo habitual. Cinco de los animales experimentados no enfermaron; 11 sobrevivieron a sus testigos entre 3 y 5 días, y sólo 2 murieron al mismo tiempo que aquéllos. Luego cambiamos las condiciones de experimentación y comenzamos a introducir la antitoxina, no sesenta minutos después de la toxina, sino cuarenta y cinco minutos después. El resto del procedimiento permaneció inalterado. En estas condiciones, se observó que la sobrevida del animal experimentado era la regla, en tanto que, los testigos, morían luego de vivir un poco más que en los experimentos de la primera serie.

Los hechos referidos más arriba, afirman sin lugar a la más mínima duda, que en la intoxicación diftérica el sistema nervioso no es arrastrado en el proceso patológico en la misma medida que lo son otros órganos y sistemas del organismo. *Su enfermedad es la condición fundamental que determina la muerte.* En nuestros experimentos, sobrevivían sólo aquellos animales en cuyos organismos se habían creado condiciones para la mejor penetración de la antitoxina circulante en el cerebro. Si la antitoxina alcanzaba la región del sistema nervioso central a tiempo, no se producía la lesión de otros órganos y la curación estaba asegurada. La misma cantidad de antitoxina en la sangre, en el corazón, en las suprarrenales, demostró ser ineficaz si el sistema nervioso central no participaba en la esfera de las reacciones específicas.

Así quedamos convencidos de que la antitoxina penetra realmente en el cerebro después del "bombeo", por los resultados que obtuvimos en experimentos especiales realizados en perros,

cuyo líquido cefalorraquídeo neutralizaba la toxina tanto in vivo como in vitro. Al mismo tiempo aclaramos otro punto: que luego del "bombeo", especialmente si éste es repetido, la cantidad de antitoxina en el líquido cefalorraquídeo aumenta gradualmente y alcanza un máximo, no en las horas inmediatamente siguientes, sino al segundo o tercer día.

Luego, el contenido en antitoxina del líquido cerebroespinal cae, pero en algunos casos aquélla puede ser encontrada siete y aun diez días después.

Tétanos

Los experimentos realizados con toxina tetánica siguieron aproximadamente las mismas líneas generales. No los describiré en detalle; sólo mencionaré que se obtuvieron resultados concordantes aunque no en la medida en que se podría haber esperado. Los animales experimentados sobrevivían a los testigos en un ligero porcentaje y durante un corto período, para fallecer finalmente. Surgió así la sospecha inevitable de que el efecto útil estaba aquí relacionado más con el procedimiento del "bombeo" *per se*, que con los anticuerpos específicos propiamente dichos.

Disentería

Se experimentó la toxina disentérica en conejos, ya que de acuerdo con las investigaciones de Kraus y Dörr estos animales son muy sensibles a la toxina disentérica. Los resultados patológicos de la intoxicación disentérica en el conejo, se manifiesta no sólo en el trayecto intestinal, sino también en el sistema nervioso, bajo la forma de convulsiones y parálisis (Heller y Dörr).

Usamos la misma técnica que en los experimentos realizados con la toxina diftérica (A. V. Ponomarev[6]). Cambiamos solamente la cantidad de sustancia reactiva y el tiempo. Los resultados obtenidos, demostraron que los conejos sometidos al "bombeo" o no enfermaban o sobrevivían a los testigos. El mismo re-

[6] A. V. Ponomarev. *Loc. cit.*, pág. 139.

sultado se obtuvo cuando no se sometía a los animales al "bombeo" inyectándoseles en cambio el suero dividido en dos porciones e inyectando un tercio por vía subaracnoidea y los otros dos tercios por vía endovenosa. El conejo testigo recibía la cantidad total de suero por vía venosa solamente. En algunos casos hemos recurrido a la inyección repetida de suero a distintas dosis, tanto en los animales experimentados, como en los testigos.

Los datos obtenidos mediante la aplicación de suero antidisentérico a animales ya enfermos, fué realmente interesante. Después de aparecer la diarrea y especialmente a la aparición de los primeros síntomas de parálisis, inyectábamos el suero en el conejo experimentado, por vía sanguínea y subaracnoidea, en tanto que al testigo se le administraba solamente por vía sanguínea.

En un cierto número de casos *obtuvimos un buen efecto curativo* en los animales experimentados. En cuatro casos se produjo la recuperación de animales que estaban en estado de postración, sin poder siquiera tenerse en pie. Con las mismas dosis de antitoxina, *no conseguimos salvar* ningún animal enfermo, si el suero era introducido sólo por la vía sanguínea.

Escarlatina

Muchos procesos infecciosos pueden no ser reproducidos en los animales, por lo que tuvimos que volver al material clínico. Actualmente es frecuente el empleo de suero antitóxico en el tratamiento de la escarlatina. Cuando nosotros comenzamos este trabajo (1926), no existían casi sueros antiescarlatinosos concentrados, y las dosis habituales para los casos graves en los adultos era de 100 a 200 c. c., cuyos efectos eran intrascendentes. De acuerdo con los datos de que hemos hablado más arriba pensábamos que, el uso de un volumen tan grande de suero permitiría que cierta cantidad de anticuerpos penetrase desde la sangre hacia la región medular, y que ésta es una de las condiciones indispensables para cualquier efecto curativo. En casos semejantes podríamos tener un efecto similar mediante la inyección subaracnoidea, aunque fuera con dosis muy pequeñas de suero.

En vista de esto, propuse ese trabajo al Prof. G. A. Ivashentsov, Jefe del Hospital Botkin de Enfermedades Infecciosas de Leningra-

do. Allí se realizaron bajo su dirección una serie de experimentos en colaboración con los Dres. H. G. Kotov y B. N. Kotlayarenko [7]. Se tomaron pacientes escarlatinosos, a los que se inyectó por vía subaracnoidea en la región lumbar, de 4 a 10 c. c. de un suero antitóxico sin concentrar. En ninguno de estos casos se dió el suero por vía endovenosa o intramuscular.

Durante el verano de 1927, se realizaron 57 observaciones: 27 casos presentaban la forma tóxica de la enfermedad (categorías II, III y IV de acuerdo con Mozer), 13 presentaban la forma toxicoséptica (categorías II y III) y 17 eran septicotóxicas (categorías III y IV).

Entre los casos tratados mediante la inyección subaracnoidea de suero, *no había formas leves*, sólo eran pacientes cuyo estado requería el tratamiento sérico. El pronóstico de estos pacientes puede juzgarse por las estadísticas siguientes:

Nuestras observaciones tuvieron lugar en el invierno de 1926-27 cuando la epidemia de escarlatina estaba en su acmé. En 1926 hubo 3.296 casos tratados en el Hospital Botkin y en 1927 llegaron a 3.367 casos. La mortalidad media para la escarlatina de 1926 fué de 4,8 por ciento en tanto que la de 1927 fué de 4,2 por ciento. La mayoría de los casos eran formas leves. Se trataba entonces con suero tan sólo a los pacientes que tenían realmente necesidad de él, dada la severidad de su caso. La mortalidad en estos casos, a pesar del tratamiento sérico, fué de 20 %. Durante ese mismo período, en que nuestros 57 pacientes estaban en el hospital, 107 recibían el suero antitoxina por vía intramúscular y 21 de ellos murieron.

Para la inyección intramuscular se usaban de 100 a 200 c. c. de suero, en tanto que, para la inyección intratecal se usaban tan sólo de 4 a 10 c. c. (término medio 6 c. c.). Los resultados de ambos procedimientos fueron paralelos.

De las 57 personas tratadas por inyección intratecal de suero, 6 murieron (10,5 por ciento); de éstas, cinco casos pertenecían a la categoría IV de Mozer, quien reconoce una mortalidad para estos casos del 99,8 por ciento, ya que esta forma es un preliminar de la agonía.

[7] N. G. Kotov y B. N. Kotlyarenko. *Zhurn. Micr. Pat. i Inf. Bol.* Vol. 6, Nº 2, 1928; *Verhandl. d. deutsch-russisch Scharlach Kongresses vom 11-14. Juni 1928 in Königsberg.*

En un caso de inyección intratecal de suero, no se observó ningún efecto directo sobre los síntomas. Es notable que, una segunda inyección de suero en gran cantidad, hecha por vía intramuscular en los días siguientes, tampoco tuvo efecto curativo directo (el paciente se recuperó lo mismo).

En los casos restantes, el efecto directo sobre los síntomas se produjo en el mismo período y en la misma forma que con el uso de los otros métodos de introducción de la antitoxina. Se tuvo la impresión de que con estos métodos se había obtenido un resultado aún más rápido y decisivo.

Este efecto se expresaba primariamente en la abolición de los "síntomas de intoxicación" (obnubilación, delirio, convulsiones, excitación general o depresión, retención de orina, diarrea, vómitos, síntomas cardiovasculares, etc.).

Al mismo tiempo el rash escarlatinoso desaparecía o empalidecía considerablemente. Del rash petequial, restaban sólo las petequias propiamente dichas sobre un fondo pálido. La desaparición del rash se producía siempre independientemente de la gravedad del caso.

Al mismo tiempo *la rubicundez e hinchazón de la garganta también disminuía o pasaba del todo*. En realidad, se observaba un completo paralelismo entre la desaparición del rash y el dolor de garganta. Los síntomas de intoxicación, el rash y el dolor de garganta, una vez desaparecidos, no volvían a repetirse.

En 50 de los 57 casos, la temperatura descendió, lo que hizo decir a los autores que: "La inyección subdural de suero... da una caída crítica final, definitiva y rápida de la temperatura, en los casos no complicados".

Cuanto más pronto se comienza el tratamiento mejores son los resultados. También se comprobó que la extracción de grandes cantidades de líquido cefalorraquídeo antes de inyectar el suero, era de gran utilidad.

Las comunicaciones siguientes se refieren a la nefritis escarlatinosa. Entre los 107 pacientes escarlatinosos mencionados, tratados con inyección intramuscular de suero, 18 murieron en los primeros días de la enfermedad. Entre los 89 restantes, se observaron 22 casos de nefritis (25 por ciento), de los cuales 3 resultaron casos fatales. Entre nuestros pacientes, en cambio, que eran 51, luego de recobrarse después de la inyección intrate-

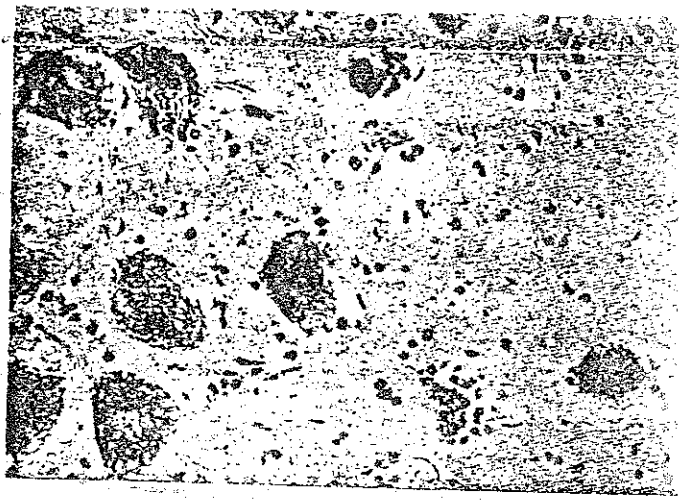

LÁMINA 16. — Células motoras de la región lumbar de la médula es
luego del trauma químico del nervio ciático.

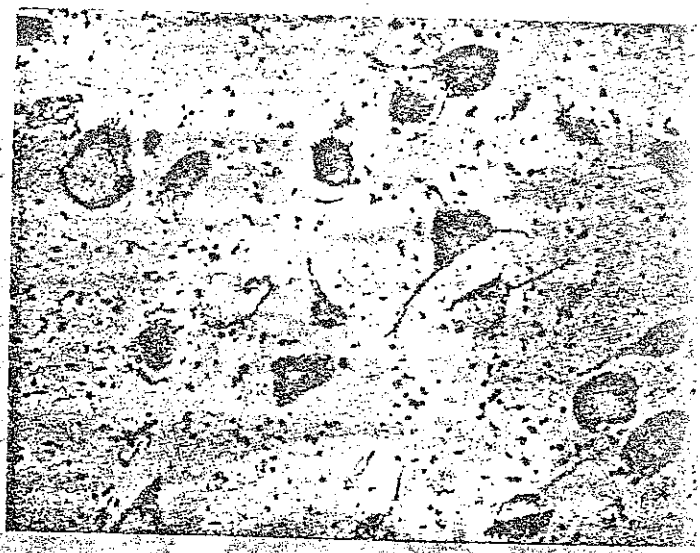

LÁMINA 17. — Células nerviosas del cuerpo anterior de la región lum
de la médula espinal, luego del trauma químico por formalina.

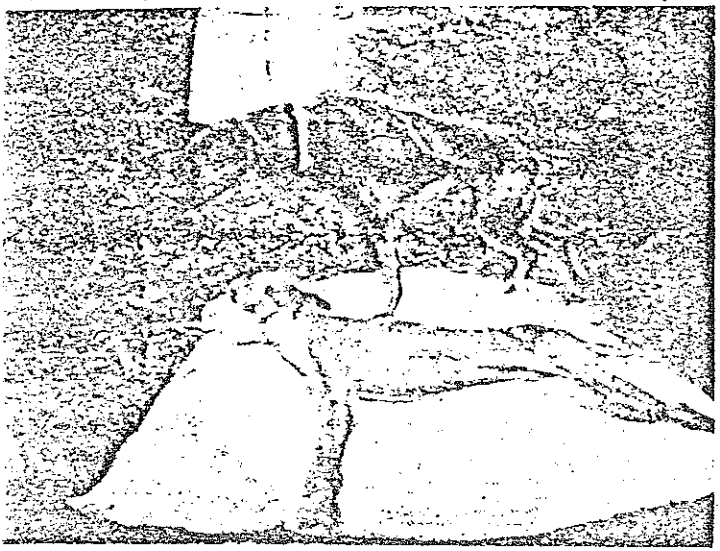

LÁMINA 18. — Infección por tétanos, inmediatamente después de la extirpación de la cadena simpática.

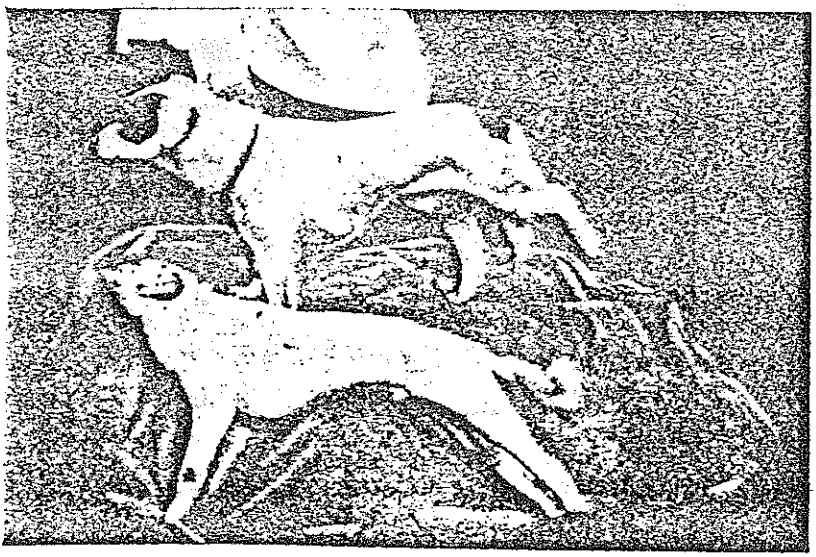

LÁMINA 19. — Infección por tétanos, poco después de la extirpación de la cadena simpática.

cal de suero, ninguno complicó con nefritis en el estricto sentido de la palabra. En 3 casos se notó una albuminuria de corta duración (entre 1 y 3 días), en otros 2 casos duró dos semanas, pero los enfermos no presentaron hematuria ni diarrea y la temperatura fué normal.

Es necesario tener en cuenta la posibilidad de reacción meníngea cuando se inyecta el suero por vía intratecal. Con este objeto dividimos a los enfermos en dos grupos; en uno estaban los pacientes que habían recibido suero preparado con unas gotas de ácido carbólico, como conservante, y estaba formado por 27 personas. Cinco de estos pacientes no presentaron signos de "meningismo"; en 4 estos signos fueron algo pronunciados y en 18 muy leves.

El segundo grupo que comprendía 30 personas, habían recibido suero al que se había agregado cloroformo. En este segundo grupo, ninguno de los pacientes presentó signo meníngeo alguno. Suponemos, sin ninguna duda, que esto debe ser atribuído al cloroformo. Los pacientes que fueron inyectados por vía intratecal, con suero sin ningún agregado, presentaron todos síntomas de meningismo.

Posteriormente se hicieron toda una serie de experimentos inyectando suero intrarraquídeo en los casos de escarlatina, llegando siempre a los mismos resultados.

Al sacar conclusiones de los datos referidos más arriba, se debe destacar que en un cierto número de casos tratados con una sola inyección intrarraquídea de pequeñas cantidades de suero antitóxico dieron un resultado terapéutico completo, expresado por caída de la temperatura, desaparición del rash y del dolor de garganta y marcada mejoría del estado general. *Un efecto semejante no se puede obtener mediante la inyección de la misma cantidad de suero por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea.*

Poco después de publicados estos trabajos, el Dr. N. I. Morozkin, de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Prof. M. I. Pevzner, realizó una serie de experiencias relacionadas con el mismo asunto. (*Vrachebnaya Gazeta*, 1930, Nº 3).

Su trabajo comprende 50 niños de seis a doce años, la mitad de los cuales padecía una forma severa de escarlatina séptica, que presentaron complicaciones desde el comienzo (adenitis pu-

rulenta, mastoiditis, (4%). La otra mitad de los casos fueron clasificados por el autor como casos de escarlatina tóxica de gravedad mediana (temperatura de más de 40 grados, intoxicación grave, rash intenso, exudados membranosos sin necrosis). En este grupo de pacientes, la inyección intrarraquídea de suero "produjo siempre un rápido efecto", aun con dosis varias veces más chicas que las empleadas por vía intramuscular. En las formas sépticas, la inyección intrarraquídea de suero, produjo sólo descenso de la temperatura y una disminución transitoria de la intoxicación. El autor termina diciendo que la inyección intrarraquídea de suero, aun a pequeñas dosis, tiene siempre buenos efectos en los casos de escarlatina tóxica, pero no decide acerca del tratamiento por este método, de las formas sépticas de la enfermedad. Habla además de que uno de los defectos de este método terapéutico reside en los síntomas meníngeos que provoca, que en dos de sus casos produjeron perturbaciones vesicales que no cedieron fácilmente. Termina dando preferencia al método de la inyección intramuscular, ya que ésta no provoca nunca los síntomas arriba mencionados.

No me creo capacitado para solucionar esta cuestión, que por otra parte no fué el objeto de nuestro trabajo. Nosotros nos dedicamos al estudio de la patogenia de la escarlatina de forma tóxica, y a este respecto, creemos que nuestros resultados tienen un interés incuestionable. Con la inyección intrarraquídea de antitoxina *en cantidades que por otra vía eran totalmente inactivas*, no sólo desaparecían los "síntomas nerviosos" y mejoraba el "estado general", sino que se producía el *cambio de numerosos procesos generales; tales como el rash y el dolor de garganta, impidiéndose, tal vez, la nefritis.* Además, la cantidad de suero usada en nuestros experimentos, resultó siempre ineficaz cuando se la administraba por vía sanguínea, a los propios órganos; en cambio cuando se usaba la vía intrarraquídea, los síntomas orgánicos desaparecían rápidamente.

Este es un problema, cuya solución se podrá encontrar solamente mediante el estudio de la naturaleza específica de estos procesos "locales".

SARAMPIÓN

Los síntomas externos del sarampión son muy semejantes a los de la escarlatina: comienzo brusco, síntomas de comienzo en la boca y garganta, rash y temperatura alta.

Actualmente, el uso de suero de convaleciente, como profiláctico, pertenece ya a la práctica general, y con tal propósito se da en pequeñas dosis, que tienen efecto curativo visible. Este puede obtenerse aumentando la dosis.

Muchas razones impiden comprobar la semejanza patogénica del sarampión con la escarlatina; en buena parte por falta de material clínico. En primer lugar, los pacientes casi no requieren tratamiento y entonces el experimento no tendría más que su propia justificación (curiosidad científica). En segundo lugar, es difícil seleccionar material en el que puedan darse los resultados experimentales como convincentes, ya que el curso mismo de la enfermedad varía tan a menudo. Sin embargo, pudimos obtener un número de casos de los que obtuvimos resultados realmente valiosos (casos de los Dres. N. G. Kotov y B. N. Kotlyarenko).

Estos fueron casos de contagio dentro del hospital. Tres niños de la misma edad, aproximadamente, habían quedado ocasionalmente expuestos al contagio, en forma simultánea, por lo que se los tuvo en observación. Los tres presentaron al mismo tiempo las "manchas de Köplik", que aparecían en la mucosa de las mejillas. Se inyectó a cada uno de ellos con 8 c. c. de suero de convalesciente, por vía sanguínea en dos, y por vía intrarraquídea en el otro, que era el que presentaba el enantema más pronunciado. Los dos primeros niños enfermaron en los días siguientes, desarrollando su enfermedad en la forma corriente, en cambio el niño inyectado por vía intrarraquídea, no enfermó. Presentó solamente, a los cinco días, ligera fiebre (37,4°), y un leve y atípico rash (síntomas séricos?), que desaparecieron dentro de las veinticuatro horas.

Resumiendo, podemos decir que la inyección endovenosa de cierta cantidad de suero, hecha a dos pacientes, resultó ineficaz, ya que no se produjo alteración alguna en el proceso de la enfermedad, en tanto que en el tercer paciente, la misma cantidad de

suero inyectada por vía intrarraquídea, impidió el desarrollo de la enfermedad, o por lo menos la retardó en cinco días.

¿Cuándo, entonces, se trata de sarampión o de escarlatina, si el bloqueo del sistema nervioso frena o extingue los síntomas de ambas enfermedades?

Así, resulta claro que aquí, igual que en la escarlatina los síntomas "locales" (rash, dolor de garganta, manchas de Köplik), *no pueden ser contemplados como independientes,* sino como pruebas de la infección real de los tejidos periféricos por el irritante específico que produjo la enfermedad. Más adelante pudimos convencernos de esto, por otro ejemplo que relatamos.

Inyectamos 10 c.c. de suero de convaleciente por vía intrarraquídea a un paciente, durante el primer período de su sarampión, cuando ya tenía un rash pronunciado y temperatura alta (39,8º). Dentro de las doce horas, la temperatura cayó en crisis y el rash desapareció, lo que, desde luego, constituye el interés del caso. En efecto, en el mismo día del comienzo se notaron síntomas de neumonía focal ("neumonía sarampionosa"), foco que desapareció al mismo tiempo que los otros síntomas de la enfermedad. Dentro de los pocos días ese foco neumónico ya no podía ser diagnosticado.

Cuando se produjo la caída de todos los síntomas de la enfermedad, la enfermedad fué terminando gradualmente. Si el proceso se debe a las reacciones del sistema nervioso, se puede decir, lógicamente, que el sistema nervioso *no sólo es arrastrado por la enfermedad, sino que es él el que organiza las manifestaciones externas de la enfermedad.* Todo el resto del proceso es sólo resultado de su acción.

CAPITULO XIII

REVISTA GENERAL

En los trabajos que realizamos con posterioridad, probamos siempre dentro de las mismas condiciones, otros sueros específicos, tales como los polivalentes de estreptococos, estafilococos, cólera y tifoidea. Algunas pocas observaciones las pudimos realizar en seres humanos, pero la mayoría tuvieron lugar en animales. No pudimos observar, en esta nueva serie de experiencias, ninguna diferencia clara en la acción de los sueros, dependiente de la forma de administración de los mismos, es decir, tanto que se los inyectara por vía subaracnoidea como por el método del "bombeo". Su acción era accidental o no tenía lugar, dejando una impresión más bien negativa que positiva. Esto resultaba incomprensible, ya que tanto la inyección subaracnoidea como el "bombeo", producen por sí mismos un trauma del sistema nervioso. Si estos métodos no son seguidos de una reacción específicamente útil *ad hoc*, el problema cae inevitablemente en una posición peor.

Todos los sueros enumerados más arriba, como se sabe, no tienen efectos ostensibles cuando se administran en la forma habitual, por lo que, en la práctica, la medicina los tiene muy poco en cuenta. Si los laboratorios continúan produciéndolos es sólo con fines científicos.

Ya es habitual considerar que la ausencia de acción específica, depende en estos casos de causas acidentales, tipo de animal, propiedades de los anticuerpos elegidos, formas de inmunización, etc.; y todavía se espera que con el transcurrir del tiempo aparezca alguna modificación en la preparación de los sueros (es decir: métodos más perfeccionados) que permita sacar de ellos mejor partido.

Sin embargo, nosotros lo dudamos, porque hemos visto que la acción específica de los sueros en el organismo, está relacionada con algo más que con la mera presencia de las propiedades intrínsecas de los mismos. *El punto fundamental aquí, se relaciona con las propiedades del objeto reactivo* y con el carácter de los procesos involucrados en las formas de la enfermedad. Me permitiré insistir un poco más sobre este particular.

El carácter específico de la acción de los sueros ¿dependerá de si tratamos con sueros "antitóxicos" o con sueros "bacterianos"? *Por cierto que no.* Esto ya ha sido demostrado más arriba cuando hablamos del suero antirrábico, cuyas propiedades específicas eran anteriormente accesibles al estudio tan sólo in vitro. No podíamos estudiarlas in vivo.

La segunda pregunta es ¿poseen los sueros "bacteriales" enumerados, propiedades realmente específicas? *Ciertamente las tienen,* ya que in vitro muestran una serie de reacciones específicas con anticuerpos especiales. Por otra parte, la forma de preparación de éstos no difiere en lo esencial, de la forma de preparación de los sueros antitóxicos. La diferencia no es esencial y se refiere tan sólo a los métodos de obtención del antígeno y del tiempo, cantidad y lugar de la inyección.

Finalmente —y esta es la pregunta principal— ¿existe alguna peculiaridad especial en el modo de acción del suero antitóxico? *No hay ninguna.* Sus particularidades específicas son indudables tan sólo in vitro, y para observarlas en el organismo hay que tener muy en cuenta el tiempo. La clínica demuestra cada día el enorme aumento de fracasos cuando se retarda el tratamiento antitóxico. Las pruebas de laboratorio son todavía más categóricas, ya que aquí tiene importancia no ya el retardo en días, sino en horas y aun en minutos. Casi lo mismo podemos decir de la experimentación con el tétanos, en que la aparición de los síntomas locales, son por lo general signos fatales, cualquiera sea la forma y la intensidad del tratamiento.

El lector recordará que en nuestros experimentos con la rabia, se observó la misma cosa.

Resulta claro que no hay ninguna razón para afirmar la existencia de diferencias, a este respecto, entre los sueros antitóxico y antibacteriano. También es claro que *el concepto de procesos infecciosos o tóxicos, como entidades diferentes desde el comienzo*

hasta el final es incorrecto. En todos estos casos el agente específico, sólo inicia el proceso, cuyo desarrollo posterior está regido por otros mecanismos que el suero específico no puede abolir.

A la luz de este concepto, ya no resulta sorprendente que la inyección intrarraquídea de antitoxina (o cualquiera otra forma de introducción) no haya sido terminante en el tratamiento de la escarlatina séptica, ya que *esta condición de septicidad es un proceso suplementario que ha surgido sobre un fondo escarlatinoso.* Así también en la difteria, la transición hacia esta nueva forma de enfermedad puede ocurrir muy rápidamente, casi simultáneamente con los síntomas tóxicos. De todo esto se sigue que, *la ausencia de efecto curativo de muchos sueros no prueba que sean débiles o que carezcan de propiedades específicas.*

Pasando a la consideración del origen de los síntomas individuales del proceso, deberemos admitir que, al menos algunos de ellos *son secundarios,* tales por ejemplo, el rash del sarampión y de la escarlatina y el dolor de garganta. Es natural que la cuestión de los cambios locales en la difteria también surjan aquí.

En la evolución de la difteria, el papel directivo del sistema nervioso también surge claramente. Usando una misma cantidad de antitoxina, en una serie de animales, sólo sobreviven aquellos en cuyos organismos se dan las condiciones para que la antitoxina alcance la médula. Los datos aportados, para testimoniar la capacidad que tiene la toxina diftérica para unirse con distintos tejidos, es sólo de interés teórico.

C. Levaditi y St. Muttermilch, colocando trozos de órganos (corazón, riñón, bazo, médula ósea) en soluciones de toxina diftérica, durante cortos períodos, pudieron observar un retardo en el cultivo de aquellos tejidos, retardo que podía ser fácilmente neutralizado mediante el agregado de antitoxina. El Dr. I. M. Gakh, repitió estos experimentos en 1928, con los mismos resultados. Sin embargo, cuando empezó a tomar trozos de tejidos de sujetos que habían muerto con intoxicación diftérica, notó que los tejidos crecían espléndidamente a pesar de que las dosis de toxina eran por lo general enormes (200 D. M. M.). El autor no dió ninguna explicación de este fenómeno, del cual nosotros concluímos que, por lo menos en las condiciones del organismo vivo, la toxina diftérica, aun a grandes dosis, no produce perturbaciones irreparables en los tejidos mencionados.

El problema es completamente distinto en lo que respecta al sistema nervioso. Ya hemos descrito más arriba los experimentos de Roux y Borrel, en que quedó establecido que animales inmunizados contra el tétanos, morían si se les introducía la toxina en el cerebro. Planer y Potpeschnig, repitieron estos experimentos, con los mismos resultados, pero usando toxina diftérica en lugar de tetánica. Nosotros mismos lo comprobamos, siguiendo las mismas bases, en experimentos con toxina diftérica, realizados en colaboración con N. N. Nikitin y A. V. Ponomarev [1].

Los animales usados para los experimentos eran conejos y cobayos. Se inyectaba grandes cantidades de antitoxina (500 a 1000 UI), a los conejos por vía endovenosa, haciendo, acto continuo una inyección subaracnoidea de toxina diftérica en dosis de 10 ó 5 D. M. M. Todos los conejos morían, y la sobrevida en algunos pocos, no sobrepasaba las 24 horas. Obtuvimos resultados todavía más convincentes en una segunda serie de pruebas en que no sólo inyectábamos la misma cantidad de antitoxina en la sangre, como en la primera serie, sino que lo acompañábamos de "bombeo", luego del cual se procedía a la inyección subaracnoidea de toxina. Todos los conejos vivieron más que los de la primera serie y algunos de ellos permanecieron vivos. Cuando en lugar de la dosis de 5 D. M. M. pasamos a la de 2 D. M. M. la supervivencia fué la regla. Sin embargo, posteriormente (desde el duodécimo al vigésimo día o más tarde, muchos animales morían, presentando síntomas de emaciación, debilidad creciente y parálisis). Habiendo alcanzado la toxina diftérica al mismo tiempo a la antitoxina y al tejido nervioso, reaccionó parcialmente con éste y aun alcanzó a producir lesiones irreparables en él. *Si posteriormente se neutraliza la toxina totalmente, no se consigue restaurar ni la estructura ni la función de la célula nerviosa.*

Los experimentos con cobayos, se realizaron dentro de las mismas condiciones. Como en el caso de los conejos, inyectábamos grandes dosis de antitoxina en la sangre y sólo una pequeña cantidad por vía subaracnoidea, comprobando que al igual que los conejos, todos los cobayos morían.

Se observó un fenómeno curioso en estas experiencias. Ya se sabe que en los cobayos, la lesión de las glándulas suprarrenales

1 N. N. Nikitin y A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 30, Nº 1, 1930; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 70, Nos. 3, 4, 1930.

se considera un signo típico de muerte por intoxicación diftérica. Esta particularidad se puede ver también en otros animales, pero en forma mucho menos clara. *En la autopsia de nuestros cobayos descubrimos estas lesiones*, que podrán haber sido menos marcadas que en los casos de inyección endovenosa, pero que de todas maneras eran netas y aun visibles a simple vista.

Vale la pena dedicar alguna atención a estos hechos. En las condiciones antedichas de experimentación, cada molécula de toxina que saliera de la zona medular hacia la sangre, sería inmediatamente neutralizada, ya que se había inyectado préviamente la antitoxina. Entonces, *la toxina que alcanzaba al corazón o a las glándulas suprarrenales lo hacía bajo forma de toxina inactiva.* Cuando, dentro de las condiciones referidas inyectábamos la toxina, no por vía intrarraquídea sino por vía sanguínea, aunque fuera en grandes cantidades, no tenía, por lo general, ninguna consecuencia. En otras palabras, en nuestros experimentos, el impulso que alteraba al corazón y a la zona medular de las suprarrenales, partía del sistema nervioso, ya que es sólo sobre él que la toxina diftérica puede actuar. *O sea que las alteraciones periféricas de la difteria son sólo secundarias.* Sus causas no están en la toxina, sino en las nuevas relaciones creadas entre los tejidos y el centro nervioso lesionado.

En conclusión encontramos que en la difteria como en la escarlatina y en el sarampión, *ciertos procesos "locales" son de naturaleza peculiar y necesitan una mayor atención.*

Ahora bien, si la desaparición o la prevención de los síntomas locales, depende solamente de la inmunización del sistema nervioso, debe admitirse que las reacciones locales de inmunidad pueden ocurrir en lugares y de modos distintos de los habitualmente aceptados. Esto a su vez dió origen al problema de la naturaleza de las perturbaciones "generales".

Para terminar el examen de los materiales relatados en este capítulo, falta dar una estimación de los medios técnicos empleados, en lo que hemos llamado el "bombeo".

En los experimentos descritos aquí, nuestro objeto consistió en provocar un rápido cambio en la permeabilidad de los vasos medulares, para lograr la penetración de los anticuerpos en la médula, y también de los productos que estudiábamos. En esta forma, esta vía se abrió para todas las sustancias que circulan por

la sangre. Durante un cierto tiempo la permeabilidad de los vasos medulares se altera en general, hecho que debe ser tenido muy en cuenta.

Esto no es todo. Se ha señalado también que tratando con material relacionado con los fenómenos convulsivos, la simple extracción de líquido cefalorraquídeo podía alterar la forma habitual de reacción, frente a un agente irritante especial. El efecto del "bombeo", puede ser aún más fuerte. Sólo desde el punto de vista de sus efectos mecánicos, se lo puede considerar como una especie de masaje cerebral.

Estamos muy convencidos de que *el sistema nervioso revela sus funciones en el organismo tan sólo por los cambios que produce en los otros órganos.* A este respecto su acción es siempre ambivalente. Si se producen cambios en el sistema nervioso, se puede asegurar que encontraremos signos de su expresión en la periferia. El ciclo normal de las reacciones se altera, si se altera el estado normal del sistema nervioso. Nos hemos convencido de esto en muchas ocasiones. Más abajo se encontrarán muchos ejemplos que ilustran esta proposición.

Mis colaboradores, Dres. A. M. y M. L. Petrunkin [2], realizaron una serie de experimentos con sales de amonio y bromo, las que introducidas en la sangre o por vía intramuscular o aun intragástrica (bromo), produce narcosis en estos animales.

La primera parte del trabajo se dedicó a la creación de las condiciones experimentales, es decir, a determinar las dosis y el tiempo. Las primeras dependían en gran medida del tamaño del animal. Finalmente adoptamos las siguientes reglas, a pesar de que los experimentos daban resultados bien claros.

Se elegían parejas de animales cuyos pesos oscilaban entre 1,6 y 1,8 kg. Se comenzaba el experimento sometiendo a uno de los animales al "bombeo", bajo anestesia etérea, en tanto que al testigo, para iguales condiciones, se lo anestesiaba solamente. Después de unos 40 a 60 minutos, se inyectaban ambos animales en los músculos glúteos y femorales, con 8 ó 10 c. c. de una solución al 10 por ciento de $Mg. Cl_2$.

Al poco tiempo ya se podía notar una diferencia; al cabo de 3 a 10 minutos el conejo normal quedaba incapacitado, echado en

[2] A. M. y M. L. Petrunkin. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 29, Nº 1, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 68, Nos. 5, 6, 1929.

el suelo y comenzaba a dormirse, presentándose la narcosis rápidamente. El conejo sometido al "bombeo", no sólo no caía en narcosis sino que ni siquiera demostraba somnolencia. En tanto que los animales testigo estaban tendidos inmóviles y sin reaccionar a los estímulos, los conejos que habían sufrido el "bombeo", seguían corriendo por la mesa, olfateando a sus compañeros dormidos y aun mordisqueando los rabanitos que se les ofrecía. Después de un cierto tiempo ellos también quedaban imposibilitados, sentados inmóviles, como irritados, *pero reaccionando al contacto y sin caer de lado*, recobrándose rápidamente. En dos ocasiones inyectamos 18 c. c. de la solución en vez de 8 c. c., y observamos que también los conejos sometidos al bombeo cayeron dormidos, pero sólo después de 20 minutos, despertando siempre dentro de la hora. Los animales testigo dormían ya a los 3 minutos de la inyección y morían después de los 25 minutos.

Para obtener resultados bien definidos es necesario que la solución de magnesio se inyecte, *no inmediatamente después del "bombeo"*, sino después de 40 a 60 minutos. De aquí que *lo importante en esto no sea la destrucción de la permeabilidad de los vasos medulares, sino el proceso que se desarrolla en el sistema nervioso como resultado de nuestra interferencia.* El nivel óptimo se alcanza después de un cierto período de tiempo y entonces ejerce una influencia marcada en el curso de las otras reacciones.

Por otra parte, es por supuesto imposible dudar de que el proceso llamado narcosis, depende fundamentalmente del sistema nervioso central. Después del "bombeo" el magnesio entra en el sistema nervioso en mayor cantidad que antes de la intervención; a pesar de esto, la narcosis o no se presenta o es mucho más débil que la experimentada por los testigos.

De todo esto debemos inevitablemente concluir que, el carácter de la acción de una sustancia dada, no depende de sus propiedades particulares, ni de la cantidad ni de la vía de aplicación. Haciendo una estimación del complicado efecto de una sustancia, es *necesario tener en cuenta, en cada caso particular, las combinaciones o no combinaciones que pueda tener dicha sustancia, con el subtrato sobre el cual actúa, y además, las relaciones recíprocas, continuamente cambiantes de las distintas partes de substrato reactivo.*

Repitiendo estos experimentos con bromo, introducíamos esta sustancia en el estómago. El efecto narcótico de esta sustancia sobre los conejos comienza sólo después de varias horas, por lo que la administrábamos, no 40 ó 60 minutos después del "bombeo", sino inmediatamente después. El resultado era que los conejos comenzaban a dormir a las 4 ó 5 horas y la narcosis persistía 1 ó 2 días. En los conejos normales el sueño aparecía sólo después de 15 a 20 horas y la narcosis era muy corta, habiendo algunos casos en que la narcosis ni siquiera aparecía. *En consecuencia, en los experimentos con bromo, los resultados eran exactamente opuestos a los obtenidos con el magnesio.*

Tratando de explicar este hecho, supusimos lo siguiente: Como el magnesio es un catión, de acuerdo con la ley de Loeb, debe unirse con el grupo carboxilo de la molécula proteica en un medio alcalino; entonces acidificando la médula, debe disminuir el poder de combinación del magnesio con las proteínas, debilitándose así su acción farmacológica (narcosis).

El bromo, por su parte, es anión y por la misma ley, su combinación con las proteínas tendrá lugar en un medio ácido por medio del grupo amina libre, que queda en estos casos.

Estas consideraciones nos condujeron a una nueva serie de experimentos similares en todo sentido a los descritos más arriba, sólo que el "bombeo" era sustituído por la inyección de ácidos o álcalis en la sangre. Para lo primero usábamos la solución 1/10 N. de HCl., y para el segundo una solución al 2 y ½ por ciento de $Na_2 CO_3$.

Comprobamos que en estas condiciones, los conejos "acidificados" no presentaban narcosis con el magnesio; en cambio los "alcalinizados" se dormían rápidamente y permanecían narcotizados por largo tiempo. Esto es muy notable porque inyectando álcalis sin magnesio, los conejos seguían despiertos y aun inquietos, mientras que la inyección de ácidos les producía depresión.

La experimentación con bromo siguió las mismas reglas generales. Se intubaban los conejos y se les introducía en el estómago 20 c. c. de una solución de bromo al 35 por ciento, habiéndolos preparado previamente, a unos con inyección endovenosa de ácido y otros con álcalis. Los conejos "acidificados" quedaban rápidamente imposibilitados, y luego de 3 a 5 horas entraban en narcosis que duraba de 1 a 2 días terminando frecuen-

temente en la muerte. En las mismas condiciones los conejos que habían sido inyectados con álcalis, no sólo no presentaban narcosis, sino que la mayoría de las veces ni siquiera se dormían. Después de 24 horas cuando los conejos "ácidos" estaban todavía dormidos, sus compañeros "alcalinos", ya podían considerarse normales.

Cuando A. M. y M. L. Petrunkin, realizaron estos experimentos en el campo puramente químico, encontraron que el bro-

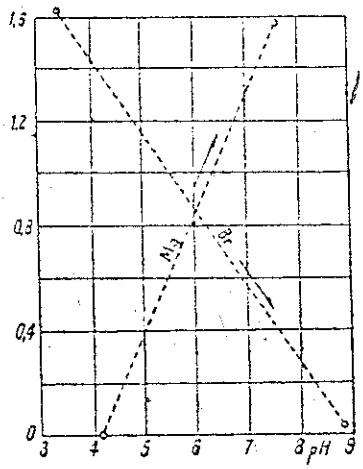

FIG. 9. — Diagrama que muestra la influencia de la acidez del medio en la combinación del magnesio y del bromo con la gelatina.

muro y el magnesio se unían a la gelatina y también a las proteínas del cerebro humano, en exacto acuerdo con las leyes de Loeb. Es decir que, *a medida que el medio se torna más alcalino el magnesio se combina con él en mayor cantidad.* Por el contrario, con el bromo la reacción se realiza en la misma proporción pero en medio ácido. Esto se demuestra en el diagrama de la Fig. 9.

Esto revela que el *"bombeo" no sólo produce un cambio en el estado de permeabilidad de las paredes de los vasos medulares,* sino que la forma específica de irritación del sistema nervioso que se obtiene de esta manera, se expresa, evidentemente, por

la destrucción del curso normal de muchos otros procesos del organismo, incluídos posiblemente su equilibrio ácido-básico.

Todavía debemos mencionar otro detalle. Los experimentos de Lumière, han demostrado que las variaciones del pH de la sangre, producidas en la sangre de los cobayos mediante el agregado de ácido o álcalis, duran poco tiempo, desapareciendo dentro de la hora o dos horas. En nuestros casos este tiempo era suficiente no sólo para que se produjeran cambios temporarios, sino cambios finales en el curso de los procesos que estudiamos. De todo esto podemos concluir que: *el curso y el resultado de algunas reacciones biológicas están determinados desde el comienzo mismo de la acción del agente irritante sobre el objeto tratado.*

Describiré aún otro grupo de pruebas con el objeto de caracterizar la naturaleza *del "bombeo", como un medio que determina no una, sino muchas consecuencias distintas.* Este material se obtuvo en el curso de una epidemia de meningitis cerebroespinal, por el año 1926, y fueron la lógica consecuencia de nuestros experimentos con rabia, escarlatina, difteria, etc.

Nos parece necesario hacer estas indicaciones para obtener resultados apropiados, porque no hay dudas que el antígeno se localiza en el sistema nervioso central. El proceso de auto inmunización comienza al mismo tiempo que el proceso general y después de 2 ó 3 semanas ya suele ser considerable; sin embargo, sabemos que en ese tiempo la enfermedad no sólo no ha disminuído sino que se encuentra más bien en el acmé de su desarrollo. Si en ese momento se puede reforzar el acceso al cerebro de los anticuerpos circulantes de la sangre, puede acelerarse la curación de la enfermedad.

El "bombeo" es sin duda, el medio más apropiado para conseguir este propósito, ya que después de las primeras dos semanas, el espeso pus que llena los espacios subaracnoideos, se torna habitualmente más flúido y acuoso, siendo fácil extraerlo a través de la aguja.

El único obstáculo para la realización del experimento reside en otra parte, como lo veremos más adelante. Fué en los casos de meningitis que decidimos aplicar el "bombeo" en los seres humanos. Es natural que las condiciones sean aquí algo diferentes

de las que rigen en los experimentos en animales, en los que extraíamos la mayor cantidad de líquido posible, lo que podíamos repetir todas las veces que fuera necesario para obtener el efecto deseado sin provocar efectos desagradables. En el hombre el líquido cefalorraquídeo es muy abundante, alcanzando con la edad de 150 a 200 c. c. Se estima que el uso de un tercio o un cuarto de esa cantidad, para el "bombeo", puede ser peligroso, por lo que decidimos usar una jeringa de 10 a 15 c. c., con la que repetíamos la operación sacando y reinyectando el líquido unas 10 ó 15 veces. En esta forma se pudo aplicar el "bombeo" al ser humano, especialmente en la meningitis, ya que en esta enfermedad la cantidad de líquido aumenta tanto habitualmente, que es necesario sacarlo diariamente.

Además, es común en cirugía una forma de anestesia raquídea, debida a Bier, en la que la sustancia anestésica (cocaína) se inyecta y extrae varias veces. Este método fué propuesto por el cirujano francés Le Filliatre, para mezclar la cocaína con el líquido cefalorraquídeo, con el objeto de extender la anestesia a las regiones situadas más arriba de la región lumbar de la médula. El autor no menciona ningún caso desgraciado con el uso de este procedimiento.

Nuestra experimentación con el "bombeo" en la meningitis epidémica, la realizamos en los años 1925-26, en el Hospital Filatov de Leningrado, en colaboración con el Dr. Y. K. Panferov. El material lo formaban siete niños que ya habían sido sometidos a la punción lumbar repetidas veces con el objeto de disminuirles la presión intracraneal, sin que se hubiera notado mejoría alguna. Entonces decidimos combinar la punción con el "bombeo". Se extraía y reinyectaba el líquido de 5 a 8 veces, tirando al final el contenido de la última jeringa; luego se colocaba nuevamente la jeringa en la aguja y se repetía el procedimiento unas 5 ó 10 veces más, dejando entonces que el líquido saliera espontáneamente por la aguja en cantidad similar a la que se había tirado primero, cuando la primera punción. Pocos días después se repetía el procedimiento, observándose que cinco de los niños se recobraron sin defectos, iniciándose la defervescencia de la enfermedad en forma coincidente con la aplicación del "bombeo". El sexto paciente también se recuperó, pero no creemos que ello se debiera a nuestro procedimiento; en cuanto

al séptimo, murió después de la primera aplicación del "bombeo". No pudimos separar la idea de esta muerte del uso del procedimiento y en consecuencia no usamos más el método en la meningitis humana.

Dos años más tarde el Dr. S. N. Markov (de Ufa), empleó el "bombeo" en un caso de meningitis del adulto, con buenos resultados, y en 1930, el Dr. M. B. Litvin, (en Mogilev, sobre el Dniéper), también tuvo éxito en casos similares, que comprendían enfermos complicados y comunes. Este autor usó además del "bombeo" otros procedimientos terapéuticos (inyecciones de suero, proteinoterapia, "autocefalorraquídeoterapia", etc.).

Ante la prueba aportada por su material, el autor llegó a la conclusión de "que el efecto general del bombeo en la meningitis cerebroespinal es equivalente al efecto de la punción lumbar común", sin relacionar la mejoría de sus pacientes con la aplicación del método.

Observando los cortos resúmenes de sus protocolos, vemos que en casi todos sus casos usó el "bombeo" tan sólo una vez, en tanto que nosotros lo practicábamos repetidamente con intervalos de 1, 2 ó 3 días, combinándolo con la punción lumbar de práctica. Las conclusiones a que hemos podido arribar con nuestros trabajos, son pruebas en favor de la influencia indiscutible que ejerce el método en el curso de la meningitis cerebroespinal. Lo mismo debe decirse de uno de los casos del Dr. S. N. Markov.

En dicho caso se comenzó con repetidas punciones lumbares, que no fueron efectivas. Al practicarse el primer "bombeo" la temperatura bajó en 2,5°C., mejorando rápidamente el estado general. En los días siguientes hubo una nueva elevación de la temperatura que cedió rápidamente ante un nuevo "bombeo". El procedimiento debió ser repetido dos veces más, con el mismo resultado, curando el enfermo.

Es interesante consignar la similitud de lo ocurrido en uno de nuestros casos. El mismo día del primer "bombeo" la temperatura cayó a la normal, quedando así al día siguiente; sin embargo, al tercer día se elevó la temperatura cambiando también el cuadro general. Se repitió entonces el "bombeo", que nuevamente hizo regresar todos los síntomas por dos días. Este juego

se repitió todavía por dos veces más para terminar con la completa curación del enfermo.

Estas y otras observaciones semejantes nos convencieron de que el "bombeo" tiene, indiscutiblemente, en algunos casos de meningitis cerebroespinal, un efecto favorable sobre la enfermedad. Parecería, por los resultados obtenidos, que todo confirma la corrección de nuestras primeras concepciones; sin embargo la comparación con otra serie de datos deja *ciertas dudas acerca de la especificidad de la reacción que nos ocupa.*

En efecto, si el antígeno está en el cerebro ¿por qué es necesario que salga del cerebro y penetre en otros órganos a través de la sangre para producir anticuerpos? La inmunidad debiera presentarse en el lugar y si no la encontramos, por ejemplo en la rabia, es sólo porque el proceso de afección progresiva del sistema nervioso se desarrolla allí, en forma particularmente violenta. Sin embargo, aun en dicha enfermedad es posible obtener cierto grado de inmunidad activa del sistema nervioso central, como lo comprobáramos ya en 1926 en los experimentos en colaboración con A. V. Ponomarev [3]. Tomábamos entonces, cerebro inoculado con rabia y lo tratábamos con líquido cefalorraquídeo, colocándolo en un termostato, luego se lo filtraba a través de una bujía, inyectando repetidamente el filtrado en el espacio intratecal de los conejos. Cuando más adelante se infectaba a estos conejos, se veía que eran mucho más resistentes que sus compañeros testigos.

Las cosas ocurren mejor con los meningococos, que es sin duda, un estimulante débil. La enfermedad dura semanas terminando frecuentemente no sólo en curación, sino en curación *ad integrum.*

También se debe prestar atención especial al carácter rítmico del mejoramiento de la enfermedad, que se observa frecuentemente en la meningitis. Si este mejoramiento tiene lugar en virtud de un factor específico ¿qué es lo que determina la recaída?

Desde este punto de vista es imposible explicar la inmunidad de la enfermedad. Los procedimientos de laboratorio de inmunización activa producen su efecto en períodos de menos de 1 ½ a 2 meses, aunque sabemos que la meningitis cerebroespinal dura a veces períodos más largos.

[3] Speransky. *Ann. de l'Inst. Pasteur.* Vol. 41, 1927.

¿Será entonces, que el sistema nervioso es incapaz de producir inmunización activa, o bien que este proceso se encuentra retardado?

Recorriendo la literatura se ve que este problema ha sido estudiado pero con resultados muy contradictorios. El tema ha sido examinado desde el punto de vista de los distintos anticuerpos: hemolisinas, aglutininas y antitoxinas. Neufeld, por ejemplo, no encontró hemolisinas en el líquido cefalorraquídeo de conejos a los que había tratado con inyecciones intrarraquídeas de eritrocitos de oveja. Muttermilch, trabajando en las mismas condiciones, los encontró tanto en la sangre como en el líquido, siendo en éste unas 100 veces más fuerte que en aquélla. Illert, Grabow y Plaut, descubrieron, también en conejos preparados adecuadamente, la presencia de hemolisinas y aglutininas, que hacían su aparición directa en el líquido cefalorraquídeo, sin pasar desde la sangre; sin embargo, la cantidad de estas sustancias en la sangre era de 10 a 80 veces más importante que en el líquido espinal. Marie, inmunizó animales inyectándoles toxina tetánica por vía intracerebral a pequeñas dosis, pero sin llegar a los resultados deseados. Muttermilch y Salomon, repitieron estos experimentos sustituyendo la toxina por la anatoxina, encontrando que los animales tratados en esta forma soportaban bien la inyección intracerebral de dosis mortales de toxina. Descombey, en cambio, en las mismas condiciones experimentales obtuvo resultados opuestos, y basándose en sus trabajos niega toda diferencia entre los métodos subcutáneo o intracerebral de inmunización de los animales con la toxina tetánica.

Con el objeto de aclarar esta cuestión realizamos una serie de experiencias en colaboración con N. N. Nikitin y con A. V. Ponomarev [4], utilizando la anatoxina diftérica.

Usamos conejos y perros en nuestra experimentación. Estos últimos en virtud de su tamaño son más convenientes porque la técnica resulta más simple. Además, la cantidad de líquido cefalorraquídeo es mucho mayor en el perro que en el conejo, por lo que una misma cantidad de anatoxina inyectada en el conducto raquídeo, cambia la composición del líquido, mucho menos en

[4] N. N. Nikitin y A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 30, Nº 1, 1930; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 70, Nos. 3, 4, 1930.

aquél que en éste. Esto a su vez, disminuye el trauma nervioso general y el shock local de los elementos involucrados en el proceso.

La vacunación se realizaba por vía subaracnoidea e intracerebral en los conejos, y por vía subaracnoidea solamente, en los perros. Los animales testigo de ambos grupos eran vacunados por vía subcutánea. Las inyecciones de anatoxina se repetían varias veces con intervalos de semanas. Después de un tiempo prudencial (8 días o más), se inyectaba a los animales por vía intracerebral, con toxina diftérica, *dando 10 dosis mortales a los conejos y de 100 a 200 dosis a los perros.*

Todos los animales experimentados permanecieron sanos, no sólo en los días inmediatos, sino durante todo el período de observación. En cambio, *todos* los testigos morían dentro de las 10 a 48 horas.

Mucho antes de probarlos con la toxina, el líquido cefalorraquídeo y el suero sanguíneo de los perros habían sido probados en su contenido en antitoxina, encontrando que el título del líquido era sólo dos veces más bajo que el de la sangre. Esto justifica la creencia de que la antitoxina de la zona cerebral en nuestros perros, era de origen local y que había penetrado desde la sangre como resultado de la irritación meníngea. Luego inyectamos suero antidiftérico intrarraquídeo a otros perros, para comprobar después de un cierto tiempo su presencia en el líquido cefalorraquídeo, encontrando que ya a los dos o tres días no podía ser dosado, y eso que la estimulación meníngea provocada por el suero no es ni pizca menor que la provocada por la anatoxina. Si tomamos en cuenta la cantidad de cada una, debemos admitir que la irritación provocada por el suero es todavía más grande que la motivada por la anatoxina. *Nuestros animales, sin embargo, un mes después de la vacunación soportaban la inyección intracerebral de 250 dosis mortales de toxina diftérica, sin mostrar ningún síntoma.*

Comparando estos resultados con los dados más arriba, resulta claro que la producción de antitoxinas en el cerebro es más fácil que la producción de otros anticuerpos, por ejemplo: hemolisinas o aglutininas. Esto se explica por la especial sensibilidad de los elementos nerviosos a las toxinas. Las toxinas y toxoides son irritantes mucho más poderosos que los eritrocitos y las bac-

terias, y tanto más cuanto que estos deben ser desintegrados primero y este proceso lleva su tiempo.

Entre las observaciones incidentales que realizamos en el curso de los experimentos descritos, vale la pena destacar que *el poder antitóxico del suero de los perros inyectados por vía intratecal fué siempre más alto que el de los inyectados por vía subcutánea.* De lo que se desprende que la irritación adicional de los elementos nerviosos por el agente específico, conduce también a una producción más acentuada de anticuerpos en otras partes del organismo.

Estas pruebas demuestran también que *la inmunización local activa del sistema nervioso central, no sólo es posible, sino que es la forma de inmunización que da más esperanzas.* Comienza desde el primer día en que actúa el antígeno y puede ser dosado el anticuerpo, ya en los primeros días, valiéndose de medios biológicos apropiados.

Aquí nos encontramos nuevamente con la cuestión de si la curación de la meningitis depende realmente de las reacciones específicas entre el antígeno y el anticuerpo, o si se ha probado en forma objetiva e incontrovertible que el meningococo es la causa de la enfermedad desde el principio hasta el final.

No tenemos ninguna prueba de esto y mucho menos una incontrovertible. El proceso ha sido y es problemático. Cuando comenzamos los experimentos con el "bombeo", en pacientes que sufrían de meningitis epidémica, compartimos el punto de vista general, relacionando los indiscutibles efectos obtenidos en algunos casos, con las reacciones de la inmunidad. Los trabajos posteriores nos obligaron a alterar nuestras concepciones originales y a buscar nuevas explicaciones. El largo número de experimentos descrito en los capítulos precedentes de este libro, muestran que tanto la simple extracción del líquido cerebroespinal como el "bombeo", ejercen una marcada influencia en el curso de muchos procesos. Además de las reacciones que se producen en los vasos y en las membranas de la médula, es necesario tener en cuenta *la irritación que produce en el sistema nervioso el proceso operatorio.*

El grado y distribución de las reacciones biológicas en las distintas partes del organismo, incluído el sistema nervioso, están alterados; pueden verse aumentados algunos fenómenos patológicos y

otros disminuídos. Por lo que para juzgar el método del "bombeo" debemos tener en cuenta no sólo la "barrera", o la permeabilidad de la pared vascular, sino también el hecho de que este proceso es una *forma específica de "masaje cerebral"*.

El estudio de las propiedades del objeto reactivo y del carácter de sus reacciones es la tarea básica para dilucidar la naturaleza de los fenómenos que consideramos.

Los experimentos relacionados con este asunto forman el capítulo siguiente de este libro.

CONDICIONES Y FORMAS DE DESARROLLO DE LOS PROCESOS DISTROFICOS DENTRO DEL SISTEMA NERVIOSO

CAPITULO XIV

MECANISMO DE LAS AFECCIONES SEGMENTARIAS DEL SISTEMA NERVIOSO A TRAVES DEL TRONCO NERVIOSO

En uno de los capítulos precedentes dedicado a la circulación, analizando una serie de datos, dividíamos la circulación de las distintas sustancias a lo largo de los troncos nerviosos en dos formas: activa y pasiva. Llamábamos activa a la reacción bioquímica entre la sustancia introducida y el tejido nervioso, lo que en términos generales implica que *la circulación activa es siempre una injuria.*

Los procesos que se desarrollan como resultado de la penetración de una sustancia extraña en los nervios, se conducen, en consecuencia, por lo menos en dos formas. Por un lado tenemos la irritación o ruptura de las partes periféricas del nervio, que *dan lugar a mecanismos reflejos subsecuentes;* y por otra parte la célula nerviosa central puede ser el *substrato directo sobre el que actúa la sustancia usada.* Ambos procesos ocurren simultáneamente superponiéndose el uno al otro, con lo que se crea una combinación compleja, en la que no es posible distinguir los elementos componentes.

Para juzgar los procesos que tienen lugar en el sistema nervioso, tenemos solamente las reacciones externas que reflejan esos procesos en la periferia. Así, nosotros consideramos al tétanos local de un grupo de músculos, como una de las formas de reacción nerviosa, porque podemos eliminarla fácilmente cortando el nervio correspondiente. Del mismo modo, exactamente, hemos visto desaparecer el rash y el dolor de garganta en la escarlatina, ejerciendo influencias sobre el sistema nervioso. Como el comienzo

del tétanos está habitualmente relacionado con la aparición de la toxina en los nervios periféricos, resultaba interesante usar esto *como método de investigación de la génesis de otros procesos locales,* usando otras sustancias como irritantes locales.

Esto nos llevó, naturalmente, al estudio de las úlceras tróficas. Sabemos desde Magendie, que la estimulación del ganglio de Gasser, determina la aparición de ulceraciones en la córnea del conejo, y Samuel —uno de los fundadores de la teoría de la función trófica del sistema nervioso— usaba los irritantes químicos para irritar las estructuras nerviosas, provocando distintas perturbaciones en los tejidos. Partiendo de este punto, comenzamos nuestros trabajos.

Dentro de los procesos patológicos locales que se originan como consecuencia de una enfermedad o de una injuria al sistema nervioso, están las úlceras crónicas, que en el hombre son muy frecuentes, sobre todo en los miembros inferiores. Charcot, ya había observado que no toda injuria proferida a un nervio terminaba con lesiones distróficas de los tejidos, y que tales lesiones estaban relacionadas *no con la cesación de la función nerviosa, sino con su irritación.* De acuerdo con las observaciones de los cirujanos norteamericanos W. Mitchell, Morehouse y Keen, la lesión parcial de un nervio es más peligrosa, a este respecto, que la sección total. También señalan el papel que tienen la inflamación y la infección de los nervios lesionados. Así, las úlceras tróficas, después de la lesión del ciático, ocurren más frecuentemente en los casos que van acompañados de supuración y en los que la neuritis aparece durante la curación.

Levashev y Lapinsky, consiguieron, hace ya mucho, producir úlceras crónicas en las extremidades de los perros, y sus experimentos fueron confirmados posteriormente por otros autores. El principio del método se basa en la aplicación de sustancias químicas al nervio ciático (por ejemplo, un hilo embebido en ácido sulfúrico, yodo o aceite de crotón). Dos o tres meses después se ven aparecer, en unos pocos animales (cerca del 20 por ciento), ulceraciones correspondientes al lado del nervio irritado. A. S. Vishnevsky [1], repitió estos experimentos, dedicando especial aten-

1. A. S. VISHNEVSKY. *Vestn. Khirurg. i Pogr. Obl. (Messenger of Surgery and Related Fields),* Nº 39, 1928.

ción al papel de la supuración y a la irritación permanente del cabo centrípeto del nervio ciático seccionado, en los perros. Para ello producía la supuración de la herida operatoria, suturando además el extremo centrípeto del nervio a los músculos no paralizados, de modo que las continuas y leves contracciones de aquéllos fueran el trauma constante.

Como resultado obtuvo ulceraciones crónicas de las extremidades en el *100 por ciento de sus casos*. Las úlceras se desarrollaban entre el mes y medio y los dos meses, independientemente de las condiciones en que hubieran sido mantenidos los perros, observándose que a menudo curaban, después de la extirpación del neuroma del extremo centrípeto del nervio.

De esto se desprende que las úlceras tróficas de las extremidades se desarrollan, fundamentalmente, siguiendo las formas de un reflejo. La irritación del extremo centrípeto del nervio dañado, determina el punto de partida de todo el proceso.

Hay otros fenómenos, sin embargo, que dan lugar a pensar que *el proceso no se limita sólo a esto*. En primer lugar, no estamos aquí frente a un simple reflejo. Ya sabemos que en el tratamiento médico de las úlceras tróficas no sólo se saca el neuroma de los nervios espinales, sino que se sacan también las conexiones simpáticas, lo que conseguía Leriche, mediante la simpatisectomía periarterial. Lo mismo conseguía Razumovsky alcoholizando la vaina vascular y Diez, mediante la incisión parcial de la cadena simpática, etc.

El segundo punto reside en las recidivas, que según las estadísticas, son sumamente frecuentes después de la curación operatoria de las úlceras atónicas. Las causas que producen recidivas son también muy interesantes; por ejemplo: A. S. Vishnevsky, observó que en cierto número de sus pacientes, operados por el método de Molotkov, y ya curados, *recaían fácilmente cuando el sujeto enfermaba de gripe*. Cuando la gripe curaba, la ulceración volvía a curar.

En sus experimentos, A. S. Vishnevsky[2] seccionaba el ciático de un perro anestesiado en la parte media del muslo, y entonces se colocaba una pequeña cantidad de secreción purulenta mucila-

[2] A. S. Vishnevsky. *Vestn. Khirurg. i Pogr. Obl.* Nº 41, 1928; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 63, Nos. 5, 6, 1928.

ginosa, tomada de un ser humano, en el extremo centrípeto del nervio, al que se frotaba un poco con dicha sustancia. Luego se suturaba la herida y acto seguido se extraía el líquido cefalorraquídeo, repitiéndose la extracción cada 2 ó 5 días y por 2 ó 3 veces en total. La región de la herida no era sometida a nueva irritación.

Unos 7 ó 12 días más tarde se observaba la planta de la pata; allí aparecía hinchazón y fluctuación, pérdida del pelo y finalmente tenía lugar la ulceración de la planta de la pata correspondiente al nervio traumatizado; la lesión aparecía en la parte posterior y también en el lóbulo correspondiente al talón. La ulceración se agrandaba rápidamente tanto en superficie como en profundidad, comprendiendo los tendones, coyunturas y huesos, de modo tal que a veces el proceso no podía ser clasificado como úlcera sino como gangrena. En algunos animales esto conducía a la pérdida de los dedos y aun de parte de la pata. Frecuentemente aparecían secuestros óseos, no en las coyunturas ni en la extremidad epifisiaria de los huesos, sino en el medio de la diáfisis de los huesos del metatarso, por ejemplo. Todo este proceso se desarrollaba *en medio de tejidos completamente sanos*. Vemos aquí que un proceso que en manos de otros autores tomaba períodos de 2 a 3 meses, para producirse, se desarrollaban en estas nuevas condiciones en forma mucho más rápida e intensa. (Láminas 4 y 6).

Más aún, en todos nuestros casos después de un cierto período (de 5 a 10 días a 8 semanas y más), se desarrollaba una úlcera atónica similar, o gangrena, *en el sitio simétrico de la pata sana*. (Lámina 5). Esta formación de úlceras simétricas es conocida desde hace mucho y es ya familiar en la clínica, pero esto no se había obtenido nunca previamente en la experimentación, usando sólo el nervio de un solo lado.

Es importante mencionar la posibilidad de una causa directa en la formación de estas lesiones, por ejemplo el trauma, que estaba excluído. En la mayoría de los casos el proceso comienza con hinchazón edematosa de una zona restringida, la piel se adelgaza, apareciendo un foco fluctuante debajo de ella. Si se incinde esta zona sale un líquido serosanguinolento, siendo evidente que los tejidos situados más profundamente se encuentran también afectados. Es decir, que la distrofia comienza en las partes

subyacentes alcanzando la superficie sólo en forma gradual y formando allí una úlcera atónica.

Posteriormente se descubrió que la infección del nervio lesionado no era el único, o por lo menos el principal factor en el desarrollo de las afecciones simétricas. Tomamos entonces, bilis en vez de la secreción mucilaginosa de pus, y la inyectamos en el extremo centrípeto del ciático seccionado. Como en el caso anterior, se extrajo el líquido cerebroespinal, terminando toda la operación dentro de las mejores condiciones de asepsia, lo que dió una curación por primera de la herida operatoria. Los resultados no fueron diferentes a los ya referidos.

Pigalev y Kuznetsova, Suslov y Galkin [3], usaron como irritantes distintas sustancias químicas (gas de mostaza, aceite de crotón, ácidos, álcalis, formalina, fenol, etc.), y emulsiones frescas de órganos normales, observando en todos los casos los mismos resultados. En consecuencia, el fenómeno descrito no está relacionado con la mielitis de origen infeccioso, que en algunos casos puede ser producida, en animales, introduciendo un agente infeccioso en el tronco nervioso. Sin embargo, aquí debe haber tenido lugar algo similar ya que *las afecciones simétricas de las extremidades de los perros, pueden desarrollarse sólo como resultado de una afección simétrica del sistema nervioso.*

El estudio del movimiento de distintas sustancias a lo largo de los troncos nerviosos, dan una cantidad de indicios que sugieren la posibilidad de una acción directa de la sustancia tomada por las células del sistema nervioso central. Sin embargo, esta acción por sí sola, apenas si puede explicar algunas cosas. Por otra parte es imposible estudiar esta acción separadamente de los otros factores coexistentes, debido a la existencia de los cilindroejes, es decir, que parte de los mismos elementos centrales, están sometidos a la irritación desde el momento mismo de la penetración del agente irritante dentro del nervio; o sea que la irritación comienza antes de que el irritante penetre dentro de la célula nerviosa. Además, en cierto número de casos el efecto de la acción del agente irritante se manifiesta por destrucción

[3] I. A. Pigalev y Z. G. Kuznetsova. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 30, Nº 1, 1930; *Zeitschr f. d. ges. exp. Med.* Vol. 67, Nos. 1, 2, 1929; G. V. Suslov. *Arkh. Biol. Nauk,* Vol. 32, Nº 2, 1932; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 83, Nos. 3, 4, 1932.

de tejidos sólo muy posteriormente; en algunos casos se observó la afección simétrica de los tejidos blandos y de los huesos de la pata sana de un perro, solo al décimocuarto día del comienzo de los experimentos y en algunos casos no apareció hasta después de 2 a 3 meses. Después de un período semejante ya no quedan ni rastros del agente irritante en el organismo, máxime cuando éste ha sido aplicado una sola vez.

Estudiando las consecuencias de la congelación de la corteza cerebral en los perros, ya habíamos encontrado fenómenos similares. Si la irritación procedente de la región lesionada alcanzaba una intensidad particular, *no podíamos detenerla aunque extirpáramos la región que actuaba de irritante.* En algunos casos este proceso tiene lugar rápidamente, en tanto que en otros casos es más lento, pero de todos modos se desarrolla según las mismas líneas generales que hemos descrito en los casos de afección de las glándulas suprarrenales en la intoxicación diftérica, *donde los cambios correspondientes se presentaban cuando ni siquiera una simple molécula de la toxina había podido estar en contacto con dichas glándulas.*

P. N. Ulyanov, también se dedicó especialmente a la producción de afecciones simétricas, irritando sólo uno de los lados. Además, en vez de aplicar el irritante en el tronco nervioso, lo hacía en el músculo, es decir en las más finas ramificaciones nerviosas. Por lo demás, las condiciones experimentales eran aquí muy semejantes a las usadas en las pruebas con toxina tetánica.

Se usaron perros como animales de experimentación y el agente irritante era yoduro de potasio. Al comienzo de su trabajo P. N. Ulyanov, procedió a la comparación de la rapidez de formación del rash epidérmico y de las ulceraciones obtenidas según las distintas formas de intoxicación yódica, es decir, según la vía usada, intravenosa, subcutánea o intramuscular. Comprobó así que los síntomas de yodismo en forma de pápulas, ampollas, erosiones o úlceras genuinas, aparecen todavía más rápidamente después de la inyección intramuscular que después de la inyección endovenosa.

Por otra parte, no se trataba de fenómenos generales de envenenamiento, lo que se pudo comprobar por medio de experimentos con solución de yoduro de potasio que se inyectaba por

vía intramuscular y sólo de un lado del animal. En estos casos las lesiones de piel también resultaron asimétricas siendo más intensas y de aparición más rápida que las que aparecieron ocasionalmente en el lado no inyectado. Si se inyectaba la solución de yoduro en los músculos de una de las extremidades posteriores, se desarrollaban rash, alopecía y eczema, primero del mismo lado y luego en los sitios simétricos del lado opuesto y más tarde aún en otras partes de la piel. También aquí estamos frente a un proceso que comienza en forma segmentaria.

Valorando los resultados obtenidos, no se debe omitir mencionar su correspondencia con lo que se ha observado en la experimentación con la toxina tetánica, dentro de condiciones experimentales similares. Aquí también el efecto se manifiesta primero del lado de la irritación, la generalización del proceso es un tétanos segmentario y finalmente la enfermedad toma todo el sistema muscular aproximadamente en la misma forma en que se extienden las afecciones cutáneas. Si tenemos en cuenta sólo la génesis de este proceso, *parecería que no existe un paso infranqueable entre ciertas formas de rash cutáneo y el tétanos.*

El Dr. P. V. Manenkov [4], obtuvo otra forma de distrofia simétrica por irritación unilateral, introduciendo fragmentos de hilos de cobre en la cámara anterior del ojo de un perro. Como resultado se obtenía un proceso inflamatorio de la córnea y del iris y a veces panoftalmitis. Se procedía extrayendo el primer día el líquido cefalorraquídeo, lo que se repetía cada 2 ó 3 días, observándose que el otro ojo enfermaba después de los 5 a 15 días. El primer síntoma era fotofobia, seguida de hiperemia periquerática que aumentaba día tras día, siguiéndose rápidamente de opacidad corneana leve o intensa, localizada o difusa. En un caso observamos que los vasos pericorneales comenzaban a crecer hacia adentro de la misma, afectando el aspecto de una gruesa capa. Además se podían observar, entre otros fenómenos patológicos, la aparición de focos de oscurecimiento en el cuerpo vítreo del ojo "simpatizado". Estos focos eran asépticos, como se probó bacteriológicamente, luego de la autopsia.

Es posible demostrar la simetría de los cambios nerviosos en los traumas químicos (infecciosos) unilaterales de los troncos ner-

[4] P. V. Manenkov. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 29, No. 1, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 63, Nos. 5, 6, 1928.

viosos, no sólo en los casos de úlceras tróficas, sino también en el caso de otros procesos. Me permitiré presentar algunos casos de mi experiencia personal, relativos a este asunto, en los que se incluyen investigaciones acerca de la regeneración nerviosa. Este trabajo quedó a cargo de A. S. Vishnevsky[5], siendo B. S. Doinikov, el encargado de los estudios histológicos.

El proceso de la regeneración nerviosa se divide en dos partes: el crecimiento y unión de un sincicio de fibras protoplasmáticas entrelazadas y la proliferación de los cilindroejes a partir de los extremos centrípetos (Cruikschank, Waller, Perroncito, Ramón y Cajal, Bielschowsky, Heidenhain, Ranson, Krasin, Doinikov).

Estudiando las condiciones que facilitaron o impidieron el curso de este proceso, distintos investigadores han tenido en cuenta cierto número de condiciones, tales como el tamaño del defecto, la posición y el grado de separación de los trozos, la infección, las cicatrices, los cuerpos extraños, etc. Todas las características enumeradas son locales y la mayoría de carácter externo. La posibilidad de que el proceso de regeneración nerviosa pueda ser influenciado por los procesos que tienen lugar en la complejidad del organismo, no ha atraído toda la atención que merece. Por su parte el problema del papel del propio sistema nervioso en este fenómeno ha sido dejado de lado.

Nuestras investigaciones comprenden tres series de experimentos, semejantes en el plan pero difiriendo en el tiempo en el cual se tomaba el material histológico. Siempre se procedía con pares de animales, dejando uno de testigo. El primer paso era exponer y seccionar, bajo narcosis, ambos nervios ciáticos a la altura de la articulación de la cadera en ambos animales simultáneamente. En el animal experimentado se suturaba de inmediato el nervio izquierdo, pero introduciéndose algún irritante químico o biológico (aceite de crotón, microbios virulentos, etc.), en el cabo proximal del nervio derecho. También en el testigo se suturaba el nervio pero sin la introducción de sustancia extraña alguna, en ninguno de los nervios. La operación finalizaba con la extracción del líquido cerebroespinal en ambos animales, procedimiento que se repetía dos o tres veces más en los días siguientes. Luego, transcurrido cierto tiempo, se sacrificaban los animales

5 A. S. Vishnevsky. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 76, Nos. 1, 2, 1931.

y se sometía a examen la porción de nervio suturada y de su inmediata vecindad. En la primera serie se tomó el material dentro de los 2 ó 3 días de la operación, en la segunda a los 7 u 8 días, y en la tercera después de 6 ó 7 semanas.

A continuación damos los resultados recogidos por A. S. Vishnevsky.

PRIMERA SERIE (2 a 3 días)

En el grupo de los *animales experimentados no había signo alguno de regeneración nerviosa.* Lo único observable era la separación de las fibrillas ("desflecamiento" de Cajal) y algunos pocos mamelones de crecimiento. Al mismo tiempo, las preparaciones tomadas del testigo, mostraban en el sitio mismo de la sutura *un claro cuadro de comienzo de proceso regenerativo.* Se veían gran número de axones jóvenes que terminaban en gruesos mamelones, acompañados de los primeros estadios de las espirales de Perroncito.

SEGUNDA SERIE (7 a 8 días)

Grupo experimentado. En la región de la sutura nerviosa se notaba la presencia de finas fibras de cilindroejes, entretejidas en forma de "fieltro" (crecimientos irregulares siguiendo el tipo de formación de neuromas). Los mamelones pequeños y escasos. *Sólo en pocos lugares se veían fibras solitarias cruzando la línea de sutura.* En la gran mayoría de los casos, las fibras terminaban en el centro a gran distancia de los límites de la cicatriz.

Grupo testigo. Regeneración muy intensa en la región de la sutura nerviosa. Los cilindroejes colocados uno al lado del otro, creciendo en línea recta a todo lo ancho de la herida. La gran mayoría de los cilindroejes pasaban la línea de sutura. Cierto número de cilindroejes presentaban crecimiento notable en sentido centrípeto, provistos de gruesos mamelones de crecimiento.

TERCERA SERIE (6 a 7 semanas)

Grupo experimentado. Se ven fibras entrecruzadas en desorden formando un "fieltro" en toda la extensión de la línea de sutura en medio de los tejidos cicatriciales. Los cilindroejes son finos con raros y pequeños mamelones. *Sólo fibras aisladas cruzan la línea de sutura.* (Ver Lámina 7.)

Grupo testigo. El lugar de la sutura está ocupado por un nervio completamente regenerado y ya no quedan elementos de regeneración. Las fibras jóvenes corren en haces dentro de la vaina nerviosa de nueva formación. La regeneración de los nervios en la vecindad inmediata de la periferia del cabo nervioso es completa. (Ver Lámina 8.)

Todo esto se obtuvo en el curso normal del desarrollo del proceso, en medio de tejidos sanos y dentro de las mismas condiciones locales para ambos grupos de animales. A pesar

de que el agente irritante se aplicó a los animales experimentados, en una región topográficamente lejana y aun en el lado opuesto del cuerpo, tuvo como resultado la casi completa paralización del proceso regenerativo del nervio. El proceso se desarrolló como si se hubiera colocado una barrera infranqueable en el sitio de la sutura.

En los experimentos que siguieron, se encontró que la extracción de líquido cerebroespinal, a pesar de que influye en el proceso, no es indispensable, ya que el trauma químico del tronco nervioso por sí mismo, da aproximadamente los mismos resultados.

Estos experimentos establecen que puede haber influencias remotas que ejerzan su acción sobre el curso de procesos locales, permitiéndonos estimar desde un nuevo punto de vista la significación de factores cuya acción se reputó siempre local. En primer lugar, nos referiremos aquí a la infección. Ya hemos visto que la presencia de infección en el lado opuesto del cuerpo ejerce la misma influencia sobre el proceso de regeneración, que si se hubiera infectado el lugar de la sutura. De esto se desprende, inevitablemente, que cuando aparece supuración en la región de la operación, el proceso no se limita a la destrucción de los tejidos circundantes: *La enfermedad implica no sólo las porciones más cercanas de los cilindroejes, sino también los correspondientes elementos nerviosos en su totalidad, temporaria o permanentemente, privándolos de su capacidad de regeneración.*

El ejemplo siguiente, que pertenece al mismo orden de fenómenos, se refiere a la inervación vascular. Lo demostraré de dos maneras. La primera en relación con el llamado reflejo de Löwen, nombre que se usa en fisiología para indicar la dilatación de los vasos sanguíneos de un órgano, provocada por la estimulación del cabo central de un nervio receptor, siempre que las fibras vasomotoras se hayan conservado en los otros nervios (Löwen, Bradford, Bayliss).

P. S. Kupalov y F. D. Vassilenko [6], realizaron estos experimentos en mi laboratorio. Se tomaban perros a los que se ha inyectado unos 10 a 15 días antes, de 3 a 5 c.c. de una solución de yoduro de potasio al 2 por ciento, por kilo de peso,

6 F. D. Vassilenko. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 74, Nos. 5, 6, 1930.

en los músculos de una de las extremidades posteriores. Ya hemos visto más arriba que Ulyanov usó este mismo método en el estudio de la formación de lesiones simétricas de la piel.

El método experimental era el siguiente: Se curarizaba al perro y se lo sometía a traqueotomía. Se le practicaba respiración artificial y se lo mantenía caliente con botellas de agua caliente.

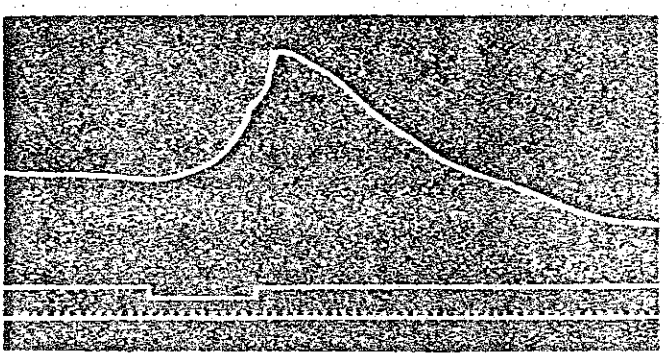

Fig. 10. — Reflejo de Löwen de la extremidad posterior de un perro, en el momento de la irritación del cabo central del nervio peróneo. Separación de los resortes, 110 mm.

Con el objeto de excluir la acción de la adrenalina se le extirpaban las suprarrenales. Luego se exponían y seccionaban los nervios peróneo y safeno, conectando las extremidades posteriores con un tambor de Marey.

Se tomaron seis perros en total, para el experimento y en ninguno de ellos obtuvimos el reflejo de Löwen, ya fuera en la pata en la que se había inyectado previamente el yoduro de potasio, o en la pata "sana" del lado opuesto. Igual número de animales usados como testigos, en las mismas condiciones experimentales, dieron correctamente el reflejo, como puede verse en el diagrama que reproducimos (Figs. 10 y 11).

E. P. Zakaraya [7], realizó una segunda forma de experimentos que también corroboran la simetría de los cambios vascula-

[7] E. P. Zakaraya. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 31, Nos. 2, 3, 1931; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 80, Nos. 5, 6, 1932.

res después del trauma nervioso de un lado. Al efecto usó conejos y como en casos anteriores, comenzó el experimento seccionando uno de los ciáticos, e inyectando el extremo centrípeto con aceite de crotón [8]. Acto seguido inyectaba de 20 a 30 c. c. de una solución de azul de trypan al 1 por ciento en la vena de la oreja del animal, procedimiento a veces singular y a veces repetido al día siguiente.

El azul de trypan es un colorante coloidal, que no puede pasar a través de la "barrera" hacia la zona del sistema nervioso

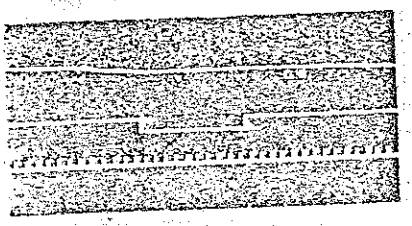

FIG. 11. — Ausencia de reflejo de Löwen de la extremidad izquierda posterior, luego de la irritación del extremo centrípeto del nervio peroneo. (Dos semanas antes del experimento se inyectó por vía intramuscular en la extremidad derecha anterior del perro, una solución al dos por ciento de ioduro de potasio).

central. Era interesante, entonces, ver si las propiedades de dicha "barrera", se alteraban en este caso y si ocurría tal cosa, cómo sucedía, es decir, si tenía lugar a todo lo largo de la médula y el cerebro o tan sólo en la región de los segmentos nerviosos correspondientes. *El experimento confirmó esto último.* Se encontró que bajo estas condiciones, el azul de trypan penetra realmente en la médula, tiñendo la aracnoides y la piamadre de color azul, lo mismo que distintos segmentos de la médula misma, en las regiones próximas al nervio lesionado. Cuando el nervio experimentado era el ciático, la mayor parte del colorante penetraba en la región caudal de la médula. A partir de aquí, la intensi-

8 Debemos decir que los conejos son mucho más resistentes al aceite de crotón que los perros. Estos son más sensibles a la inyección de esta sustancia en el nervio y mueren fácilmente con una dosis de 0,2 a 0,3 c.c., especialmente si la preparación es reciente. Por esto, cuando se experimenta con perros, es mejor evitar las inyecciones y limitarse a hacer punturas en el extremo centrípeto del nervio con una aguja mojada en el aceite.

dad de la coloración iba disminuyendo hacia el cerebro, para perder la coloración cerca de la mitad de la región dorsal.

En otros casos se sometió a los nervios de la región braquial, a traumas mecánicos y químicos; aquí se coloreaban la porción cervical de la médula y las regiones basal y posterior del cerebro. Las regiones torácica y lumbar de la médula permanecían incoloras. Todavía debe agregarse que la distribución del azul de trypan era uniforme en ambas mitades, izquierda y derecha de la médula, es decir, que el proceso fué simétrico (Ver Lámina 9).

Nuestras observaciones acerca del desarrollo de las afecciones nerviosas segmentarias, no se limitan a los materiales expuestos. Los otros datos que poseemos relacionados con este asunto, sirven al mismo tiempo para aportar nuevos detalles al proceso que estamos considerando; de aquí que estas pruebas complementarias se den en el curso de una nueva exposición.

La primera cosa que exige una demostración especial es la *cuestión del agente irritante y de la irritación en la génesis de las reacciones patológicas segmentarias*. Todavía será necesario volver sobre este asunto más de una vez, aunque el material analizado destaca la cuestión suficientemente. El trauma químico o infeccioso de las distintas estructuras nerviosas de la periferia, pueden ser fácilmente el punto de partida de este complejo proceso. *Su desarrollo se realiza en dos formas*. El conjunto está formado por la injuria inmediata infligida a los elementos nerviosos por la propia sustancia, y por una forma inusitada de irritación nerviosa. Esta última puede, no sólo interferir la función de la célula nerviosa, sino también destruirla.

En nuestros trabajos pudimos observar que bajo las mismas condiciones especialmente reguladas y equilibradas, el efecto no era siempre el mismo en intensidad. Los síntomas externos de la enfermedad, *diferían unos de otros, a veces muy intensamente tanto con respecto al momento de aparición y grado de intensidad, como con respecto a la historia posterior. Siempre transcurría un período de tiempo*, que variaba entre horas, días y aun semanas, entre el momento de aplicación del agente irritante y la aparición de los cambios objetivos. Durante este lapso, el animal no difería en nada de uno sano; sin embargo, dentro de su sistema nervioso había un proceso escondido, que luego se evidenciaba, como se veía en todos nuestros experimentos. Podemos

todavía completar esta descripción con los resultados de los trabajos de A. N. Astapov e I. P. Bobkov [9].

Mientras estudiaban estos autores, el mecanismo de acción del gas de mostaza y de la lewisita, aplicados directamente al tronco nervioso, hicieron entre otras, estas observaciones: Se exponía el ciático en el punto en que abandona la pelvis, mediante una incisión en la región glútea, eligiendo el borde superior del glúteo mayor, rechazando a éste hacia abajo con un gancho erina. Esto se hacía con el objeto de mantener el lugar lo más alejado posible del perineo y del escroto. Quedaba así expuesta la región donde sale el nervio ciático, y aparecen las ramas del pudendo que pasando a través del foramen isquiorrectal menor, se dirigen a la cavidad isquiorrectal, de donde corren hacia el perineo y los órganos sexuales. En esas condiciones se colocaba un fino anillo de platino mojado en una solución acetónica al 2 por ciento, de gas de mostaza o de lewisita, contra el fino tronco del nervio pudendo. La solución se evaporaba casi instantáneamente y la herida era suturada cuidadosamente.

Es importante señalar que generalmente no aparecen signos de inflamación en los sitios en que se aplican esas sustancias, cuando se las usa a esas concentraciones, fenómeno que no se produce ni inmediatamente ni en períodos posteriores. La operación terminaba con curación por primera. Durante los 2 ó 3 días subsiguientes el conejo permanecía saludable, luego aparecía una pequeña mancha azulada en la piel del escroto del lado correspondiente y en su parte más distal. Los tejidos circunvecinos se presentaban hinchados. Luego la mancha comenzaba a agrandarse gradualmente y el proceso terminaba con la mortificación seca de la piel del escroto en una superficie más o menos grande, observándose al mismo tiempo que el tamaño del testículo aumentaba. Entre tanto el otro testículo y su escroto permanecían indemnes. Después de algunos días empezaban a desaparecer los signos arriba descritos, *pero comenzaba a aparecer la hinchazón del escroto "sano", del lado opuesto.* En este caso el proceso no llegaba, sin embargo, hasta la mortificación, afectándose el tes-

9 N. A. Astapov e I. P. Bobkov. *Med. Sanit. Vopr. Protivokhim. Zashchit.* (*Medical and Hygienic Questions of Anti-Chemical Defence*), Symposium, Nº 1, 1932.

tículo aún más tarde cuando el proceso había llegado ya a su fin en el lado sometido a la irritación.

Este experimento muestra vívidamente que el desarrollo del proceso se realiza por etapas. Al comienzo tenemos el período latente común durante el cual el proceso que tiene lugar en la fina red nerviosa permanece invisible. Luego de la aparición de los síntomas locales, *este proceso latente continúa exteriorizando periódicamente pruebas de su desarrollo hacia la superficie. Así surgen una serie de períodos latentes para cada estado del proceso.*

Llegados a este punto quisiera preguntar: ¿Cuál es exactamente la diferencia entre el fenómeno descrito y el período de incubación considerado como signo característico de los procesos infecciosos y que es visto por muchos como el momento inicial de la "lucha" entre el microorganismo y el macroorganismo?

Las razones aducidas en este capítulo demuestran que ciertas formas de irritación de los aparatos nerviosos periféricos, pueden convertirse fácilmente en el punto de partida de las afecciones segmentarias que se desarrollan en el sistema nervioso. Si los elementos nerviosos han sufrido y no se han recuperado, si conservan trazas de los procesos patológicos que han tenido lugar allí previamente, las medidas tendientes a evitar los cambios patológicos en la periferia no salvarán la situación. Si los elementos nerviosos que han sufrido son arrastrados, directa o indirectamente, hacia la órbita de otros procesos nerviosos, esto agregará inevitablemente algo más a la irritación patológica ya existente.

Esto se comprende mejor cuando se observan las recaídas en la mayoría de los casos de úlceras tróficas, tratadas por la sección de las vías de inervación. Las estadísticas con las que estoy familiarizado (Mathey-Cornat, Durente, Shamov, A. S. Vishnevsky, Stradyn, Levenson, etc.), son uniformemente desalentadoras en lo que respecta a la interferencia quirúrgica, tanto del simpático como de las conexiones nerviosas.

La enfermedad real no es la úlcera que vemos en la periferia, y cortando los hilos del reflejo patológico, no tratamos la lesión básica, sino que como el avestruz, escondemos la cabeza en la arena, *haciendo el proceso invisible para nosotros.* Destruyendo temporariamente uno de los eslabones, no sólo dejamos intacta la causa del fenómeno, sino que lo reforzamos ya que el

agregado del trauma operatorio es en sí mismo un nuevo trauma nervioso. Y ya sabemos que cuando se producen las recaídas, éstas son siempre de mayor importancia. El trabajo de A. S. Vishnevsky, dedicado al tratamiento de las gangrenas espontáneas, por la neurotomía de los nervios espinales, aporta datos convincentes acerca de que el efecto operatorio es más útil y duradero cuanto menor ha sido la intervención en sí. La neurotomía repetida, conduce por lo general a una agravación, tanto de los síntomas de la gangrena como del estado general del paciente.

CAPITULO XV

EXTENSION DEL PROCESO DISTROFICO MAS ALLA DE LOS LIMITES DEL SEGMENTO

El material que contiene este capítulo se obtuvo, aproximadamente, con los mismos métodos experimentales descritos en el capítulo anterior.

Sabemos que los traumas nerviosos conducen habitualmente a distrofias unilaterales o simétricas y que la diferencia depende principalmente *de la magnitud de la irritación*. Asimismo hay razones para pensar que una misma causa puede regir el desarrollo de procesos que radiquen más allá de los límites del segmento primariamente afectado.

Con el objeto de analizar mejor este asunto continuamos nuestro trabajo en varias direcciones, incluyendo también el estudio de las transformaciones morfológicas debidas al trauma nervioso, a pesar de que no se puede esperar mucho de este método. Los cambios morfológicos que se operan en las células, ocurren con mucho retraso con respecto a los cambios funcionales de las mismas. El trastorno estructural, cuando ya es accesible a la observación inmediata, indica que el proceso que lo ha originado ha pasado hace ya mucho. Lo atractivo del método reside en el hecho de que da una idea claramente distinta de los cambios que se operan en las propiedades vitales de las células. También nos permite seguir, en cierta medida, las consecuencias del desarrollo del proceso.

Este trabajo está muy lejos todavía de haber alcanzado una conclusión; por lo que sólo describiré aquí los materiales correspondientes a algunas de las investigaciones de mis colaboradores, cuyos experimentos terminaron parcialmente en un análisis histológico que fué realizado bajo la supervisión de B. S. Doinikov.

También incluímos aquí las investigaciones de B. S. Doinikov, E. P. Zakaraya, G. V. Suslov, Y. M. Zhabotinsky, y parcialmente los de I. A. Pigalev, A. S. Vishnevsky, S. I. Lebedinsky, E. A. Uspensky y O. P. Vishnevsky.

El objeto de este trabajo era el análisis histológico de las distintas partes del sistema nervioso en distintos momentos, después de la aplicación del trauma químico o infeccioso en los nervios de la periferia. Se usó una gran cantidad de animales, entre ellos: perros, gatos, conejos y ratas.

En la mayoría de los casos el agente irritante era inyectado en el nervio suturándose después la herida. En algunos casos, se aplicaba la misma sustancia a la piel o se la inyectaba en los tejidos. Los animales soportaban estas operaciones muy bien en general, aunque, en algunos casos se desarrollaron procesos distróficos locales. Sin embargo, algunos de los animales morían aun después de un corto período, presentando síntomas de distrofia general. Otros vivían por un tiempo comparativamente largo que era suficiente como para realizar las observaciones y llevar a cabo nuevos experimentos. Después del tiempo requerido, se sacrificaban los animales y se sometía el material al examen histológico mediante los métodos de Nissl, Marchi, impregnación argéntica de Cajal modificada por Castro, Favorsky, etc.

El estudio de estas piezas revelaba que los cambios morfológicos se desarrollaban en el sistema nervioso central, no sólo después de la introducción de un irritante directamente en el nervio, sino también *después de su aplicación a la piel o después de su inyección en los tejidos*. En todos estos casos, los cambios eran *cualitativamente semejantes*, difiriendo sólo en grados.

Es interesante hacer notar que, con el trauma químico del tronco nervioso, la extensión de los cambios morfológicos dentro del sistema nervioso central, no siempre corresponden a la concentración del agente usado. Se realizaron experiencias en las que se variaba la concentración de las soluciones de formalina, gas de mostaza, ácidos, etc. Analizando el estado de las regiones nerviosas más alejadas del punto de irritación primaria, se obtenía la impresión general de que las concentraciones débiles de una misma sustancia, producen cambios morfológicos más marcados en aquellas regiones. Esto confirma una vez más que en el proceso que consideramos, el efecto se debe no tanto a la acción

inmediata del agente irritante, transferido desde el lugar de la inyección a los nervios de las regiones más próximas, como al estado y grado de la irritación misma. Esta, presume la presencia de un substrato energéticamente reactivo. Con concentraciones altas, la destrucción local de los tejidos puede ser muy intensa; pero la irritación del nervio que surge de la región lesionada, en la que los tejidos están destruídos, puede ser insignificante.

Más adelante se descubrió que, la inyección de un agente irritante en un nervio no seccionado, *produce consecuencias menos importantes*, que la inyección practicada en el extremo centrípeto de un nervio cortado, aunque la cantidad de sustancia irritante sea menor en este caso.

Finalmente, se encontró que *no hay una diferencia especial entre las formas químicas o infecciosas de la irritación nerviosa*, en el cuadro general de los cambios producidos.

El tronco nervioso. Dentro del tronco nervioso lesionado, el proceso se revela como necrosis, distribuído igualmente entre los manojos de nervios separados. Inyectando una solución débil de formalina (1,5 %), parte de las células de Schwann y también de los elementos vasculares y endoneurales se mantienen indemnes. Los cambios reactivos más notables se encuentran en el epineuro y el perineuro (infiltraciones, reacciones productivas, engrosamiento del perineuro). La infiltración leucocitaria tiene lugar durante los primeros días en la región de la zona demarcada. En las partes distales del nervio, aparecen distintos grados de degeneración Walleriana, en tanto que en el extremo proximal se desarrolla una neuritis progresiva de distinta intensidad.

Cuanto más cerca de la médula está la porción del nervio que ha soportado el trauma, tanto más arriba se extiende la neuritis; en algunos casos alcanza el ganglio paravertebral y aun las raíces nerviosas. La reacción inflamatoria disminuye proporcionalmente a la distancia desde el lugar en que ha ocurrido la infección. Lo mismo ocurre con los cambios degenerativos de la fibra nerviosa. Sólo en unos pocos casos puede observarse claramente que el cuadro de la inflamación o de la degeneración va más allá de los dos o tres centímetros. Aparte de esto, se encuentra endoarteritis de los vasos nerviosos, pequeñas infiltracio-

nes y ligeros cambios degenerativos del parénquima, con gran número de cuerpos de Elzholz, entre las fibras nerviosas.

El ganglio paravertebral. En el ganglio correspondiente al nervio lesionado, existen cambios inflamatorios y parenquimatosos. La reacción inflamatoria hace su aparición después de diez o quince días y se localiza en el polo distal o proximal del ganglio (Lámina 10); más raramente está implicado el estroma (Lámina 11). Este proceso consiste en *una faja de infiltrado que atraviesa el nervio sin modificaciones* y entra en la región de la raíz nerviosa (Lámina 12).

Esta reacción es interesante porque su desarrollo no está confiado al ganglio del segmento afectado. Es cierto que al comienzo (5 ó 6 días) es visible sólo allí, pero posteriormente se observan cambios análogos que *aparecen en los ganglios y raíces "sanos" del lado opuesto,* y luego de esto en otros ganglios más, lo que en algunos casos llega a implicar a todos los ganglios del lado derecho o del izquierdo de la columna vertebral.

Los cambios que se operan en las células de los ganglios paravertebrales afectan diferentes formas:

1. La forma más frecuente es la acumulación de sustancia cromatófila en la vecindad de los núcleos y escasez de la misma en la periferia de las células (Láminas 11 y 13).
2. "Irritación primaria" de la célula; cromatolisis central con disposición lateral de los núcleos.
3. Cromatolisis difusa o restringida sin alteración marcada de los núcleos.
4. "Lesión grave" de las células nerviosas; hipercromatosis de los núcleos y desintegración del cuerpo celular.

Nunca ocurre que estén afectadas todas las células del ganglio, *sólo una cierta parte de ellas están incluídas en el proceso.*

La médula espinal. En todos los casos los cambios que se operan en la médula espinal son más pronunciados en la región de los segmentos correspondientes al lugar de la irritación primaria, extendiéndose también a los segmentos circunvecinos. La intensidad de los cambios es diferente en los distintos casos; se presentan en realidad reacciones inflamatorias y proliferativas (Láminas 14 y 15).

Además aparecen siempre cambios en el parénquima, que habitualmente es reversible y poco pronunciado.

La proliferación de la glía tiene lugar en el borde de dichas células, especialmente en la vecindad de los puntos de entrada de las raíces; hay un crecimiento difuso de la glía dentro de las sustancias blanca y gris y alrededor de los vasos sanguíneos. La glía prolifera también alrededor de las células nerviosas, tanto de las que han sido alteradas como de las que no presentan lesión visible (Lámina 16). Es posible observar aquí el desarrollo completo o incompleto, de flecos de glía alrededor de las células o de sus brotes separados, formación de rosetas de glía, es decir, acumulaciones en el lugar de las células muertas, y más raramente, fenómenos de neuronofagia. Durante los primeros cinco a ocho días, todas estas formas de reacción se expresan en forma más aguda del lado del trauma, más adelante resultan a veces simétricas y en otros casos se extienden más allá de los límites del segmento, disminuyendo gradualmente en intensidad.

La reacción inflamatoria se presenta en forma de hinchazón y coloración marcada de la capa interior de los vasos, infiltración alrededor de éstos y también en el punto de entrada de las raíces nerviosas; también se observa infiltración de la piamadre y sus recesos, dentro de la sustancia blanca y de la sustancia gris, cerca del canal central. Es importante hacer notar que, precisamente en aquellos casos en los que los síntomas inflamatorios son especialmente intensos a nivel de los segmentos primariamente afectados, los focos de inflamación están casi siempre esparcidos a lo largo de las regiones cefálica y caudal de la médula espinal y del cerebro. Esos focos se encuentran localizados habitualmente alrededor de los vasos y en distintos puntos de las membranas medulares (*encéfalomielitis diseminada*).

Este es un hecho importante sobre el cual han aparecido recientemente numerosas comunicaciones tanto en la literatura europea como americana, que indican la frecuencia con que aparecen en el conejo, los fenómenos de encéfalomielitis de desarrollo espontáneo y que no presentan signos durante la vida (Bull, Lewy y Tiefenbach, Oliver, McCartney, Balo y Gal, Seifried, Ostertag).

Cuando confirmábamos estos datos, no podíamos observar, sin embargo, los casos de encéfalomielitis de nuestros animales como

espontáneos, ya que, su conexión con el trauma nervioso primario resultaba sumamente claro. Además, nosotros realizamos la experimentación no sólo con conejos sino también con otros animales, incluídos los perros. Estos últimos, presentan siempre fenómenos morfológicos degenerativos conjuntamente con el desarrollo gradual de la distrofia general determinada por el trauma nervioso.

Los cambios parenquimatosos de la médula espinal y el cerebro se presentan bajo distintas formas de degeneración de la célula nerviosa. La mayoría de las veces se trata de cambios reversibles: cromatolisis difusa, a veces con leve hipercromatosis de los núcleos, cromatolisis en manchas, acumulación de sustancia cromatófila en capas alrededor de los núcleos y escasez de la misma en las zonas periféricas (Lámina 16). "La irritación primaria" de la célula aparece raramente y entonces sólo en las células motoras de los cuernos anteriores. "La lesión grave" de las células es todavía más rara (Lámina 17).

Siempre ocurre que, sólo algunas de las células están alteradas. Por esto atrajo grandemente nuestro interés el caso en que, de dos células vecinas, *una presentaba signos de intenso sufrimiento hasta el punto de parecer muerta, en tanto que la otra presentaba un aspecto absolutamente normal.* Casos semejantes no son raros y demuestran una vez más que estamos frente a un proceso complejo que no puede ser visto como el mero resultado de la influencia inmediata de los agentes extraños sobre cada elemento en particular. En semejante caso, sería absolutamente inexplicable por qué una célula resulta muerta en tanto que su vecina, situada pocos micrones más allá, queda indemne. La destrucción de la célula *resulta comprensible con tal de que se reconozca que su causa es la distorsión de las relaciones entre esta célula y otros elementos nerviosos que han cambiado su función bajo la influencia de la irritación.*

Es característico que la reacción de la glía frecuentemente no se presente alrededor de células groseramente alteradas y que aparezca en cambio cerca de las células normales o que han sido ligeramente alteradas.

La extensión del daño de las células nerviosas es habitualmente más grande del lado en que se ha aplicado el agente irritante. En los casos graves esta diferencia desaparece y como en los síntomas de inflamación, los cambios parenquimatosos de las células

nerviosas están fuertemente marcadas en los segmentos que han sufrido primero, pero que sin embargo se extienden mucho más allá de los límites de dicho segmento.

Ya se ha visto que *los cambios morfológicos y fisiológicos se desarrollan con igual intensidad*: cuanto más grande es el proceso distrófico en los tejidos periféricos, más amplia es la región que abarcan y más grave y extendidos son los cambios que aparecen en el sistema nervioso.

El papel que juega el *lugar de la irritación primaria*, es de interés.

G. V. Suslov comenzó sus investigaciones a este respecto provocando traumas químicos en el nervio ciático, lo que casi siempre produjo cambios morfológicos muy marcados dentro del sistema nervioso central, tanto en la región de los segmentos correspondientes, como más allá de los límites; así fueron también los síntomas de distrofia simétrica que se presentaron en los tejidos de las extremidades posteriores (pérdida del pelo, úlcera, caída de las garras). Y. M. Zhabotinsky comenzó una parte de sus experimentos produciendo traumas químicos de uno o más nervios de la extremidad anterior, observando que los cambios morfológicos que aparecían en el sistema nervioso eran en general los mismos que ya hemos mencionado, pero que su extensión era mucho menor. Los cambios simétricos de la propia médula espinal y de los ganglios paravertebrales o eran muy débiles o simplemente no se producían. Por otra parte, tampoco fué posible notar síntomas distróficos en los tejidos de las extremidades anteriores. Sin embargo, esto no impidió el desarrollo posterior de distrofia general que apareció sin un estadio precedente de cambios segmentarios.

Todavía queda una observación curiosa que se puede encontrar en los trabajos de Doinikov y Zhabotinsky. Cuando se producía un trauma químico de la extremidad anterior, aparecían cambios morfológicos fuertemente pronunciados en la región del segmento cervical, los que se repetían en la zona lumbar de la médula espinal. *El segmento torácico sin embargo, permanecía casi libre del proceso.* Esto indica que, el proceso puede extenderse en forma desigual, *dejando indemnes extensas zonas nerviosas.* Es claro que, si la totalidad del proceso significa sólo la mera exten-

sión del agente irritante a lo largo del sistema nervioso, no podría pasar nada de esto.

Sin embargo, con esto no queremos significar que negamos conjuntamente la posibilidad de una acción directa del agente irritante, introducido en el tronco nervioso sobre los elementos del sistema nervioso central. Reconocemos el papel activo de este mecanismo como capaz de originar los fenómenos que consideramos, de lo que encontramos continuas confirmaciones en nuestros trabajos, particularmente en nuestras observaciones morfológicas. Es suficiente referir aquí sólo dos hechos, ambos obtenidos por mis colaboradores Zakaraya y Suslov.

Mientras se investigaban las consecuencias de la inyección endovenosa de azul de trypan en los traumas químicos de la médula espinal, Zakaraya [1] encontró que la intensidad de la coloración de las capas externas de la duramadre era mucho más intensa en el grupo de animales experimentados que en el grupo testigo. A pesar de que se había sometido al trauma sólo a uno de los nervios ciáticos, la intensidad de absorción del colorante por los elementos mesoteliales de la duramadre estaba grandemente *aumentada en toda la extensión de la médula espinal y aun del cerebro.* Es decir, que la irritación de un nervio espinal por un agente extraño, produce una intensificación de la absorción del colorante en toda la extensión de la superficie externa de las membranas medulares. Después de esto, los otros agentes extraños eran retenidos en la zona de esta barrera, con mayor energía que normalmente.

El segundo hecho es el que sigue. Ya se ha señalado que una de las reacciones a los traumas nerviosos químicos o infecciosos, es la infiltración del ganglio paravertebral. La reacción se desarrolla no sólo en el ganglio correspondiente al nervio lesionado, sino también en los ganglios de la vecindad y aun en los ganglios simétricos del lado opuesto. En algunos casos puede observarse la reacción en ambos lados, *en toda la extensión de la médula espinal.* Si se extirpa del lugar el punto de irritación, la reacción sólo resulta menos marcada.

Esto nos condujo a suponer que debe existir un mecanismo especial, aunque desconocido, de significación general para el sis-

1 E. P. ZAKARAYA. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 31, Nos. 2, 3, 1931; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 80, Nos. 5, 6, 1932.

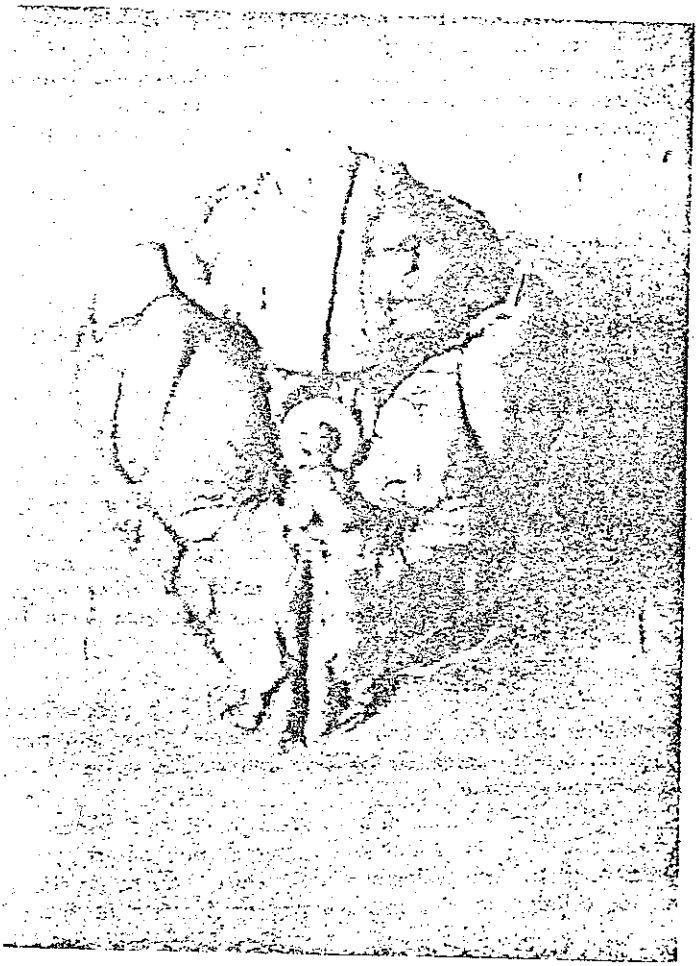

LÁMINA 20. – Cerebro de un perro, luego de la colocación de un anillo de vidrio alrededor del infundibulum.

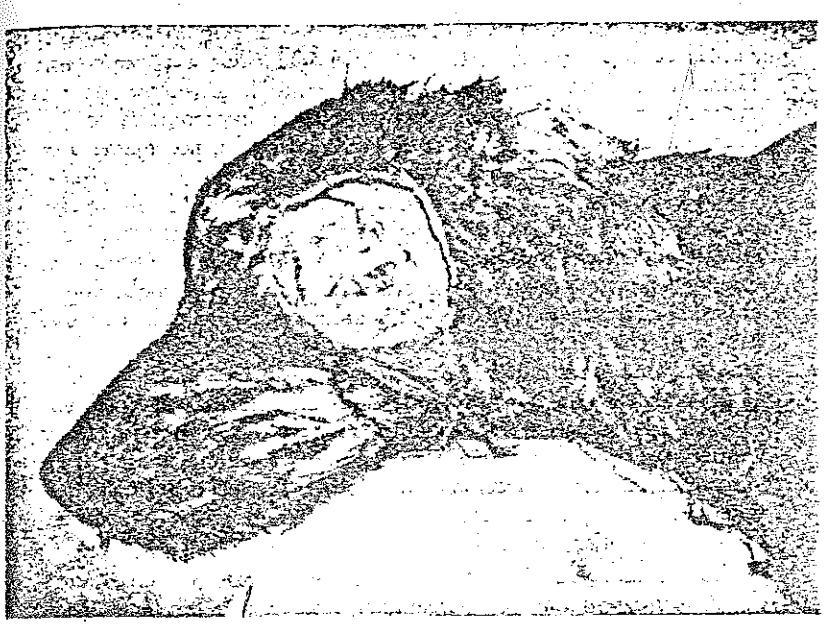

LÁMINA 21. — Noma, consecutivo a la "operación de la esfera de vidrio".

tema nervioso central. Un "golpe" químico inferido a un nervio repercute en todo el sistema como si "lo pusiera en guardia" y *desarrolla u origina un cierto número de barreras sobre los pasos a lo largo de los cuales la noxa aún no ha transcurrido.* Este solo hecho, prueba que el paso a través de los troncos nerviosos hacia los centros es el paso realmente peligroso.

Para probar que nos encontramos aquí con una forma específica real de reacción "defensiva", fué necesario comprobarlo experimentalmente, y el proceso más conveniente para esto era la rabia.

G. V. Suslov[2] realizó los experimentos correspondientes tomando dos perros e inyectando a uno de ellos una única inyección de una pequeña cantidad de una solución al 5 % de formalina, en el nervio ciático izquierdo y cerrando luego la herida cuidadosamente. El otro perro, no era inyectado con formalina y servía de testigo. Después de 10 ó 16 días se inoculaba a ambos animales con rabia (emulsión de virus fijo al 5 %) en el nervio ciático, pero cuidando de no hacerlo en el lado izquierdo, donde se había inyectado previamente la formalina, sino en el lado sano. Después de la inoculación se seccionaba el nervio en el punto medio del lugar de la inyección, para terminar la operación con la extracción simple del líquido cerebroespinal.

Tal como se señalara más arriba, este método de infección aumenta grandemente el porcentaje de perros que enferman de rabia, en comparación con el método de inoculación en el nervio no seccionado.

Los resultados de los once perros experimentados (22 con los testigos) fueron los siguientes:

Grupo testigo. De los once animales testigo, sólo uno no enfermó de rabia. Los síntomas iniciales de la enfermedad aparecieron en dos de ellos al cuarto día, en uno al quinto, en dos al sexto, en cuatro al séptimo y en uno al décimo después de la inyección.

Grupo experimental. De los once perros tratados, seis no enfermaron de rabia. Los síntomas iniciales de la enfermedad en los cinco perros que murieron aparecieron en uno, a los catorce días de la infección, en uno, a los doce, en uno, a los diez, en uno, a los ocho y en el último, al quinto día.

[2] G. V. Suslov. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 32, No. 2, 1932; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 83, Nos. 3, 4, 1932.

Resulta evidente de la comparación de estas cifras que en el grupo experimentado, *el número de perros que enfermó y murió fué considerablemente menor, al par que el período de incubación fué sensiblemente más largo que en el grupo de los testigos.*

En otros experimentos se inyectó la formalina no en el ciático de los perros, sino por vía intradérmica o subcutánea, en ambas extremidades; para ello se usó una solución de formalina al 2 y al 3 %, de la cual se inyectaban de dos a cuatro gotas en distintos lugares. Cada animal recibía aproximadamente de cuatro a cinco c. c. de solución de formalina. Las consecuencias de la inyección intradérmica de formalina, fué la mortificación seca de la piel en forma de mácula, en tanto que la inyección subcutánea no dejaba rastros. Después de 9 a 14 días se tomaba a estos perros, con un número igual de testigos, y se los inoculaba con una emulsión de virus fijo que se inyectaba en los nervios ciáticos. El método seguido era exactamente igual al ya descrito.

Los experimentos se realizaron en catorce animales.

De los siete testigos, seis desarrollaron la enfermedad y murieron. El que quedó vivo, no podía ser considerado sin objeciones como testigo, porque había sido usado previamente en un experimento en el que se le había inyectado otra sustancia irritante por vía intramuscular. En tres casos, el período de incubación fué de seis días, en uno, de siete, en uno, de ocho y en el último, de diez días.

De los siete animales experimentados, tres desarrollaron la enfermedad y murieron. Cuatro perros no se enfermaron. El período de incubación en este grupo fué término medio, más largo que el del grupo testigo, a saber: trece, once y ocho días. La enfermedad se desarrolló en forma más débil en estos perros y fué algo más prolongada.

También realizamos experimentos análogos con conejos, que al principio no dieron resultado. Los conejos soportan muy mal las lesiones de los nervios ciáticos de ambos lados, presentando parálisis de las extremidades, desorganización de los actos de la defecación y micción, muriendo muchos de ellos. Luego tratamos de inocular a los conejos de ambos grupos, en el ciático no cortado, pero, tampoco esto fué favorable. Debe notarse que, cuando se inocula virus fijo, (de las existencias de Leningrado) en el nervio ciático sin seccionarlo previamente, sólo los perros

dan un pequeño porcentaje de casos de enfermedad, mientras que los conejos enferman rápidamente aunque no en el 100 por ciento de los casos. Por todo esto se ve que *es muy difícil obtener resultados comparables.* Así nos vimos obligados a pasar a una forma de experimentación en la cual tanto la inyección de formalina como la inoculación subsecuente de los animales se realizara en un solo lado, y sobre diferentes nervios, por ejemplo en el ciático y en el femoral.

Una prueba preliminar demostró que inyectando formalina en el nervio ciático de un conejo se conserva la excitabilidad y conductividad del mismo. Se encontró además que inoculando conejos normales en el nervio crural al que se seccionaba luego, enfermaban cerca del 90 % de los animales, a pesar de que este nervio es comparativamente muy fino. En esta forma, nos aseguramos una posibilidad de comparación.

Tomamos ocho conejos en los que inyectamos una pequeña cantidad de solución de formalina al 5 % en el nervio ciático izquierdo. Después de 10 días se inoculó a los conejos en el nervio crural izquierdo, seccionándolo luego. Los ocho animales testigo, fueron inoculados conjuntamente con el grupo experimental y con el mismo método.

De los ocho conejos testigo, siete enfermaron y murieron, y de los ocho animales experimentados sólo dos enfermaron, quedando los seis restantes sanos.

Los datos que presentamos aquí, revelan que la reacción que hemos observado puede ser asignada en cierta medida a un mecanismo "defensivo". Al mismo tiempo obtuvimos una vez más la confirmación del punto de vista de que, con respecto a la infección del sistema nervioso a través de los troncos neurales, *la acción del agente irritante propiamente dicho tiene un papel indudable.*

Poseemos cierto número de hechos relacionados con el mismo asunto pero tratados desde un punto un tanto diferente. Estas observaciones comenzaron con los experimentos de E. P. Zakaraya[3], que en parte ya hemos usado en las descripciones dadas más arriba.

[3] E. P. ZAKARAYA. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 31, Nos. 2, 3; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 80, Nos. 5, 6, 1931.

Este autor experimentó con conejos, y el objeto de su trabajo era *el estudio de los cambios que se producen en el sistema nervioso más allá de los límites de la zona del trauma nervioso y durante el período que sigue inmediatamente a éste.* El método consistía en seccionar uno de los gruesos nervios espinales, al que se le colocaba en el extremo centrípeto, aceite de crotón, y hacer posteriormente una inyección endovenosa de una solución al 1 % de azul de trypan. La diferencia en el grado de coloración de las distintas partes, servía como indicador de los cambios que habían comenzado y daban una cierta representación del desarrollo del propio proceso. Los animales testigo eran conejos normales a los que se inyectaba una cantidad correspondiente de solución por vía endovenosa y al mismo tiempo que a los otros. Después de un período determinado de tiempo (2 a 3 días), se sacrificaba a ambos animales con cloroformo. Si el conejo experimentado moría antes, se mataba al testigo correspondiente al mismo tiempo.

Las autopsias proveyeron una serie de datos que permitían juzgar el curso del proceso que consideramos, *tanto en el sistema nervioso central como en la cadena simpática.*

Cuando se inyectaba aceite de crotón en el nervio del lado izquierdo, los ganglios paravertebrales de la región lumbar se coloreaban intensamente, pero en forma más intensa en el lado izquierdo que en el derecho. El colorante en la región de los ganglios de la cadena cervical y torácica, se toma en forma comparativamente más débil, pero siempre mayor en el lado izquierdo (es decir el de la operación), que en el derecho.

Los ganglios de la cadena simpática presentan aproximadamente los mismos cambios. Los ganglios lumbares izquierdos (L_4, L_5, L_6, L_7), correspondientes a los nervios traumatizados de ese lado, *exceden en tamaño a los ganglios correspondientes del lado derecho, siendo algunas veces de dos a tres veces más grandes.* Esos ganglios son evidentemente edematosos, observándose sólo rara vez algún foco de hemorragia aguda. La coloración que sufren es también más intensa en el lado izquierdo que en el derecho. La extensión e intensidad de la coloración de los ganglios derechos e izquierdos de otras regiones de la cadena simpática son similares.

Cuando se inflige un trauma como los descritos en uno o dos nervios del plexo braquial, se observan los mismos cambios transferidos a los trayectos nerviosos correspondientes. Aquí vemos, por ejemplo, que como resultado del edema, el ganglio estrellado del lado operado alcanza un tamaño de 7 mm. de largo por 3,5 mm. de ancho. Las dimensiones correspondientes del lado derecho son de 4 mm. por 2,5 mm. Las dimensiones y la coloración de los ganglios simpáticos en los animales testigos son enteramente simétricos en todos los casos.

Dos veces hemos observado que *la alteración en el lado de la lesión había afectado a todos los ganglios de la cadena simpática desde el sacro hasta el cráneo.* Al mismo tiempo, *en el lado opuesto "sano", sólo los ganglios simpáticos conectados con el segmento del nervio ciático, estaban edematosos.* De aquí que el proceso que consideramos, partiendo de un punto determinado en la periferia, se haya extendido sobre el sistema nervioso central y simpático, *tanto en el plano frontal como sagital,* dando lugar a lesiones tanto simétricas como unilaterales.

Así, el método descrito parece demostrar que después del trauma de un nervio espinal con aceite de crotón, los cambios morfológicos que se operan en el sistema nervioso central de un conejo, son menos importantes que los que aparecen en los ganglios de la cadena simpática. Estos cambios se presentan bajo la forma de edemas o hemorragias. Al mismo tiempo los elementos de la médula espinal no presentan ninguna desviación morfológica que la aparte del estado normal. Aquí se ha reducido todo a una cierta modificación de la permeabilidad de la "barrera", como lo atestigua la presencia de azul de trypan en las membranas medulares y en los espacios adventicios de los vasos sanguíneos de los segmentos afectados. *Los cambios más pronunciados en la médula se operan más adelante.*

Vale la pena detenerse sobre este fenómeno. Es indiscutible que el origen de los fenómenos descritos no está en relación con el movimiento del agente irritante a lo largo del sistema nervioso ni con su acción directa sobre cada uno de los elementos afectados; aunque es verdad que después del trauma químico de un nervio espinal los ganglios simpáticos se lesionan, no sólo del lado del trauma, sino también del lado "sano" opuesto. Además, en estos ganglios, los cambios se desarrollan en general, más rá-

pidamente que en los elementos de la médula. Pero la puerta de entrada de la influencia dañina hacia aquélla, queda abierta a través de los espacios neurales; *aunque con respecto a los ganglios no sepamos, sin embargo, cuáles son las vías de transmisión ni las fuerzas que rigen los movimientos a lo largo de ellas.*

¿Cómo puede concebirse la forma en que los ganglios simpáticos son arrastrados al proceso?

Primeramente porque en los nervios espinales existe una mezcla de fibras simpáticas, y especialmente en algunos de ellos, por lo que el agente irritante puede llegar a estar en contacto directo con alguna de ellas. Esto, sin embargo, es muy poco en sí mismo, ya que el agente irritante también entra en contacto con los cilindroejes de los elementos del sistema nervioso central.

Además, es imposible presumir que la sustancia elegida sea realmente selectiva, es decir, que sea un irritante adecuado precisamente para los elementos simpáticos e indiferente para los elementos centrales. Ya he descrito en uno de los capítulos de la primer parte de este libro, los resultados de nuestros experimentos con inyecciones de bilis, aceite de crotón, solución de gas de mostaza, etc., introducidas en los hemisferios cerebrales. Por ejemplo, la introducción de unas gotas de bilis en cualquier parte del sistema nervioso central de un animal (gato, perro), era suficiente para matarlo dentro de unas pocas horas, después de una serie más bien larga de ataques convulsivos. Lo mismo sucedía con el gas de mostaza y el aceite de crotón. Un análisis aun superficial de estos casos, revela la existencia de cambios, prácticamente en toda la extensión del sistema nervioso. Por consiguiente, el hecho de que la afección de los elementos simpáticos sobrepase a la de los elementos del sistema central, en los experimentos de Zakaraya, *puede no deberse a una menor acción del agente irritante sobre el sistema nervioso central.*

Para entender este fenómeno es necesario reconocer la presencia de algunas causas adicionales, y con este objeto se han realizado una serie de experimentos.

De acuerdo con el punto de vista general, los fenómenos tetánicos dependen directamente de la acción de la toxina, que se extiende desde el lugar de formación o de introducción a lo largo de los cilindroejes y de los espacios neurales, hasta la mé-

dula espinal, a la que afecta. Según lo que conozco, la intervención del sistema simpático, si existe, no ha sido tocada hasta el presente.

El Dr. S. D. Kaminsky[4], realizó experimentos muy convenientes a este respecto utilizando diez perros con sus correspondientes testigos.

El método consistía en la extirpación, bajo anestesia, por vía extraperitoneal, de la cadena simpática lumbar y sacra del lado izquierdo. Los animales se recuperaban a las pocas horas, sin mostrar defecto alguno en la esfera motora. Después de cierto tiempo (de 30 minutos a 1 ó 2 días), se inyectaba toxina tetánica en los músculos de la rodilla izquierda del animal. La dosis de toxina variaba, pero siempre era superior a la dosis mortal y la diferencia en los caracteres generales del proceso se expresaban sólo en el largo del período de incubación. Simultáneamente, a un animal testigo, seleccionado para igualar al otro en talla y peso, se lo inyectaba con la misma dosis de toxina, en el mismo lugar del cuerpo.

Protocolo de Experimentación

Experimento	*Testigo*
Perro Nº 161. Peso 16 Kg.	*Perro Nº 162. Peso 16 Kg.*
Dic. 2, 1930. 3 p. m. Extirpación extraperitoneal de la cadena lumbar simpática.	
Dic. 2. 6 p. m. Se inyectan 3 c. c. de toxina tetánica en los músculos de la rodilla izquierda.	Se inyectan 3 c. c. de toxina en los músculos de la rodilla izquierda.
Dic. 5. 9 a. m. Tétanos local. La pata izquierda posterior estirada hacia atrás, rígida como una estaca. El perro camina en tres patas.	Tétanos local. Pata izquierda posterior estirada hacia atrás, rígida como una estaca. El perro camina en tres patas.

[4] S. D. Kaminsky. *Arkh. Biol. Nauk.* Vol. 33, Nos. 1, 2, 1933; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Vol. 88, Nos. 5, 6, 1933.

Dic. 7. 11 a. m. Tétanos local. El perro camina libremente en tres patas.

Tétanos general. El animal yace, imposibilitado de levantarse. Marcada rigidez de todas las extremidades.

Cabeza hacia atrás (opistótonos). Excitabilidad refleja exaltada. El perro responde al contacto con reflejos convulsivos de todos los grupos musculares.

Dic. 8. 9 a. m. Tétanos local. El perro camina libremente en tres patas. Come y bebe normalmente.

Los fenómenos de tétanos general continúan intensificándose. Muestra convulsivamente los colmillos. Extremidades estiradas, rígidas como estacas. Opistótonos.

Dic. 9. 9 a. m. Tétanos local como antes.

Síntomas finales. Muerte a las 10 p. m.

Dic. 11. 9 a. m. Primeros síntomas de tétanos general. Rigidez de las extremidades posteriores. El perro se mueve por la habitación libremente, tropezando a veces. Ligera rigidez de los músculos de la nuca. Come y bebe normalmente.

Dic. 12. 9 a. m. El perro se mueve por la habitación como antes. Come y bebe. La rigidez de los músculos de la nuca ha aumentado. Aumento del tono de las extremidades anteriores.

Dic. 13. 12 a. m. El perro no puede pararse; se levanta sólo sobre las patas delanteras. Tono aumentado de todos los músculos de las extremidades. El animal reacciona prontamente a los llamados, tratando de levantarse pero sin lograrlo.

Dic. 14. 12 horas. El perro yace en el suelo. Vuelve la cabeza cuando se lo llama. Trata de comer de la mano que se le extiende.

Dic. 15. 9 a. m. Opistótonos. Muerte en la noche.

Protocolo de Experimentación

Experimento Perro Nº 185. Peso 11 kg.	*Testigo* Perro Nº 186. Peso 11 kg.
Enero 16, 1931. Extirpación extraperitoneal de la cabeza simpática lumbar.	
Enero 17. 4 p. m. Inyección en los músculos de la rodilla izquierda de 3 c. c. de toxina tetánica.	Inyección en los músculos de la rodilla izquierda de 3 c. c. de toxina tetánica.
Enero 23. 12 horas. Síntomas iniciales de tétanos local. Aumento del tono de la extremidad izquierda posterior. Esta no se usa para caminar.	Síntomas iniciales de tétanos local. Tono aumentado en la extremidad izquierda posterior. Esta no se usa para caminar.
Enero 25. 9 a. m. Tétanos local.	Tétanos general. El perro tropieza al caminar. Rigidez de los músculos espinales y de la nuca.
Enero 26. 9 a. m. Tétanos local.	Los síntomas de tétanos general aumentan.
Enero 27. 9 a. m. Tétanos local.	El perro yace incapacitado de levantarse. Rigidez total del tronco y las extremidades.
Enero 28. 9 a. m. Comienzo de los síntomas de tétanos generalizado. Tambaleo al caminar. Los músculos de las extremidades posteriores, tensos. Come, bebe y reacciona rápidamente al llamado.	Opistótonos. Muestra los dientes en forma convulsiva.
Enero 29. 10,30 a. m. El perro yace y sólo puede incorporarse sobre las patas anteriores. Come y bebe normalmente. Reacciona vivamente al llamado. Rigidez de las extremidades posteriores que va en aumento.	El perro yace con la cabeza hacia atrás. No reacciona a los llamados. Las cuatro patas estiradas y tensas como estacas.
Enero 30. 9 a. m. Rigidez de las cuatro extremidades. El perro yace y si se lo coloca sobre sus patas, cae. Reacciona al llamado. La rigidez de los músculos occipitales ha aumentado, pero el perro se arrastra por la pieza, moviéndose con las patas anteriores. Se sacrifica el animal con cloroformo.	Síntomas finales. Se sacrifica el animal con cloroformo.

Tenemos ocho de estos protocolos a nuestra disposición y en todos ellos se ve que el síntoma inicial del tétanos, o bien coincide en ambos animales o bien aparece con unas pocas horas de antelación en el testigo. En cuanto al desarrollo general del proceso, se observa que siempre aparece con considerable retraso en los perros que han sido sometidos a la extirpación previa de la cadena simpática. Por otra parte, los propios síntomas del tétanos no adquieren la intensidad que asumen en los animales testigos.

Todo el proceso se desarrolla débilmente como si la dosis usada en ese caso fuera mucho menor.

Estos resultados pueden ser interpretados de dos maneras: o bien que la ausencia de los ganglios simpáticos hace a los elementos del sistema nervioso central menos receptivos a la irritación por la toxina tetánica, o bien que la toxina tetánica propiamente dicha, debe implicar al sistema simpático en la reacción específica, para que tenga lugar el desarrollo completo del cuadro de la enfermedad.

Ambas premisas fueron experimentadas, pero no se pudo confirmar ninguna.

Ya he mencionado que en la primera serie de trabajos del Dr. Kaminsky, inyectábamos la toxina, no inmediatamente después de la extirpación de la cadena simpática, sino después de transcurrido cierto tiempo que iba de treinta minutos a cuatro días. En esos experimentos se notó que la diferencia en la respuesta, entre el animal testigo y el experimentado, era tanto más notable cuanto más corto era el intervalo entre la operación y la inyección de toxina.

Interesados por el papel que desempeñaba el factor tiempo en el proceso en cuestión, decidimos realizar una nueva serie de experimentos separando el momento de la inyección de toxina, del momento de la operación, por espacios de tiempo que iban de varios días a varias semanas.

Los resultados que se obtuvieron fueron exactamente lo contrario a lo observado previamente. Los animales experimentados desarrollaban la enfermedad más rápidamente que los testigos cuidadosamente seleccionados, el proceso era más intenso y la muerte ocurría en un período más corto.

PROTOCOLO DE EXPERIMENTACIÓN

Experimento	*Testigo*
Perro Nº 51. Peso 11,2 kg.	*Perro Nº 64. Peso 11 kg.*
Mayo 12, 1931. Extirpación de la cadena simpática izquierda lumbar.	
Mayo 19. Se inyectan 7 c. c. de toxina tetánica (solución más débil que en los experimentos anteriores), en los músculos de la rodilla izquierda.	Inyección de 7 c. c. de toxina como en el perro experimentado.
Mayo 21. 3,25 a. m. Tono aumentado de la pata izquierda posterior. El perro camina en tres patas.	Sano.
Mayo 22. 10 a. m. Aparición de tétanos local, y casi inmediatamente después (3 horas) tétanos generalizado. Rigidez de las extremidades posteriores. Tensión de los músculos de la nuca. Convulsiones reflejas. El perro se mueve con dificultad, cayendo frecuentemente. Reacciona al llamado.	Primeros signos de tétanos local. Leve aumento del tono de la pata izquierda. Al caminar, a veces evita usar la pata izquierda posterior.
Mayo 23. 9 a. m. El perro yace incapacitado para levantarse. Marcado opistótonos. Convulsiones reflejas de todos los músculos. Todas las extremidades tensas y tiesas como estacas. Muestra los dientes en forma convulsiva. Muerte.	Tétanos local. Tensión de los músculos de la pata izquierda posterior. Corre por la habitación en tres patas. A las 6 p. m. rigidez occipital.
	Mayo 24. 10 a. m. Primeros signos de tétanos general. Rigidez de las extremidades posteriores; se mueve por la habitación evitando usar la pata izquierda posterior. A las 6 p. m. rigidez occipital.
	Mayo 25. 10 a. m. Cuadro completo de tétanos generalizado.
	Mayo 26. Muerte.

Protocolo de Experimentación

Experimento *Perro Nº 180. Peso 11 kg.*	*Testigo* *Perro Nº 181. Peso 11 kg.*
Nov. 13, 1931. 3 p. m. Extirpación extraperitoneal de la cadena lumbar simpática del lado izquierdo.	
Dic. 2. 4 a. m. Se inyectan 3 c. c. de toxina tetánica en los músculos de la rodilla izquierda.	Se inyectan, como en el otro, 3 c. c. de toxina tetánica.
Dic. 4. 10 a. m. Tétanos local de la extremidad izquierda, la que aparece estirada como una estaca.	Sano.
Dic. 5. 10 a. m. Síntomas generalizados de tétanos. Rigidez de los músculos occipitales. Excitabilidad refleja aumentada. Convulsiones reflejas de ambas extremidades posteriores. Perro yacente. Si se trata de pararlo, cae, pero todavía toma alimentos de la mano.	Leve aumento del tono de los músculos de la extremidad izquierda posterior.
Dic. 6. 10 a. m. Cuadro completo de tétanos generalizado.	Tétanos local de la extremidad izquierda posterior. El perro camina libremente en tres patas. Come normalmente.
Dic. 7. 9 a. m. Muerte.	Dic. 7. Síntomas iniciales de tétanos generalizado. Rigidez de las extremidades posteriores y de los músculos occipitales. El perro toma los alimentos y se mueve por la pieza, aunque a menudo tropieza y cae.
	Dic. 8. 9 a. m. Convulsiones reflejas de los grupos musculares. El perro yace, la cabeza hacia atrás. Opistotonos. Al tocarlo, las convulsiones reflejas aumentan.
	Dic. 9. (De mañana). Muerte.

El resto de los experimentos de esta serie dieron los mismos resultados. Por lo que puede considerarse como establecido que la ausencia de los ganglios de la cadena simpática, no hacen por sí mismos menos receptivos a los elementos del sistema nervioso central, con respecto a la irritación por la toxina tetánica.

Además, se encontró que el desarrollo de la enfermedad no requiere el contacto directo de la toxina con los elementos de los ganglios simpáticos. En una nueva serie de experimentos, nuestros perros desarrollaron completamente los síntomas del tétanos, a pesar de la ausencia completa de la cadena simpática correspondiente.

Tampoco es posible suponer que durante el intervalo que queda entre la extirpación de la cadena simpática y la aplicación de toxina, tenga lugar una restauración de la función perdida, por medio de la formación de nuevas conexiones con los ganglios que quedan en el lado opuesto y permanecen íntegros. Experimentos especialmente ideados demostraron que *la extirpación* del simpático abdominal de ambos lados tenía el mismo efecto que la extirpación *unilateral*, y también que el factor básico determinante de la reacción es el tiempo.

Una remota posibilidad que puede ocurrir es la influencia inmediata de la extirpación de los ganglios simpáticos, sobre el tono de los músculos estriados, (de Boer, Orbeli, etc.). Pero como ya hemos visto, esto sólo ayudaría a explicar los fenómenos de la primera serie, en tanto que los resultados de la segunda, estarían en franca contradicción con tal explicación.

Queda todavía una explicación, a saber: que con la inyección de toxina tetánica en la periferia, los elementos del sistema nervioso central experimentan no sólo una forma especial de irritación, sino también una forma ordinaria de trauma. Es un segundo proceso que se desarrolla a la par del otro. La irritación de los elementos espinales pasa de aquí a los elementos simpáticos, a los que arrastra, no a los complejos fenómenos del tétanos, sino *a un proceso patológico de naturaleza neurodistrófica*. Pero alterándose los elementos simpáticos, por la acción de los elementos centrales, actúan a su vez sobre éstos *colocándolos en condiciones de anormalidad vital y funcional*. Cuando extirpamos la cadena simpática correspondiente poco antes de inyectar la toxina, entonces las células del sistema nervioso central,

en primer término, *sufren cierta especie de shock*, y en segundo lugar, *quedan privadas de la irritación suplementaria*, el contra shock, que en condiciones normales puede recibir de los elementos simpáticos. Por otra parte, si transcurre un período más largo entre nuestros dos actos de interferencia, el resultado será el opuesto, ya que *la operación de extirpación del simpático, es un trauma en sí misma, o sea que es un estímulo para el desarrollo de un proceso distrófico en otras regiones nerviosas.* Ya hemos visto más de una vez que este proceso no ocurre inmediatamente sino en forma gradual y que inevitablemente agrega algo a todos los otros procesos que tienen lugar en aquellas regiones. Como resultado el tétanos toma un curso muy serio.

Es interesante hacer notar que este estado de cosas tampoco es constante. En algunos de los recientes experimentos de I. P. Bobkov y A. L. Fenelonov, en los que se inyectaba toxina tetánica en los músculos de la nuca de dos perros, en los cuales *muchos meses antes* se habían extirpado los ganglios simpáticos de la cadena abdominal de un lado, se observó que cuando se desarrollaban los síntomas del tétanos generalizado, la enfermedad, sin embargo, se manifestaba muy débilmente en las extremidades posteriores del lado de la operación. El proceso se limitaba a cierto aumento de excitabilidad refleja.

Es evidente que los procesos distróficos producidos por el trauma nervioso rara vez pueden ser alterados. En el tétanos se pueden producir situaciones nuevas temporarias, que se asemejan a las que se producen en las primeras horas que siguen a la extirpación de la cadena simpática. La curva de todos los otros procesos que tienen lugar en las mismas regiones nerviosas pueden variar, dependiendo de la curva que sigan los procesos distróficos. *Esto es precisamente lo que hace posible entender la significación del tiempo como un factor del cambio.*

Cualesquiera que sean las propiedades que posea un agente irritante y cualquiera que sea el lugar de su aplicación, la expresión de sus consecuencias puede tener lugar sobre ciertas estructuras nerviosas *aunque no hayan tenido contacto directo alguno con dicho irritante.* No hay un lugar fijo de localización de este proceso en el sistema nervioso, ya que la irritación pasa de los elementos del sistema nervioso central al sistema simpático en vaivén.

Así nuestra concepción de las afecciones segmentarias del sistema nervioso resulta más precisa. No es una cuestión de *delimitación formal de los elementos de la médula espinal,* pues ya hemos visto que después del trauma de los nervios espinales, se descubren alteraciones casi desde la salida de los ganglios de la cadena simpática, no sólo del lado que ha sufrido la lesión, sino también en el lado "sano" opuesto. Vemos entonces que *el concepto de segmento incluye también a la porción simpática correspondiente.* Los datos que damos a continuación demuestran que los elementos nerviosos intraorgánicos tienen también un orden definido según el cual se incluyen en el proceso y que este orden está relacionado con el punto de irritación primario.

Debemos recalcar especialmente que cuando se encontraron cambios nerviosos segmentarios dentro de los límites del sistema nervioso simpático, por ejemplo, a menudo fué posible encontrar las alteraciones correspondientes fuera de los límites de ese segmento, desarrollándose el proceso tanto en el plano frontal como sagital. Este mismo criterio rige para los fenómenos del sistema nervioso central. Si a pesar de todo no abandonamos la designación de "afecciones segmentarias", es sólo porque ella define el estado inicial del proceso, estado que indiscutiblemente juega su papel en el curso posterior. Por otra parte, la extensión de los cambios funcionales y morfológicos en el segmento que ha sufrido inicialmente, son siempre pequeños al comienzo.

Resumiendo, debemos reconocer que en lo que se refiere al desarrollo de las neurodistrofias, *la distorsión de las relaciones normales entre los propios elementos nerviosos no son menos importantes que la acción que sobre ellos ejercen los agentes extraños.* Durante el curso de nuestro trabajo hemos observado frecuentemente que los cambios iniciales de carácter morfológico que se operan en el grupo nervioso primariamente atacado, no son considerables. Sin embargo, en algunos lugares determinados de la periferia, el proceso puede tomar formas severamente destructivas de los tejidos. La irritación inmediata de los agentes extraños, a pesar de su carácter inusitado, *no matan la célula nerviosa,* sino que apenas si alteran su función. La alteración de la función nerviosa normal, sin embargo, termina en la enfermedad y aun en *la muerte de los tejidos en la periferia.*

Así vemos que el trauma nervioso no constituye por sí mismo la causa directa de la neurodistrofia desde el comienzo hasta el final. *Sólo da el impulso inicial para el desarrollo del proceso que luego sigue acumulativamente.* De aquí que los cambios que surgen secundariamente en el sistema simpático puedan ser, más adelante, más peligrosos y más graves.

Los hechos presentados tienen significación además, desde el punto de vista del método, ya que al investigar las funciones nerviosas, el método de irritación y exclusión juega un papel fundamental. La desaparición de una reacción particular por un lado o su actuación por otra, se considera como una prueba positiva de que esta reacción está relacionada con el grupo definido de elementos nerviosos que fué objeto de la interferencia inmediata; sin embargo, la observación elemental de estas reacciones y por corto período, aunque es una actitud admisible, debe ser siempre con objeciones. Sin embargo, si tratamos con un proceso complejo cuyas manifestaciones externas sean observadas sólo después de cierto tiempo, aunque éste sea prolongado, nos impedirá abrir juicio acerca de su localización, valiéndonos sólo de los datos relativos al sitio en que tuvo lugar la primera interferencia. Tiene aquí un papel mucho más importante, no la parte que ha estado sometida a la irritación, sino *la acción de la interferencia misma, que deviene el punto de origen de todo el conjunto del nuevo proceso.* Si en los experimentos que acabamos de analizar tuviéramos que dejar el acto de la interferencia de lado, tendríamos que atribuir sus consecuencias (retardo, intensificación y nuevo retardo de los síntomas del tétanos), a un mismo objeto, a saber, los propios ganglios simpáticos. El resultado sería *la falsa noción de que están incluídos en la parte específica de la reacción, lo que en realidad no fes del caso.*

No podemos evitar el recordar aquí nuestros experimentos acerca de la epilepsia descritos más arriba en este mismo libro. Hay procesos externamente similares que producen consecuencias diferentes; por otra parte diferentes formas de interferencia pueden dar un mismo resultado. En la clínica, por ejemplo, se ve esto en los casos de epilepsia traumática, donde tanto la reconstrucción de un defecto óseo como la repetida extirpación de un trasplante, tienen en un mismo paciente efectos curativos, aunque siempre temporarios.

LÁMINA 32. – Noma, consecutivo a la "operación de la esfera de vidrio".

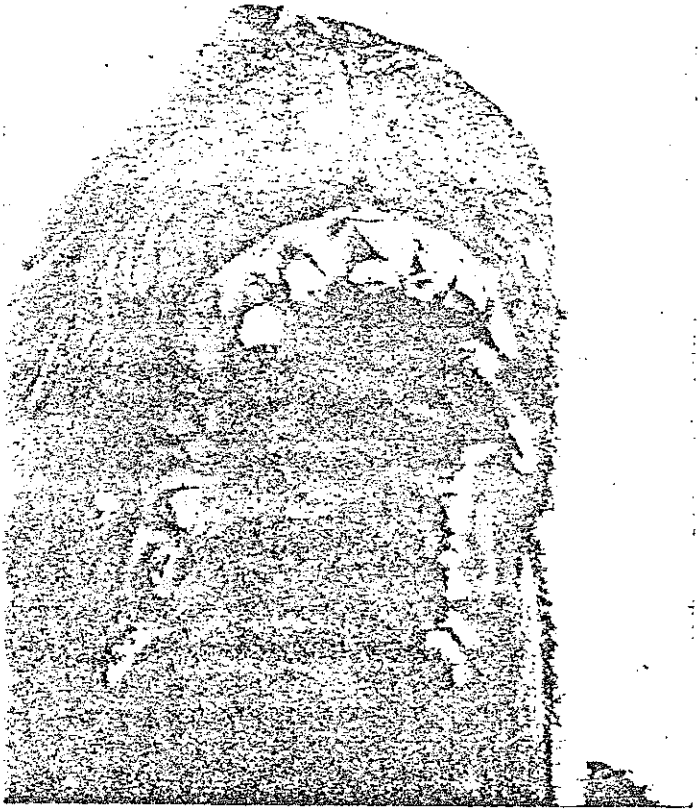

LÁMINA 23. – Deterioro dental, consecutivo a la "operación de la esfera de vidrio".

En consecuencia, en los traumas nerviosos, infecciosos o químicos, se pueden desarrollar diferentes procesos de carácter fisiológico y patológico en el sistema nervioso. Los primeros son beneficiosos, los segundos tienen su expresión en los síntomas distróficos, expresándose ambos dentro del sistema nervioso y en los tejidos periféricos. Los procesos distróficos asumen un curso cíclico y pueden terminar en una completa restauración. *Sin embargo, en cierto número de casos, pueden asumir un desarrollo progresivo.* Comenzando en la región de un segmento nervioso particular, rápidamente pasan sus límites, abarcan otras porciones de la compleja red nerviosa, y culminan en una distrofia general y aun en la muerte del animal.

Una de sus propiedades características es el período de incubación o período latente. Sin embargo, en el desarrollo de este trabajo se ha fundamentado suficiente y claramente que en realidad no hay tal período latente. La idea de este período se *debe a la imperfección de los indicadores* usados. Vemos el momento de aparición de la distrofia local en los tejidos, como si fuera el comienzo del proceso, aunque es frecuentemente su final, o, en todo caso, no es el período de iniciación.

Independientemente de si el agente irritante se extiende a través del sistema nervioso o de si su acción se limita a un solo punto nervioso, pueden surgir dentro del sistema nervioso otros puntos de irritación inusitados, *que se refuerzan mutuamente* y que crean a su vez otros nuevos. En el origen de los procesos distróticos esto es lo que ocurre y no que el agente irritante por sí mismo sea el que juega el papel fundamental. Esto explica porque los agentes irritantes químicos e infecciosos a pesar de su diversa naturaleza pueden producir las mismas consecuencias en el resultado final.

Aquí no hay ningún "tropismo" nervioso especial. Ya hemos visto que cualquier sustancia puede llegar al sistema nervioso central por medio de los troncos nerviosos. *Sin embargo, una sustancia determinada puede permanecer indiferente aunque haya llegado hasta allí, en tanto que otra aún sin haberse movido del punto de entrada, puede destruir al sistema nervioso.*

Recientemente han aparecido en el laboratorio de Levaditi dos trabajos a cargo de Nicolau, Cruveillier y Kopciowska, que

tratan de los cambios morfológicos debidos a la vacunación por virus fijo.

En la descripción de los cambios que se producen en esta forma en el sistema nervioso central, los autores estiman que son reacciones especiales (*"réactions speciales"*) al virus neurotropo, como expresiones morfológicas de la *"lucha directa" entre el virus y los tejidos receptivos.*

Es verdad que esta reacción puede tener una cierta significación defensiva, aunque no haya nada de especial en ella. Es fácil convencerse de esto, infectando conejos por vía intracerebral. Estos conejos enferman y mueren lo mismo que los conejos normales. La vacunación contra la rabia hace resistentes a los animales *sólo con respecto a la infección que viene de la periferia.* Pero como se ha demostrado más arriba (experimentos de Suslov) es posible que sin ninguna "lucha" de elementos especiales, se obtengan los mismos resultados mediante una simple inyección intraneural, de unas pocas gotas de solución de formalina. Por su efecto esta reacción prueba ser "defensiva", pero apenas si se la podría ver como una reacción especial y beneficiosa.

Esto mismo vale para las consecuencias morfológicas que observamos. Si en vez de vacunar los conejos con una emulsión de cerebro rábico, se inyecta en la piel una pequeña cantidad de gas de mostaza, o una solución de formalina, o ácido carbónico u otras sustancias, *será imposible distinguir las consecuencias morfológicas* que se producen en el sistema nervioso, consecuentemente a la aplicación de cada sustancia.

Puedo aventurarme a afirmar esto, ya que tengo en mi poder el material necesario para hacerlo. B. S. Doinikov y V. G. Ushakov, realizaron en nuestros laboratorios experimentos vacunando conejos con virus fijo, con el objeto de estudiar los cambios morfológicos operados en el sistema nervioso. El resultado fué completamente acorde con nuestras primeras observaciones en las que usamos distintos agentes irritantes. La vacunación con emulsión de cerebro normal produjo los mismos cambios morfológicos (sólo ligeramente más débiles), que los provocados con la vacunación con emulsión de cerebro rábico. Esto es comprensible porque la presencia del virus constituye un *irritante más.* Es suficiente prolongar la irritación con cerebro normal o aumentar la dosis para que veamos los mismos efectos morfológicos en ambos casos.

Esto es lo que ha hecho posible explicar la popularidad que ha ganado en muchas partes el método de Fermi, de vacunación contra la rabia. El hecho de que se agregue aquí una pequeña cantidad de ácido carbólico a la emulsión, produce una irritación adicional *que refuerza la inmunidad específica mediante un agregado no específico*. Esta última es una reacción a la irritación en general y de ningún modo especial del agente irritante.

CAPITULO XVI

FORMAS COMUNES DE LA DISTROFIA NERVIOSA Y SUS VARIACIONES CUANTITATIVAS

Las proposiciones que presentamos en el capítulo precedente fueron desarrollados en el curso del trabajo posterior.

Al hablar de este nuevo material, comenzaré con los experimentos de I. A. Pigalev y Z. G. Kuznetsova[1], quienes realizaron su trabajo con conejos y perros. La irritación se aplicaba a la segunda y tercera ramas del nervio trigémino, o sea el infraorbitario y al maxilar inferior. Como ya se ha mencionado, era la irritación de la porción intracraneal y en particular la del nervio trigémino del conejo, la que proveyó a los primeros investigadores, de los materiales iniciales que les permitieron fundamentar la teoría de la función trófica del sistema nervioso (Magendie y Samuel). Después de ellos, muchos investigadores han repetido estos experimentos en su forma original o con variaciones (Meissner, Longet, Berthold, Kirchner, Schiff, Nasse, etc.). La mayoría de estos autores usó las enfermedades del ojo, sobre todo la conjuntivitis o la queratitis, como indicador de las perturbaciones tróficas que se producían en la periferia, las que después de un período más o menos largo aparecían en los conejos, *del lado de la irritación*.

Nosotros tratamos de hacer de esto el objeto de nuestro trabajo, procurando conseguir los cambios oculares de una u otra manera, y no sólo del lado del nervio lesionado sino también del *lado sano opuesto*. Además, tratamos de obtenerlo, no a partir del

[1] I. A. Pigalev y Z. G. Kuznetsova. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 30, Nº 1, 1930; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 67, Nos. 1, 2, 1929.

ganglio de Gasser o de la porción intracraneal del nervio trigémino, sino de sus ramas periféricas que no tienen ninguna relación directa con el ojo.

Ciertas sustancias como el aceite de mostaza, aceite de crotón, bilis, ácido láctico, etc., fueron ensayadas como irritantes. Finalmente adoptamos el aceite de crotón. Se inyectaba éste en el espesor del nervio al que luego se seccionaba en el punto medio de la hinchazón provocada por la inyección. En nuestros experimentos usamos las porciones periféricas de la segunda y tercera rama del trigémino —maxilar superior y maxilar inferior. Después de exponer el nervio en su punto de salida, se inyectaban dos o tres gotas de aceite de crotón y se lo seccionaba. Si se suturaba la herida aparecía a menudo una intensa supuración; en cambio dejándola abierta aparecía una ligera hinchazón edematosa que desaparecía rápidamente. Cuando después de esta operación se sometía a los perros a la extracción del líquido cerebroespinal, se observaba que la hinchazón era siempre mucho más grande no sólo en el lugar de la operación, *sino también en un lugar simétricamente situado en el lado opuesto.* En todos los casos la sustancia irritante se inyectó al nervio sólo una vez. Como los detalles de la técnica fueron variados, los experimentos fueron divididos en dos series, pero como los resultados de ambas series diferían sólo en su aspecto cuantitativo, me permitiré incluírlos en una revista general.

La inyección de aceite de crotón en el nervio infraorbitario sin seccionarlo, producía en los conejos, aún dentro de los primeros días, el desarrollo de fotofobia y conjuntivitis del lado operado. En casos raros la conjuntivitis apareció en ambos lados. Entre los dos y cuatro días siguientes, aparecía cerca de la línea en que la piel del párpado se transforma en mucosa, un punto azulado que luego se transformaba en úlcera, que aumentaba lentamente de tamaño y luego en el curso de dos o tres semanas, curaba gradualmente.

Cuando comenzamos a seccionar el nervio después de la inyección de aceite de crotón, el efecto conseguido fué considerablemente más intenso. Los conejos presentaban conjuntivitis que como regla aparecía en ambos lados, en tanto que la queratitis y a veces la úlcera de la córnea se desarrollaban en el lado de la operación. La úlcera del párpado aparecía en estos casos dentro

del primer o segundo día, aumentaba rápidamente de tamaño y no curaba hasta la quinta o sexta semana. Rápidamente aparecía una úlcera exactamente similar en un lugar simétrico del párpado sano del otro lado, que se seguía de úlceras simétricas de la lengua. En dos casos obtuvimos la inflamación purulenta del oído medio de ambos lados, lo que determinó la muerte de los animales.

En la mayoría de los conejos todos estos fenómenos regresaban, lo que, sin embargo, no era un signo de restauración completa de la destrucción ocasionada en las células nerviosas. En algunos casos, hacia el fin de la cuarta u octava semana los animales que parecían sanos comenzaban a presentar *alteraciones de los dientes*, al principio sólo del lado lesionado y más tarde también del lado opuesto; esto era particularmente visible en los dientes incisivos. El cambio comenzaba con la aparición de porciones blanquecinas decoloradas que se iban agrandando gradualmente y se fundían para ocupar a veces toda la superficie del diente. Estos se tornaban friables y quebradizos. La alteración de los dientes comenzaba más pronto en el lado del nervio lesionado, siendo habitualmente más pronunciada que en el lado "sano". Estos cambios son de naturaleza temporaria, ya que los incisivos de los conejos crecen constantemente durante la vida. La porción nueva era normal, aunque esto no sea siempre exacto. En efecto, hemos visto conejos en los cuales la porción nueva de los incisivos siguió siendo friable durante muchos meses.

Ocurre exactamente lo mismo cuando se toma el nervio maxilar, pero en este caso los cambios oculares son algo más lentos, las úlceras simétricas que se desarrollan en el labio inferior y la alteración de los dientes incisivos inferiores son también de aparición más tardía. En uno de nuestros casos, además de la alteración de los incisivos inferiores, observamos después de algunas semanas, la formación de manchas, primero blanquecinas y luego con aspecto de caries en un incisivo superior, que solo se presentó del lado del nervio lesionado. También obtuvimos ulceraciones de la lengua que adoptaron una distribución simétrica. En dos casos de esta serie, obtuvimos nuevamente la inflamación purulenta bilateral del oído medio que terminó con la muerte de los animales.

Para estudiar con más detalle la naturaleza de los cambios observados en la cavidad bucal, y para compararlos con los datos correspondientes procedentes de la clínica humana, P. A. Glushkov[2], realizó nuevamente esta serie de experimentos. De 14 conejos experimentados, obtuvo 8 en los que fué posible observar la hiperemia de la encía del alvéolo, durante los días inmediatamente siguientes al trauma nervioso. Esta hiperemia fué de carácter leve, siendo algo más pronunciada en el cuello de los incisivos. Rápidamente la mucosa inflamada comenzó a separarse levemente de los dientes formando a nivel del cuello de los mismos, pequeños sacos a expensas de la cara interna del labio. Estos sacos se hicieron posteriormente más profundos permitiendo la acumulación en ellos de restos de comida y pelos. Si se hacía presión sobre la encía, surgía el pus contenido en dichos sacos. En dos casos la aparición de estos recesos en el cuello de los dientes ocurrió ya al segundo día del trauma nervioso; en otros dos al quinto día, en uno al duodécimo, en uno al décimotercero y en dos al vigésimoquinto.

En estos dos últimos casos fué interesante observar el débil desarrollo de los procesos distróficos. Sólo al vigésimoquinto día fué posible observar una leve separación de la encía, del cuello de los incisivos correspondientes. Al décimoctavo día del primer trauma, se produjo una segunda lesión en ambos animales, seccionando a uno de ellos el ciático e irritándolo en su cabo centrípeto con un irritante químico, en tanto que al segundo se le pinchó el ganglio cervical izquierdo superior con una aguja mojada en tintura de yodo. *Un día después de esto pudo observarse la separación de las encías del cuello de los incisivos en forma marcada y un aumento de los recesos que se presentaban llenos de secreción purulenta.*

Comparando el cuadro general con lo que se observa en la clínica humana en los casos de piorrea alveolar, Glushkov llegó a la conclusión de que hay *una gran semejanza entre ambos procesos.* El análisis de la flora bacteriana del pus secretado por los recesos descritos, reveló la existencia de la microflora habitual de la boca (diplococos y diplobacilos Gram positivos y Gram negativos). En la piorrea alveolar humana, los recesos de la mem-

2 P. A. Glushkov: *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

brana mucosa formados por la separación existente entre ésta y los cuellos de los dientes, también contienen, como se sabe, una flora completamente inespecífica.

En términos generales, el mismo proceso se observó en la experimentación con perros (Pigalev y Kuznetsova). En estos animales, además de los casos de queratitis y úlceras de la córnea, que a veces son simétricas, hemos visto el desarrollo de úlceras simétricas en el paladar, lengua, dientes y otras partes de la cavidad bucal. Las afecciones cutáneas de la superficie de los labios, incluyen muchas veces al herpes típico, es decir, la formación de vesículas en la piel erosionada y enrojecida de *las comisuras de la boca.* Muchas veces hemos observado la inflamación purulenta del oído medio y de las cavidades accesorias de la cavidad nasal de ambos lados. Estos síntomas aparecen tanto en la lesión del infraorbitario como del maxilar inferior. También debemos mencionar el hallazgo constante, en las autopsias, de *hemorragias del tejido pulmonar y de la mucosa de distintas partes del tracto gastrointestinal.*

En los perros que sobreviven un largo tiempo a la operación sobre las ramas del trigémino, se puede observar que, en un cierto porcentaje, *los cambios tróficos, o no se desarrollan o lo hacen sólo en forma transitoria.* En otros casos, todas las perturbaciones, aun las graves, de un segmento nervioso, pasan y posteriormente *estos perros son difícilmente distinguibles de sus congéneres normales,* si no fuera por las cicatrices del lugar en que se produjo la lesión. Finalmente, algunos de estos perros después de un cierto período de aparente salud, presentan nuevamente cambios tróficos en los tejidos *del lugar primitivamente afectado.* Esto se sigue del desarrollo de *alopecias parciales y úlceras en otras regiones del cuerpo, que aparentemente no tienen ninguna relación con la zona del nervio trigémino.* Sin embargo, no hubo una segunda inyección desde la primera practicada en una u otra rama de dicho nervio. Tampoco se practicó otra extracción de líquido cerebroespinal, después de la aparición de los fenómenos distróficos, y no obstante, el perro enflaquece, cae el pelo, se altera la marcha y se desarrolla debilidad general, que termina en la consunción y la muerte.

En la autopsia es posible descubrir alteraciones en el cerebro, en distintos órganos parenquimatosos y también en los hue-

sos, los que a veces se tornan muy tenues y quebradizos; en otros casos, las costillas, por ejemplo, son tan blandas que se las puede cortar con el cuchillo.

Todo este cuadro de la enfermedad, incluídos los cambios anatómicos, tienen mucho de común con lo que observó Pavlov, en algunos perros mantenidos en lugares húmedos después de distintas operaciones en el tracto digestivo.

Estas y otras observaciones similares nos determinaron a ampliar la mira de nuestro trabajo, operando no sólo sobre los troncos nerviosos, sino también en otras partes del sistema nervioso. Y naturalmente dirigimos nuestra atención a la parte del cerebro llamada hipotálamo, que se considera el principal centro de las funciones neurovegetativas. Aquí se encuentran los centros reguladores del agua, sal, proteínas, grasas e hidratos de carbono, del sistema circulatorio, de los órganos de secreción interna, etc. La enfermedad o la lesión del hipotálamo puede también determinar desorganización de la esfera motora, incluyendo también los ataques epilépticos (Cushing). Algunos ven en esta región el sitio de localización del "centro del sueño".

Los primeros investigadores, Schiff y Brown-Sequard, ya habían observado en casos de lesión del cerebro intermedio y zonas adyacentes, que aparecían hemorragias en los órganos digestivos y respiratorios. Lo mismo describieron muchos autores que estudiaron el efecto de la llamada piropuntura. N. N. Burdenko y B. N. Mogilnitsky, observaron el desarrollo de ulceraciones y hemorragias en el estómago de perros en los cuales se había destruído la parte del hipotálamo retroinfundibular.

No existen dudas, por lo tanto, de que estas regiones del cerebro están relacionadas con muchas funciones del organismo que podrían encajar en el término "trófico". No detallaré toda la historia del asunto, las cuestiones relacionadas con él están en primera fila actualmente, y sus problemas básicos son ampliamente conocidos por todos. Por otra parte, no estamos por el momento, interesados en los hechos aislados, relativos a la fisiología y patología de esta región particular del sistema nervioso, máxime cuando los datos acerca de las localizaciones apenas si podrían servirnos para llegar a la concepción del curso que siguen los procesos distróficos dentro del sistema nervioso. La tarea era *dilucidar la forma de desarrollo de los procesos distróficos* cuando la

región del hipotálamo, en particular la del tuber cinereum y de la sustancia perforada posterior, *eran objeto de la primera irritación.*

La dificultad principal residía en obtener realmente una irritación aislada y crónica del tuber cinereum. Su situación profunda en el medio de la base del cráneo y su íntima relación con la hipófisis complicaban grandemente la técnica de la operación, en primer término por la hemorragia, lo que obligó a cambiar dicha técnica para evitar toda hemorragia en esa cavidad. La acumulación de sangre en la base del cráneo da a la irritación un carácter difuso, que abarca por entero al cerebro medio y posterior y aún a los segmentos superiores de la médula. Este defecto es común a todos los métodos, y ésta fué la causa principal por la que no pudimos obtener datos exactos que nos permitieran analizar las complejas funciones de la hipófisis y del tuber cinereum.

Por esto, nuestro primer trabajo fué revisar nuestra técnica. Así, alterando distintos artificios técnicos e ideando otros, pudimos llegar a los resultados deseados. Finalmente usamos una técnica que combinaba los siguientes procedimientos: 1) todos los pasos de la operación se hacían a la vista; 2) se evitó la hemorragia tanto antes como después de la operación; 3) la lesión cerebral era confinada exactamente a los límites preestablecidos y mantenida en forma crónica; 4) se excluyeron los traumas accidentales de otras regiones cerebrales; 5) se suturó la duramadre sin tensión alguna.

M. S. Skoblo [3] e I. A. Pigalev [4], han publicado detalles de esta técnica en diversos artículos; sin embargo me permitiré hacer aquí una descripción para aquellos que deseen emplearla en su trabajo.

Es mejor elegir un perro chico porque así la herida será menos profunda. También es mejor elegir perros jóvenes que perros viejos, porque en ellos la base del cráneo es más amplia y la fosa mesocraneal más plana.

[3] M. S. Skoblo. *Nauchnoye Slovo*, Nº 4, 1930; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 73, Nos. 1, 2, 1930.

[4] I. A. Pigalev. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 32, Nº 1, 1932; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 82, Nos. 5, 6, 1932.

La operación se realiza bajo anestesia general. Se hace una incisión cortando las partes blandas desde la raíz de la nariz hasta la segunda vértebra cervical. De un lado de la cabeza (mejor del izquierdo) se separa la piel y *platysma*, hasta el hueso malar. Luego se ligan los vasos del músculo temporal, que se extirpa hasta el borde del malar, hemostasiando cuidadosamente. Es posible evitar cortar el músculo, bordeándolo mediante un corte curvo que siga su inserción en el hueso, y separándolo luego con una espátula desde el fondo de la fosa temporal y subtemporal, y levantándolo luego con un gancho. Se abre la cavidad craneal con una gubia o cuchillo, ampliando levemente la abertura con un sacabocados, luego se separa la duramadre con un instrumento romo, en una cierta extensión por dentro de la superficie de los huesos.

A continuación *se extrae el líquido cefalorraquídeo*, tiempo que tiene un papel esencial en el curso posterior de la operación. Su efecto inmediato es la cesación o la disminución notable de la hemorragia ósea. Además, la evacuación del contenido ventricular determina una *disminución notable de los hemisferios cerebrales*. En el agrandamiento posterior de la apertura craneal, los hemisferios no sólo no hacen hernia sobre el reborde óseo sino que están separados del cráneo como la almendra de su cáscara. Gracias a esto, el levantamiento de la porción temporal desde el fondo de la cavidad craneal se encuentra grandemente facilitada, siendo además posible hacer una buena sutura de la duramadre. Además, esta extracción del líquido hace innecesaria su remoción de la fosa mesocraneal por medio de gasas, hecho importante porque es precisamente en este momento que puede aparecer fácilmente la hemorragia procedente de los vasos de la base, que harían luego los resultados poco claros.

Después de la extracción del líquido, se continúa el despegamiento de la duramadre en todas direcciones, especialmente hacia abajo, hacia la base del cráneo. Aquí hay que tener cuidado de no herir los senos venosos. Luego se procede a la extirpación de la bóveda craneal, mediante el sacabocados, desde la línea de unión externa de la parte superior del ángulo superior de la cavidad del ojo hasta el medio de la cresta occipital.

Después de extirpar los huesos hasta el nivel del malar, es necesario abrir *ampliamente la boca del perro*, de modo que las apó-

fisis coronoides de la mandíbula inferior moviéndose hacia abajo arrastren consigo todos los músculos, vasos y nervios que corren desde la cara lateral del cráneo hacia la mandíbula inferior. Basta entonces pasar el mango del escalpelo a lo largo del hueso para que toda la parte lateral y parte de la base del cráneo queden expuestas. Los huesos más profundos que quedan así expuestos, son extirpados lo más cerca posible de la línea media. Hay que tener mucho cuidado de que el sacabocados no agarre los músculos en el fondo de la fosa subtemporal, porque en su inmediata vecindad hay grandes vasos venosos que acompañan a la segunda y tercera rama del trigémino.

Cuando se han extirpado los huesos, se hace una incisión en T en la duramadre, cuya rama horizontal va hacia atrás desde el ángulo de la cavidad ocular, y cuya rama vertical partiendo del medio de la anterior corre hacia abajo hasta el borde de la apertura ósea.

Entonces el operador pasa al lado opuesto (derecho) de la mesa operatoria. El anestesista, da vuelta la cabeza del perro haciéndola rotar sobre su eje, de modo que su cara izquierda operada, pase a ocupar la posición más alta. La fuerza de la gravedad hace que el cerebro se separe algo de la base del cráneo. En este momento y sin acción alguna, se verá aparecer, no sólo todo el lóbulo temporal, sino también el *gyrus pyriformis* y aun el *tractus olfactorius*. Una suave presión ejercida con un instrumento suave es suficiente para exponer la región de la hipófisis en el espacio entre la carótida y el nervio motor ocular común.

Inmediatamente después de exponer la hipófisis, se coloca cuidadosamente una pequeña esfera de vidrio del tamaño de una arveja, previamente preparada, entre el espacio que queda entre la carótida y el nervio motor ocular común, empujándola suavemente hasta la espalda de la silla turca. Se torna entonces la cabeza del animal a su primera posición, la hipófisis vuelve a su lugar, el cerebro baja ocupando su posición en el cráneo y se concluye la operación suturando por planos.

Siempre se sutura la duramadre y nunca hay que ponerla muy tensa para ello, aunque los hemisferios no vuelvan a su tamaño primitivo. Sin embargo, es necesario hacerlo, porque de otro modo la sustancia cerebral podría hacer hernia a través de la herida, lo que podría ocasionar lesiones de la corteza en las partes pró-

ximas a la base del cerebro. Es también de desear que las secreciones de las partes externas de la herida no penetren debajo de la duramadre ni en la base del cráneo. Mediante el método descrito no hemos tenido ni hemorragia ni penetración de la sangre de las partes blandas dentro de la herida. No se presentan cambios en la región de los hemisferios cerebrales ni en la base; sólo aparece una zona restringida de fusión sensible en la línea de sutura de la duramadre.

Si en el momento de exponer la hipófisis o en cualquier otro momento de la operación intracraneal comienza la hemorragia, no terminamos la operación y mientras se espera la cesación de la hemorragia, se cierra simplemente la herida y se excluye al animal de la experimentación.

Las autopsias revelan que la esfera de vidrio para vez produce signos de reacción por parte del cerebro o de sus membranas.

Estando situada en la línea media entre el extremo anterior y los pedúnculos cerebrales, la esfera de vidrio presiona sobre la parte posterior del tuber cinereum, cuerpos mamilares, y la sustancia perforada posterior. Aquí *se forma una ulceración en el cerebro,* en forma de un hoyito circular del tamaño y forma correspondiente a la esfera usada. Bajo la influencia de la presión el tejido cerebral se atrofia de tal modo que la cavidad del tercer ventrículo queda a menudo visible y su pared reducida tan sólo a la aracnoides y membranas blandas que la cubren. Los vasos sanguíneos son desplazados hacia un lado, por cuya razón el fondo del hoyo es pálido. En vez de la esfera de vidrio hemos usado a veces una bolita de cera y aun una arveja común préviamente desecada en alcohol durante varios días. En estos casos la reacción por parte de los tejidos circundantes fué considerablemente más intensa y la esfera resultó encapsulada por una cicatriz de tejido blando.

Cosa curiosa, usando una arveja, los perros en algunos casos, vivieron durante un largo tiempo —de 1 a 2 meses y más. Debido al hinchamiento de la arveja la escara del cerebro alcanzaba dimensiones considerables, lo que no impedía al animal caminar, comer y aún jugar a pesar de la presencia de distintos síntomas de neurodistrofia, tales como los que describiremos más adelante. En general estos animales morían pronto. Frecuentemente ocurría dentro de las primeras horas del postoperatorio;

desarrollaban ataques epilépticos típicos que se seguían en sucesión conduciendo al animal a la muerte dentro del primer o segundo día.

Aparentemente la asociación de un trauma químico, el alcohol con que va embebida la arveja juega algún papel en la reacción. Un argumento en favor de este punto de vista es que, a veces, las convulsiones comienzan a los 15 ó 20 minutos de la operación, cuando la arveja desecada no ha tenido tiempo aún de aumentar su tamaño.

En la mayoría de los casos, no se presentaron alteraciones que pudieran ser atribuídas directamente a la presión ejercida por la esfera de vidrio. Esta está colocada detrás de la hipófisis y no puede ser desplazada hacia adelante, ni hacia atrás porque está mantenida en su lugar por el borde posterior de la silla turca, que se eleva ligeramente sobre la base del cráneo. Con el objeto de evitar toda posibilidad de lesiones, alteramos la técnica y comenzamos a usar, en vez de la esfera, un anillo de vidrio del que se había sacado un pequeño trozo. El tamaño de dicho anillo correspondía a las dimensiones de la silla turca, y su espesor era de 2 a 3 mm.

En el momento en que se levantaba el cerebro, se colocaba el anillo alrededor del infundibular, pasándolo por la abertura que quedaba en su circunferencia, luego se lo hacía rotar de modo que los dos extremos quedaran dirigidos directamente hacia adelante (Lámina 20). De ese modo, el anillo quedaba sobre los bordes de la silla turca, dejando la hipófisis en su lugar, sin tocarla y sin ejercer ninguna presión sobre ella. Cuando se dejaba caer nuevamente el cerebro a su lugar, el anillo hacía presión contra las partes laterales y posterior del tuber cinereum *produciendo allí una escara semicircular*. El único inconveniente de esta operación reside en los fenómenos de ectasia que se producen en los vasos alrededor del tuber cinereum.

Usando ambos métodos, es decir, la esfera y el anillo de vidrio hemos realizado numerosas operaciones en animales, acerca de las cuales haré aquí una revista general. M. S. Skoblo[5] e I. A. Pigalev[6] realizaron dos series de experimentos, la primera con

[5] M. S. Skoblo. *Loc. cit.*
[6] I. A. Pigalev. *Loc. cit.*

la esfera de vidrio y la segunda con el anillo de vidrio. En ambas series comprobaron que las consecuencias con respecto a la sobrevida de los animales y a los procesos distróficos generales eran aproximadamente las mismas.

En primer lugar debemos mencionar que la sobrevida de los perros después de la operación variaban dentro de amplios límites. Algunos animales morían dentro de las 10 a 20 primeras horas, otros vivían algunos días, en tanto que un tercer grupo llegaba a vivir semanas y aun meses (un año y más). A pesar de estas variaciones, los fenómenos distróficos que se desarrollaban en ellos, eran muy semejantes, difiriendo sólo en intensidad.

El primer síntoma que aparecía ya dentro de las primeras dos horas, era *la hemorragia de la encía en la región del cuello dentario*. Luego aparecía hinchazón, despegamiento y oscurecimiento de los bordes gingivales con hemorragias agudas, generalmente alrededor de los molares de ambas mandíbulas. El cuadro general era muy semejante al que se ve en el escorbuto humano. El proceso progresaba gradualmente, las hemorragias marginales alrededor de los dientes se continuaban como una franja, y las encías se separaban de los cuellos dentarios mostrando el reborde óseo alveolar. En los casos graves las ulceraciones existentes alrededor de los dientes se fusionaban, lo que hacía desaparecer totalmente la encía, dejando el hueso al desnudo en un trecho considerable. Observamos muchos casos en que la mucosa de la encía se desintegraba dando un líquido icoroso por fuera de los límites de los procesos alveolares de las mandíbulas superior e inferior. Esto ocurría sin ningún signo de reacción por parte de los tejidos circundantes, tomando el conjunto el aspecto de la putrefacción o maceración. Aparentemente esto no se acompañaba de ninguna sensación dolorosa marcada, ya que los perros se dejaban examinar fácilmente y tocar las partes alteradas, al par que comían y bebían sin dificultad notable. Casos tan graves se encuentran comparativamente muy pocas veces. Habitualmente el fenómeno se limita a hinchazón, desprendimiento gingival, hemorragias y ulceraciones alrededor de los cuellos dentarios. El proceso puede seguir por varios días y aun por semanas, apaciguándose gradualmente, para comenzar de nuevo.

Al mismo tiempo que las encías, se afectan otras regiones de la mucosa de la cavidad bucal, en las que aparecen *erosiones y*

ulceraciones, especialmente de los labios, de la lengua en ambas caras, algunas veces en las mejillas y en la mucosa del paladar óseo y blando, y más raramente en la faringe. Aquí tampoco aparecen los signos de reacción. Los tejidos se presentan fláccidos y sucios o por el contrario, pueden tener un aspecto desusadamente fresco, como si el defecto hubiera ocurrido no como resultado de una ulceración, sino como si fuera el corte de un cuchillo. En la mayoría de los casos los cambios son superficiales; más de una vez, sin embargo, hemos observado que dichos cambios comienzan *a progresar irresistiblemente, destruyendo la mucosa y las capas musculares y cutáneas de la mejilla*. Esto produce una pérdida de sustancia extensiva y penetrante, con el aspecto absolutamente típico de lo que en términos patológicos y clínicos se llama noma o "cáncer acuoso". (Láminas 21 y 22).

No nos interesaba cuáles eran exactamente los microbios que estaban implicados en este proceso ni cuál era su papel en el mismo, tan claro surgía que había sólo una diferencia cuantitativa entre los rasgos generales del noma y los de aquellas úlceras que no penetran a través de los tejidos. Las ulceraciones de la cavidad bucal en nuestros perros, eran la consecuencia invariable en las operaciones mencionadas. Si algunos microbios tomaban parte en el proceso, era sólo porque se encontraban ya en el organismo como saprófitos y *las causas de su actividad eran el resultado de un proceso diferente*. Además, su actividad o carácter patológico era estrictamente local. Así, era de observación frecuente que algunas úlceras de la cavidad bucal, cuando llegaban a un cierto tamaño, detenían su crecimiento como si hubieran sido detenidas, sin avanzar y sin mostrar tendencia a desaparecer. Si se acepta aquí la transición de los microbios del estado saprófito al estado patógeno, es necesario entonces, *delimitar el área exacta en que tenía lugar ese proceso*. Esta área, sin embargo, ha tenido lugar por la acción de otras fuerzas, y los microbios, por su parte, son incapaces de pasar sus límites. Pero, y en el caso de que pudieran, es su carácter patógeno una propiedad activa. Es evidente que frente al caso que nos ocupa, *este concepto no* explica nada por lo que no tiene ninguna importancia para nosotros.

La otra afección muy característica es la aparición de papilomas. Estas neoformaciones típicas que se asemejan en su aspecto al coliflor, pueden ser simples o múltiples, y se disponen en la su-

perficie de la mucosa de los labios, mejillas y a veces en la lengua. Son de dimensiones variables entre una cabeza de alfiler y una nuez. El tiempo de su aparición, registrado desde el momento de la operación, tampoco es uniforme, variando de 2 a 3 semanas, a más de 5 a 7 meses. Después de persistir por algún tiempo se atrofian y desaparecen para ser reemplazadas por otras nuevas. Cuando desaparecen dejan en su lugar una mancha blanca que es muy visible en los casos en que la mucosa se encuentra pigmentada. El desarrollo de papilomas en nuestros perros, fué un fenómeno tan constante como la gingivorragia y las ulceraciones de la mucosa. Los hemos observado ya no menos de veinte veces y consideramos que los casos de papilomas, después de "la operación de la esfera de vidrio", tienen una frecuencia del 15 al 20 por ciento de los casos. Con respecto a sus características microscópicas, diremos que los papilomas descritos no se diferencian en nada de los comunes.

Entre las otras lesiones que suelen aparecer en la boca, debemos mencionar *las afecciones dentarias*. Al comienzo los dientes se presentan cubiertos de una capa amarillo amarronada que a veces llega al negro. El aspecto de esta capa está relacionado indudablemente con las hemorragias de la encía y en algunos casos llega a ser tan densa que no desaparece aun cuando haya cesado la hemorragia.

Posteriormente comienzan gradualmente las alteraciones de los dientes, que se tornan blandos, se carian fácilmente, se rompen y desgranan.

Las transformaciones mencionadas ocurren ya durante el segundo mes, pero a veces aparecen más tarde. Después de un período más o menos largo el proceso puede envolver a todos los dientes en un animal en el cual hasta ese momento no se había presentado ninguna clase de alteración dentaria. Sin embargo, lo común es que este proceso encuentre su expresión sólo en un grupo especial de dientes, dejando los demás más o menos indemnes. La enfermedad es rara vez intensa y en muchos casos ni siquiera es aparente. Sin embargo, en algunos casos lleva a la pérdida completa de la totalidad de los dientes, como se ve en el caso que relatamos a continuación y que pertenece al Dr. M. S. Skoblo.

Perro Nº 294. Peso 14 Kg.

Oct. 23, 1929. Operación. Colocación de una esfera de yeso de París en la silla turca detrás de la hipófisis.

Oct. 24. Perro en buena salud.

Oct. 30. La herida operatoria curada. Animal en excelentes condiciones. Es muy vivaz, come bien, ha aumentado algo de peso (0,5 Kg.). Todos los dientes se encuentran cubiertos de una capa espesa marrón muy adherente. Las encías alrededor de los dientes están algo despegadas.

Nov. 3. La cubierta de los dientes ha aumentado. Limpiando los dientes se ve que el esmalte es rugoso y ha disminuido. En distintos lugares de la mucosa bucal han crecido papilomas del tamaño de una cabeza de alfiler.

Nov. 10. Dientes en el mismo estado. Los papilomas de los labios y mejillas han desaparecido en parte, y en parte se han agrandado.

Nov. 20. Los papilomas han desaparecido. En su lugar han quedado sólo pequeñas manchas ligeramente coloreadas (debido al pigmento). Otras han desaparecido sin dejar rastros. Casi todos los dientes están deteriorados. Algunos de los incisivos de la mandíbula superior se han roto. El canino derecho superior se ha desmoronado y está flojo. Los dientes presentan color marrón oscuro.

Dic. 19. La destrucción de los dientes progresa. Los incisivos continúan desmenuzándose y cayéndose. La destrucción llega a la mitad de su altura. El canino derecho superior está destruído y el izquierdo está atacado por un proceso de caries sobre toda la superficie del esmalte. Todos los dientes de ambas mandíbulas están cubiertos por una capa de color chocolate oscuro. El estado general del perro es muy bueno. El animal es vivaz y come mucho y rápido. Desde la operación ha aumentado 3 Kg.

Dic. 15. Los incisivos se han perdido hasta el nivel de la encía. Los dientes restantes están afectados por procesos de caries (Lámina 23).

Dic. 27. El perro fué muerto por error.

Cuando se publicaron estos datos, atrajeron la atención de algunos estomatologistas, que entonces tomaron parte en nuestras investigaciones con el objeto de aclarar mejor estos puntos y dilucidar detalles.

El profesor D. A. Entin [7], realizó una serie de observaciones en nuestros laboratorios con 43 perros en los que practicó la operación de la esfera o del anillo de vidrio. El síntoma inicial y más frecuente aquí fué una afección del paradencium marginal, que se observó en forma muy marcada en 34 casos; en los restantes también existía pero no tan claramente. El proceso comenzaba

[7] D. A. Entin. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

con hemorragia de las mandíbulas en la región de los molares y premolares y más raramente en los caninos. Después de durar de 10 a 15 días, estas hemorragias comenzaban a disminuir y aun a desaparecer. En algunos casos, sin embargo, se seguían de *atrofia o retracción de la encía*, alrededor de uno o varios dientes, con o sin estomatitis previa. Esta atrofia prueba que el proceso de atrofia del reborde óseo alveolar *no depende de la cicatrización de la encía sino que tiene lugar simultáneamente bajo la influencia de alguna causa común a ambos procesos.*

Simultáneamente con los síntomas de paradentosis y en relación con ellos, se deposita la capa que recubre los dientes. El examen microscópico de esta capa revela que está compuesta por pigmentos sanguíneos, sales, epitelio descamado, elementos salivales, leucocitos y distintos microbios. Cuando regresa algo la paradentosis, estos depósitos también disminuyen, aunque a veces son tan considerables que no se pueden vaciar sino por la fuerza ya que adquieren la consistencia de *verdaderas piedras dentarias.* En algunos casos, esto va asociado con el aflojamiento de los dientes y formaciones lacunares de pus en las raíces, es decir, se desarrolla *un cuadro general muy semejante a lo que se conoce en clínica humana con el nombre de piorrea alveolar.* Hasta ahora no ha sido posible producir experimentalmente estas reacciones por actuación inmediata sobre la mucosa bucal ni sobre la dentadura. Por eso es que los datos presentados tienen un interés tan grande, ya que fueron obtenidos mediante el trauma nervioso *de una región remota del organismo.*

En este mismo material, se presentaron lesiones de los dientes propiamente dichas en 13 de los 43 casos; consistían en el desarrollo de manchas, erosiones y necrosis del esmalte, al par que los dientes se tornaban frágiles y quebradizos. Estos cambios aparecían en unos casos muy pronto, en tanto que en otros tardaban mucho (entre 5 y 9 meses), acompañándose entonces, de remisiones en los fenómenos patológicos de los tejidos blandos. Es interesante hacer notar la aparición de *afecciones* dentarias simétricas, de carácter también simétrico. Así, en el perro 331, se observaron, durante 25 días, alteraciones dentarias en tres dientes homólogos de ambas mandíbulas.

Volviendo a los primeros experimentos de Pigalev y Skoblo, haremos el siguiente agregado: además de las alteraciones arriba

mencionadas, que aparecían en la cavidad bucal, se observaron también cierto número de procesos distróficos que aparecían en otros órganos. Entre éstos debemos mencionar en primer término *las afecciones del ojo*, que aparecían bajo la forma de queratitis, conjuntivitis y a veces de úlceras penetrantes de la córnea. Estos cambios se encuentran con bastante frecuencia, pero de ningún modo en forma invariable. Alteraciones semejantes eran las que obtenían Magendie y Samuel, en los conejos a los que irritaban el ganglio de Gasser y las que observaron Pigalev y Kuznetsova, en sus experimentos de irritación química de las ramas periféricas del nervio trigémino. La aparición de las alteraciones, después de la operación de la esfera de vidrio, es por lo común, muy rápida, a veces unos pocos días, pero otras veces suele retardarse mucho, hasta uno y medio o dos meses. La gravedad también es variable, en tanto que en algunos casos toma un curso violento que lleva a la pérdida del ojo; en otros el proceso se restringe a una opacidad temporaria de la córnea que luego se recupera (ver Lámina 24).

Mas de una vez hemos visto *el carácter simétrico de este proceso, es decir el desarrollo del mismo en la córnea de ambos ojos.* Hay una cantidad de razones para no suponer que la causa de la queratitis sea debida al trauma directo de la inervación del ojo durante la operación. En primer lugar, siempre realizamos la operación en el lado izquierdo porque es técnicamente más conveniente, lo que no impide que la queratitis se desarrolle *no sólo en el lado izquierdo, sino también en el derecho, y de acuerdo con nuestro material, quizá más en el lado derecho que en el izquierdo.* Por otra parte, ni aun del lado izquierdo, el trigémino estuvo nunca sometido a traumas durante la operación. Es suficiente echar una mirada a la base del cerebro de un perro para darse cuenta de que el lugar que ocupa la esfera está a más de dos cm. de distancia del lugar donde el trigémino abandona el puente.

Por lo tanto, la queratitis que hemos descrito, que en clínica recibe el nombre de neuroparalítica, *no está relacionada con parálisis alguna.* Se trata de una distrofia típica, máxime cuando no hay perturbación vascular que pueda explicarla. La córnea no tiene vasos, y es mejor dejar el proceso sin explicación que refugiarse en la primera que venga a mano.

Aparte de los ojos, hemos observado muchas veces la aparición de *rinitis y de afecciones purulentas del oído medio y de las cavidades paranasales.*

También recayó nuestra atención sobre *la región de la herida operatoria,* la que siempre era cuidadosamente suturada, observándose que los puntos podían ser retirados al séptimo día, marchando todo perfectamente. Sin embargo, en algunos casos al retirar los puntos y sin que nada lo hiciera sospechar, *la herida se abría en toda su amplitud.* En su fondo los tejidos presentaban un aspecto de frescura como si la incisión hubiera sido hecha el día anterior y no 7 u 3 días antes. Esta ausencia de reacción duraba hasta el día siguiente. Vimos que estos animales, morían muy pronto, aunque con todos no pasaba lo mismo. La herida en cuestión comenzaba luego a curar gradualmente formando débiles y pálidas granulaciones.

Otra de las formas de distrofia cutánea consistía en la *pérdida del pelo* que era generalmente de carácter simétrico y más alrededor de los ojos, lo que daba al animal el aspecto de tener anteojos.

La revista, aunque sea somera, de las alteraciones que hemos enumerado, demuestra que todas ellas están situadas casi exactamente en las zonas de distribución de las ramas del trigémino (piel de la cara y cabeza, oído medio y cavidades paranasales, mucosa labial, paladar, dientes, huesos de la mandíbula, etc.). Esto hace suponer, lógicamente, la posibilidad de *evitar el desarrollo de las distrofias* mencionadas, mediante la sección de la rama del trigémino en el punto correspondiente.

Los experimentos realizados con este fin asumieron distintas formas. En algunos casos realizábamos la "operación de la esfera de vidrio" simultáneamente con la sección de la segunda rama del trigémino, en el punto en que emerge del cráneo. En otros casos la sección se hizo con posterioridad, tardando algunos días, y en otros, por fin, se seccionaron previamente a la operación. Los resultados obtenidos fueron semejantes: *la sección del trigémino no sólo no impidió los síntomas distróficos de la región correspondiente, sino que la intensificó enormemente.* De todas maneras, esto podía haber sido anticipado, ya que las úlceras tróficas del miembro inferior se desarrollan, no sólo *a pesar* de la sección del nervio ciático, sino precisamente *como consecuencia* de esa sección. Lo mismo podemos decir de nuestras experiencias en que

inyectábamos aceite de crotón en una de las ramas del trigémino al que luego seccionábamos. También aquí los primeros síntomas de distrofia se presentaban en los tejidos correspondientes a la inervación de la rama nerviosa seccionada.

Algunos prefieren ver en esto la prueba de que el sistema nervioso no participa en el desarrollo de los procesos distróficos. Hace muy poco A. Y. Sozon-Yaroshevich, realizó una serie de investigaciones acerca del mecanismo de desarrollo de las úlceras tróficas de las extremidades de los perros, resultantes de la lesión de los ciáticos o de los cuernos laterales de la médula. En los casos en que se extirpaba la cadena simpática del mismo lado al mismo tiempo, no se observaba el desarrollo de úlceras, de lo que sacó la conclusión de que existe una relación directa entre las perturbaciones tróficas y la lesión o enfermedad de las vías nerviosas sometidas por él al trauma.

La operación de extirpar distintas partes del sistema simpático incluída la cadena simpática abdominal, se realiza constantemente en mi laboratorio, con distintos motivos, y muchos de mis colaboradores han trabajado usando este método (Pigalev, Galkin, Kaminsky, Lebedinskaya y Uspensky). Siempre se encontró que *la extirpación de los ganglios simpáticos no sólo no evita el desarrollo de las distintas formas de distrofia de los tejidos, sino que muchas veces es su causa.* Es interesante hacer notar que la operación de seccionar los rami comunicantes de la cadena simpática, reporta muchas veces la aparición de una forma más severa de distrofia, que la propia extirpación de los ganglios, como se ha probado en los experimentos de S. I. Lebedinskaya y E. A. Uspensky. Esto debe ser interpretado como que la sección de los nervios mencionados produce un doble trauma, es decir, tanto en el sistema central como en el simpático. Cuando se extirpan los ganglios simpáticos, esto elimina parte de los elementos activos que dan un impulso a la posterior generalización de la irritación.

El acto operatorio en sí, concomitante con el trauma de un tracto nervioso importante, forman el punto de partida del proceso distrófico dentro del sistema nervioso, tal como lo hemos destacado varias veces en los trabajos relatados. *El factor principal a tener en cuenta aquí es el tiempo.* Los resultados obtenidos por Sozon-Yaroshevich, no dependen de la pérdida de una

función especial como consecuencia de la pérdida de una estructura nerviosa especial, sino del hecho mismo de la extirpación de los elementos que toman parte en el funcionamiento del complejo mecanismo. Es natural que dicha intervención destruya algunos de los eslabones que forman el fenómeno.

Para concluir con la descripción de la consecuencia del trauma de la región del tuber cinereum, provocadas por las operaciones de la esfera de vidrio y del anillo de vidrio, es necesario que nos detengamos sobre otra serie de experimentos en que hubo fenómenos de aparición constante y que son de decisiva importancia para la vida del animal. Me refiero a las afecciones de los pulmones y del tracto gastrointestinal.

Las alteraciones de los pulmones consisten en hemorragias, que son de aparición frecuente. Algunas veces se ven extensas porciones de los pulmones inundadas de sangre, en forma tan intensa que dan al órgano el aspecto de hígado, o por lo menos el aspecto de la neumonia en el momento de "*hepatisatio rubra*". En los casos en que el animal muere pronto, encontramos que esta reacción ya ha ocurrido dentro de las pocas horas de la "operación de la esfera de vidrio". Aquí faltan los fenómenos inflamatorios, por lo que *no puede atribuirse la reacción a la inflamación*. Varias veces hemos visto que las hemorragias no sólo ocupan una porción del pulmón, sino que *están desparramadas sobre todo el tejido normalmente rosado de ambos pulmones*, semejando las manchas de la piel del leopardo. (Lámina 25).

Las alteraciones del tracto gastrointestinal son tan constantes y características que fueron hechas objeto de investigaciones especiales por I. A. Pigalev [3]. Estas alteraciones consisten en hemorragias y ulceraciones desparramadas por la mucosa del estómago y otras partes del conducto digestivo.

Las hemorragias en la región del tubo digestivo después de la lesión del cerebro medio y posterior, ya eran bien conocidas por otros autores, pero la cuestión no ha cesado de interesar hasta el presente. En el libro de Hauser (*Peptische Schädigungen des Magens und Darmes. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*), se podrá encontrar la literatura detallada sobre este asunto.

[3] I. A. Pigalev. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 32, Nº 1, 1932; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 82, Nos. 5, 6, 1932.

Durante varios años de trabajo, hemos observado en muchas ocasiones la aparición de hemorragias en distintos lugares de la pared del conducto digestivo, *pero no es éste el punto que queremos tratar aquí.* Observando un gran número de casos semejantes no pudimos dejar de ver ciertos rasgos característicos, como son la constancia de la forma y la disposición marcadamente estereotipada de los cambios patológicos en lugares definidos del conducto gastrointestinal. Su expresión es tanto más intensa cuanto más pronto muere el animal después de la operación; y en el caso en que el perro muere en los primeros días, entonces el proceso adquiere un carácter catastrófico.

Entre los animales de este grupo, se observaba dentro de las 5 a 15 horas, que presentaban frecuentes defecaciones sanguinolentas, que en algunos casos eran *verdaderas hemorragias,* que dejaban el piso de la habitación cubierto de sangre. En algunos casos raros aparecen *vómitos de sangre.* En la autopsia se encuentra una masa líquida de sangre y mucus en la cavidad gástrica y de los intestinos delgado y grueso; también aparecen extensas hemorragias de las paredes, que determinan la destrucción o descamación de considerables porciones de las paredes gástricas o intestinales.

En los casos que toman un curso subagudo, estas alteraciones se notan mucho menos, las hemorragias son más restringidas y luego las lesiones toman el *carácter de úlceras genuinas,* penetrando no sólo en la submucosa sino también en la pared muscular.

Finalmente, en el grupo de los animales que mueren después de un período muy largo, los mismos cambios adquieren un carácter más crónico y revisten el *aspecto de los procesos en regresión.* Junto con los extravasados recientes y a las úlceras diseminadas por uno y otro lado, se encuentran procesos viejos con signos de reacciones inflamatorias y también cicatrices blanquecinas en los lugares curados; además se ven manchas y franjas marrones correspondientes a las hemorragias no completamente reabsorbidas.

Lo que atrae la atención, con todo, no es la forma del proceso sino su localización, que es absolutamente constante en todos los casos e independiente de que la enfermedad haya tomado un curso agudo o crónico.

En la zona del estómago, las erosiones, úlceras y extravasados difusos se encuentran situados *principalmente en la región pilórica*, estando el resto de la pared gástrica prácticamente libre de alteraciones. Más de una vez hemos encontrado entre el píloro y el resto de las paredes del estómago una especie de límite, al llegar al cual, el proceso descrito se detiene bruscamente. Por otra parte, las lesiones alcanzan su mayor intensidad en la región pilórica propiamente dicha.

El otro lugar que se presenta fuertemente afectado es el *duodeno*, el que la mayoría de las veces se encuentra alterado en forma difusa presentando un color rojo púrpura, cubierto de erosiones entre las que suele encontrarse algunas úlceras. Estas alteraciones no comienzan inmediatamente después del píloro, sino a una pequeña distancia de él. Habitualmente la porción de intestino más inmediata al estómago en una superficie de 1 ó 2 cm. de ancho, casi no presenta signos de lesión, tomando el aspecto de una franja pálida entre las dos zonas rojo oscuro correspondientes al píloro y al duodeno.

Más adelante, en el intestino delgado, la intensidad de las lesiones disminuye y sus paredes aparecen normales durante un largo trecho, pero *en las inmediaciones de la unión del intestino delgado con el grueso*, la desorganización se renueva, aunque no alcance la intensidad que vimos en el duodeno (Lámina 26).

Repentinamente en el lugar de transición, es decir en la válvula de Bauhin, todos los fenómenos se agudizan intensamente. Los labios de la válvula están tan intensamente inyectados de sangre que toman un color rojo cereza oscuro y aun a veces el aspecto de un anillo negro. (Lámina 27).

La mucosa del ciego se encuentra también frecuentemente afectada con intensidad, pero a medida que se avanza en el intestino grueso, la intensidad de la afección decrece nuevamente, *para verse renovada en la región del recto*. (Lámina 28).

Es interesante hacer notar que las hemorragias, erosiones y úlceras del recto se disponen a veces en los ápices de los pliegues de la mucosa, exactamente como ocurre en la disentería. También aquí, en el límite de dos zonas contiguas afectadas, queda frecuentemente una estrecha franja de mucosa de aspecto normal, tal como la que hemos descrito entre el píloro y el duodeno. La misma cosa puede verse en la zona de transición entre el intesti-

no delgado y el grueso, en las inmediaciones de la válvula de Bauhin y en la región final del recto cerca del ano.

Por lo tanto, cuando se desarrollan lesiones en el tracto gastrointestinal después de la lesión del tuber cinereum, siempre poseen una localización bien definida, difiriendo sólo, según los casos, en la intensidad. Su disposición es: 1) en la región pilórica del estómago; 2) en el duodeno; 3) en el lugar donde el intestino delgado aborda al grueso (válvula de Bauhin, apéndice); 4) en el recto.

Cuando se hubo establecido esto sobre la base de abundante material, comparamos los resultados con los que se habían obtenido en los perros sometidos al trauma mecánico del extremo centrípeto de una de las ramas del nervio trigémino. Se repitieron los experimentos correspondientes, *encontrándose que las consecuencias en ambos grupos de experimentos eran absolutamente semejantes*. La lesión de la región del tuber cinereum y las formas de trauma ya mencionadas del trigémino eran indiferenciables en lo que respecta al carácter de los procesos distróficos. Es verdad que la intensidad de los procesos es generalmente diferente y que por lo común es más intensa después de la operación de la esfera, pero en este último caso también el factor individual interviene y, por lo tanto, los resultados sólo pueden ser comparados sobre la base de una gran cantidad de material.

Aquí puede surgir la duda acerca de si existe una *relación directa real* entre la lesión de estas estructuras nerviosas y las perturbaciones periféricas arriba descritas.

En primer lugar, debemos reconocer aquí que existen por lo menos dos causas inmediatas o directas, pero ni aún así la cuestión queda completamente aclarada. Si ambas causas son directas, entonces las consecuencias deberán ser tan inevitables como la contracción de un músculo ante la estimulación del nervio apropiado. Sin embargo, la realidad es que en cierto número de experimentos *ninguna de las formas de irritación usadas fué seguida de proceso distrófico alguno en los tejidos, o bien los procesos distróficos fueron sólo impedidos y pasaron rápidamente*.

La conclusión es que los procesos que ocurren como consecuencia directa de la operación, sirven sólo de impulso a *un tercer proceso*, que se manifiesta mediante la distrofia de los tejidos. Y en semejante caso, estamos autorizados a anticipar que también

muchas otras formas de irritación nerviosa, surgiendo quizá de puntos muy remotos del sistema nervioso, producirían el mismo cuadro de perturbaciones periféricas. Para ello sólo es necesario que los mecanismos apropiados sean envueltos en la órbita de los procesos que se desarrollan dentro del sistema nervioso.

Esto fué completamente confirmado por nuestro trabajo posterior. Sólo por conveniencia empezaré con los trabajos de G. F. Ivanov[9] y S. I. Halperin[10], aunque existen otros hechos de la misma especie que fueron obtenidos primero.

Las investigaciones realizadas por G. F. Ivanov, fueron estimuladas por los resultados de las autopsias de los animales que habían muerto dentro de los dos o tres días después de la operación de la esfera de vidrio. Además de las alteraciones ya descritas, se vió en esos perros que el ganglio simpático cervical superior de ambos lados estaba hiperemiado e hinchado. En los ganglios inferiores se observaba lo mismo pero en menor grado. Más adelante se vió que se operaban cambios similares; cambio de volumen e hiperemia, en las glándulas suprarrenales.

Entonces G. F. Ivanov, realizó una serie especial de investigaciones para aclarar mejor los detalles de este proceso. Se operó a un gran número de perros, usando la esfera o el anillo de vidrio, y de doce de ellos se tomó material para estudios histológicos. Eran principalmente aquellos perros que morían dentro de 1 a 4 días después de la operación, los que se elegían para el examen, por ser en ellos donde los elementos característicos eran más pronunciados. En la autopsia se recogían el ganglio simpático cervical superior y las glándulas suprarrenales. Los ganglios simpáticos eran fijados en formalina al 10 por ciento o en alcohol absoluto e incluídos en parafina. La coloración se hizo con hematoxilina-eosina de acuerdo con los métodos de Gieson o de Nissl. Para comparación se hicieron preparados análogos de animales normales.

Las células nerviosas del primer ganglio cervical de un perro normal, son amplias estructuras circulares con un núcleo situado excéntricamente y con un nucleolo intensamente coloreado. Las células son uni o bipolares y el protoplasma contiene cuerpos de

9 G. F. Ivanov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 74, Nos. 5, 6, 1930.

10 S. I. Halperin. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 33, Nos. 1, 2, 1933; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 90, Nos. 1, 2, 1933.

Nissl. Alrededor de estas células y grupos de células, se encuentran otras de forma elongada y con un núcleo oval.

En las preparaciones tomadas de nuestros animales de experimentación, se encontraron células fuertemente alteradas en tal forma *que atestiguaban su rápida destrucción*. Entre los elementos más o menos normales aparecen células de aspecto elongado o irregularmente poligonal, que no muestran granulaciones de Nissl y en las que frecuentemente faltan los núcleos. En algunos lugares, lo único que queda de las células son apenas unas masas irregulares y desintegradas, rodeadas de capas de elementos circulares o alargados con núcleos también alargados. El protoplasma es basófilo y frecuentemente contiene vacuolas. Los espacios pericelulares están a veces tan distendidos que la deformada célula nerviosa aparece como un pequeño coágulo oscuro en uno de los rincones de un gran espacio vacío. El estroma ganglionar está como aflojado en todos los casos. *En medio de los elementos nerviosos lesionados y aún destruídos se encuentran también formaciones normales.* En los casos muy graves la proporción es de 10 a 15 células alteradas por cada una sana; en los casos leves se encuentran de 2 a 3 células con signos de sufrimiento por cada 8 a 10 sanas. (Lámina 29).

Las alteraciones mencionadas en las glándulas suprarrenales, están representadas por marcada lipoidosis de las células de la capa cortical. En el transcurso de poco tiempo, a veces no más de 8 a 12 horas, estas células están literalmente anegadas de grasa, tal como pasa —y aún más— en la intoxicación diftérica.

Por el momento dejaremos el problema de las suprarrenales y volveremos al primer ganglio cervical. Lo esencial aquí es que después del trauma del tuber cinereum, el ganglio queda implicado en el complejo proceso que se desarrolla en forma latente dentro del sistema nervioso. Como es natural esto nos instigó a investigar, qué forma asumiría la distrofia de los tejidos *si se eligiera a los elementos del primer ganglio cervical como punto de aplicación de la irritación.* S. I. Halperin, fué el encargado de realizar las investigaciones apropiadas; entre ellas sacamos dos protocolos bien típicos.

Perra Nº 57. Peso 6 Kg.

Dic. 1º, 1931. Se introduce una pequeña cantidad de bilis (gotas) en el cuerpo del ganglio cervical superior. Se sutura la herida.

Dic. 3. Por la noche, muerte.

Autopsia: Hemorragias completamente simétricas de toda la porción inferior de ambos pulmones. Hemorragia *de la pared del estómago*. Mucosa duodenal limpia. Válvula de Bauhin fuertemente hemorrágica con el aspecto, casi completo, de un anillo negro. Hemorragias de la submucosa del intestino grueso, *aumentando hacia el recto*, el que se presenta casi totalmente negro por las hemorragias.

Perra Nº 81

Junio 13. Inyección de cerca de una gota de aceite de crotón en el ganglio cervical izquierdo.

Junio 14. Contracción de la pupila izquierda. *Cubrimiento negro de los dientes*, especialmente en los caninos.

Junio 26. Queratitis del ojo izquierdo. Ulcera profunda del tamaño de una cabeza de alfiler en la mitad externa de la córnea. Hiperemia y protrusión de la membrana nictilante.

Junio 27. *Statu quo*.

Junio 28. *Statu quo*, pero en mayor extensión.

Julio 1º. Supuración del ojo izquierdo, pero la úlcera está curando. Dientes limpios.

Julio 7. Ulcera casi curada. Mucosa bucal en estado normal.

Aun la mirada más superficial a estos datos nos revelará que el fenómeno es *absolutamente igual a los que se obtienen por la traumatización directa del tuber cinereum*. Tres lesiones distintas, a saber: la úlcera de decúbito del tuber cinereum, el trauma químico del primer ganglio cervical y el mismo trauma en el curso de una de las ramas del trigémino, producen el mismo cuadro de alteración distrófica en los tejidos periféricos. Sabiendo que estas alteraciones sólo reflejan otros procesos que existen dentro del sistema nervioso, nos sentimos justificados al afirmar que este último proceso *es aproximadamente el mismo en todos los casos*.

La idea de la siguiente serie de experimentos tuvo en cuenta la constancia de las lesiones de la boca y en particular de los dientes, que como ya hemos visto, se producen siempre después de la traumatización de las estructuras nerviosas apuntadas. Entonces pensamos que *sería interesante ver la forma que tomaría el proceso*

distrófico si se iniciara por la aplicación del irritante directamente en el aparato nervioso de un diente normal.

Con este propósito trabajaron mis colaboradores P. N. Kartashov y L. M. Matveyeva [11], al principio en mi laboratorio y luego en el laboratorio de estomatología clínica de la Universidad de Saratov, realizando una serie de experimentos en perros y conejos. Los datos básicos se obtuvieron con los perros, porque en estos animales el cuadro general de los fenómenos distróficos es más rico y se desarrolla más constante y regularmente.

Se tomaron 30 perros en total y el método consistía en trepanar uno o dos dientes, generalmente un canino y un molar, bajo narcosis. Luego se colocaba en la cavidad pulpar un trozo de algodón mojado en aceite de crotón o formalina, o bien pasta de arsénico tal como la que se usa en dentistería. En seguida se ocluía la abertura con cemento de fragua rápida. Acto seguido se extraía al líquido cefalorraquídeo, procedimiento que se repetía en uno de los días siguientes. Este procedimiento no se siguió empleando porque los cachorros a menudo morían después de la extracción.

Los perros adultos soportaban mucho mejor esta operación, pero con el objeto de asegurar los resultados comparativos, fué mejor conducir los experimentos sobre una misma línea. *No usar los cachorros y realizar todo el trabajo con perros adultos solamente no era deseable, porque los fenómenos distróficos se desarrollan en los primeros más rápidamente y tienen un curso más intenso.* Se tomaron animales testigo como de costumbre y en el caso de los cachorros se trataba de que fueran de la misma camada. En estos como en los adultos se trepanaba un diente (o dos), siempre bajo narcosis, y luego se introducía el algodón, pero esta vez embebido sólo en solución fisiológica; luego se obturaba rápidamente con cemento. El líquido cefalorraquídeo se extraía al mismo tiempo, tanto en los animales experimentados como en los testigos.

Las consecuencias de estas operaciones merecen atención porque en ellas se puede trazar claramente *la diferencia entre dos procesos que comienzan simultáneamente.*

11 P. N. Kartashov y L. M. Matveyeva. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

Una es la reacción de los tejidos en la región donde se aplica el agente irritante. El otro es el resultado de los procesos neurodistróficos, que está relacionado sólo en su historia con el agente irritante o más exactamente con el punto inicial de irritación.

Los síntomas iniciales son los de una inflamación localizada en la inmediata vecindad del diente, que consisten en la tumefacción de las encías con enrojecimiento y hemorragia del paradencium. El diente se afloja gradualmente y a veces cae. Posteriormente, aun los cachorros presentan un aspecto externo saludable por uno o dos meses. En los animales adultos este período puede ser más largo.

Todavía se puede señalar un detalle más con respecto a la reacción local. Con el uso del aceite de crotón y de la formalina, las transformaciones locales se reducen habitualmente al diente seleccionado para el experimento. Sin embargo, si se usa pasta de arsénico en vez de aceite de crotón, y con él se trata un solo diente, en vez de dos como habitualmente, los dientes vecinos se alteran invariablemente, presentándose afectados, a veces, todos los dientes del lado correspondiente de la mandíbula.

La conclusión natural sería que el arsénico es un agente irritante mucho más fuerte que la formalina o el aceite de crotón. *Sin embargo, el estudio de las consecuencias alejadas de ambos métodos de experimentación arroja una impresión exactamente contraria.* A pesar del escaso efecto local de la formalina o del aceite de crotón *lo común es que no se desarrolle nunca una distrofia general grave en esos casos;* sólo que ello no resulta evidente sino después de un tiempo comparativamente largo de salud aparente. Por otra parte, el mismo experimento usando la pasta de arsénico que produce tan grande afección de la dentadura y de la mandíbula en las inmediaciones del diente perforado, *se acompaña mucho más rara vez de distrofias extensivas.*

Ya nos hemos encontrado con estos hechos, y los que hemos analizado. Es fácil entenderlos si se recuerda que el grado y la duración de la irritación está por encima de todo ligada con los procesos vitales de los elementos correspondientes. Si el agente irritante destruye simplemente los tejidos en el lugar de su aplicación, es claro que el proceso se limita sólo a eso. Es por esto que, estudiando los aspectos morfológicos de los traumas químicos de los nervios espinales se encontró que la aplicación de soluciones dé-

biles de formalina eran más efectivas que las fuertes. Aquí ocurre aproximadamente lo mismo. P. N. Kartashov en una serie de casos *extrajo el diente conjuntamente con el aceite de crotón o la formalina contenidos en él*, después de cierto tiempo, pero *cuidando de que fuera antes de que comenzara la generalización de los fenómenos distróficos. Esto no salvó al animal del desarrollo de una distrofia extensiva, y ni siquiera la disminuyó en su intensidad.* En consecuencia el proceso no estaba relacionado con la irritación continuada del carácter de la sustancia, sea: "aceite de crotón" o "formalina" sino que dependía de otras causas.

Ya se señaló más arriba que después de la terminación de la reacción local, los animales permanecen externamente saludables por un período de uno o dos meses, o más. En estos casos el primer signo de generalización de los procesos distróficos consiste siempre en aquellas alteraciones que ya hemos visto tantas veces, a saber: hemorragias de las encías, cubierta de los dientes, ulceración de la mucosa bucal, y a veces papiloma, conjuntivitis, queratitis, etc. El animal pierde el apetito y queda incapacitado y apático. Rápidamente aparece diarrea sanguinolenta y pronta pérdida de la reactividad, seguida de parálisis y muerte. En otros casos sin embargo, todas estas transformaciones se van borrando gradualmente pero sólo para reaparecer poco después. En pocas palabras, *aun en los detalles de su historia es imposible encontrar una diferencia entre estos procesos y aquéllos que hemos observado previamente.* En las autopsias de los perros, las afecciones fundamentales se encontraron localizadas en los pulmones y en el tracto gastrointestinal. Lóbulos enteros del pulmón presentaban a veces el aspecto de la neumonia lobar en su estado de hepatización roja, debido a las hemorragias. En otros casos las hemorragias pulmonares estaban desparramadas por toda la superficie del órgano. En el tracto gastrointestinal, estas alteraciones eran también una repetición de las ya conocidas. Consistían en hiperemia y hemorragia del píloro, duodeno, válvula de Bauhin y sus partes adyacentes y finalmente en el recto. Las partes restantes del conducto intestinal, o bien presentaban un aspecto normal o estaban muy poco afectadas. En aquellos casos en que se producía la muerte como resultado del rítmico desarrollo de la enfermedad, se encontraban también trazas de viejas alteraciones situadas al lado de las nuevas. Los animales testigo permanecían saludables durante todo el período.

En experimentos posteriores, Kartashov pudo observar otros detalles interesantes. Inyectó toxina diftérica y tetánica en la cavidad pulpar del diente en lugar de aceite de crotón y al mismo tiempo preparó los animales testigo como de costumbre. La cantidad de toxina usada fué siempre inferior a la dosis mortal, lo que se comprobó mediante inyecciones en otros tejidos o en la sangre. En ningún caso se obtuvo un efecto mortal.

La inclusión de estas toxinas en la cavidad dentaria tampoco produjo enfermedad alguna. *Sin embargo, muchos animales murieron después de un período más o menos largo, presentando distrofias típicas tales como las que ya hemos descrito varias veces.* Al comienzo, muchas veces fué posible observar signos de reacción específica. Por ejemplo, en dos casos tratados con toxina tetánica (preparación seca), pudo observar P. N. Kartashov, los síntomas iniciales del tétanos local de los músculos masticatorios bajo la forma de trismus, que persistió por un corto tiempo recobrándose luego. Sin embargo, después de cierto tiempo ambos animales enfermaron y murieron después de presentar el cuadro completo de procesos distróficos extensivos, con los que ya estamos familiarizados.

En el capítulo precedente cuando describíamos los experimentos de S. D. Kaminsky, señalé que la penetración de la toxina tetánica en los tejidos, da lugar, no sólo a una forma especial de irritación sino también a un trauma nervioso ordinario y que el resultado general es la suma de estos dos procesos. *El ejemplo que acabamos de describir es también otra ilustración de la misma tesis.*

En las condiciones habituales de la práctica de laboratorio, estudiamos las reacciones a distintas sustancias y nunca encontramos procesos pertenecientes al segundo grupo, a pesar de que usamos grandes dosis como para obtener el efecto específico. En un día o dos el animal enferma y en otro día o dos muere. *El período latente correspondiente a la segunda categoría es considerablemente más largo;* de aquí que sólo resulta accesible a la observación cuando la sustancia específica se usa en pequeñas dosis. Sin embargo, si usamos las pequeñas dosis y no obtenemos la reacción especial como resultado, quedamos convencidos que el proceso ha terminado; sobre todo si las consecuencias que se desarrollan no son relacionadas por nosotros en forma causal, con la

operación original. Sólo en aquellos casos en que se eligen organismos vivos como agentes irritantes, por ejemplo, la espiroqueta pálida, admitimos que el período latente puede durar algunas semanas. Para entender el proceso que tiene lugar en esos casos, se suele echar mano de la concepción un tanto nebulosa, de lucha entre dos factores vivientes, el microorganismo y el macroorganismo. *Sin embargo, en lo que respecta a las sustancias químicas, el período latente de 1 a 2 meses ha pasado simplemente inadvertido.* Por consiguiente la reacción que describimos *es una forma de relación previamente desconocida y que hasta el presente no ha sido tenida en cuenta.* No es la respuesta a la irritación por una sustancia particular y no está relacionada con ninguna propiedad particular de la misma.

Actualmente conocemos los caracteres generales de este proceso y desde ya debemos destacar la capacidad de este proceso para *desarrollarse a distintas velocidades.* La magnitud de su período latente depende no sólo de la intensidad de la reacción, sino también *de la sensibilidad de substratum reactivo.* Con la operación de la esfera de vidrio o la inyección de aceite de crotón en el ganglio cervical superior, el período latente del proceso es en general considerablemente más corto que en la irritación de los elementos nerviosos de la pulpa dentaria. Pero aunque tomemos sólo uno de estos métodos, por ejemplo, la operación con la esfera de vidrio y comparemos casos particulares, veremos que el material presenta aspectos muy diversos. En algunos casos el período latente dura de 5 a 10 horas, en tanto que en otros, varios días. Lo mismo reza para cada uno de los otros métodos enumerados. Sin embargo todo esto no encuentra expresión en el proceso propiamente dicho, el que sigue en la forma habitual como si estuviera predeterminado, variando sólo en intensidad.

Más de una vez hemos visto, mientras realizábamos diversos experimentos, la aparición de consecuencias exactamente iguales a las correspondientes a otras operaciones sobre el sistema nervioso, por ejemplo, en la extirpación de la cadena simpática abdominal, especialmente cuando era realizada por un principiante que como es lógico traumatizaba más. También ha ocurrido a veces después de experimentos asociados con traumas de la médula, del cerebro y aun del nervio ciático.

I. A. Pigalev, ha observado repetidas veces el cuadro típico de la distrofia generalizada después del trauma del nervio ciático. Tan pronto como el proceso toma un carácter extensivo aparecen cambios *en la cavidad oral, en los pulmones y en los lugares habituales del tracto gastrointestinal.* Estas alteraciones son, con todo, tan constantes como las que aparecen después de la lesión del tuber cinereum, del ganglio cervical superior o de las ramas del trigémino. Pero hay otras razones por las que son interesantes y es que confirman una vez más la tesis de *que cada porción del sistema nervioso puede resultar el punto de partida de un proceso neurodistrófico.* Debemos mencionar además, que con ciertas modificaciones en la técnica es sumamente fácil obtener un marcado aumento en el porcentaje de casos en que los procesos distróficos que parten del nervio ciático terminan dando una forma típica de distrofia extensiva. Así, V. S. Galkin, corroboró esto *reemplazando el aceite de crotón por una emulsión de cerebro normal, que inyectó en el extremo centrípeto de los nervios seccionados de un perro.* En sus observaciones registró la aparición de úlceras crateriformes del estómago, con bordes callosos, y típicas "úlceras redondas", que perforaban casi todas las capas del estómago. En otros casos observó la hemorragia de las encías y de todo lo largo del tracto digestivo, con ulceraciones de la cavidad bucal, etc. Es interesante hacer notar que aún cuando se prepara la emulsión de cerebro con material de la misma especie, las distrofias consecuentes a su inyección, tanto en la región del segmento correspondiente, como fuera de los límites de éste, presentan un carácter todavía más intenso que cuando se usa el aceite de crotón.

Hechos de esta naturaleza deben ser muy tenidos en cuenta. Es imposible determinar si una sustancia particular es dañina o inocua, basándose sólo en sus efectos directos o en sus consecuencias inmediatas. La fuerza de un agente irritante estriba en el grado de irritación; y *el grado de irritación es la suma de muchos procesos que se desarrollan uno después de otro y de los cuales debe tenerse debida cuenta hasta el final,* es decir, hasta la extinción real de todos los fenómenos. Así se podrá llegar a probar que, *la agresividad de un agente irritante, cuya acción original es débil, no es a la larga menor —pudiendo aún ser mayor— que la de un irritante fuerte.*

Teniendo ante nuestros ojos constantemente las perturbaciones del tracto gastrointestinal previamente descritas, no pudimos evitar el interesarnos por otros procesos gastrointestinales en que se observan hemorragias, pero a los que nunca se consideró dependientes de influencias de carácter neurotrófico. No me refiero aquí a las operaciones sobre el sistema nervioso de las vísceras propiamente dichas como, por ejemplo, la sección o cauterización del vago cerca del estómago (Zironis), lesión de las suprarrenales con su compleja inervación (Finzi), trauma de los propios órganos, del esplácnino (Pazenkov), o de los distintos ganglios simpáticos o plexos. Tales operaciones se acompañan a menudo de hemorragias y ulceraciones de las paredes gástricas, fenómenos que, aunque bien conocidos desde hace mucho tiempo, permanecen aún hoy sin una explicación verdadera. Mucha mayor atención nos han merecido otros procesos *cuya causa reside en lo que se llama intoxicación general*, me refiero a la intoxicación por las sales de metales pesados —sublimado, plomo, antimonio— y también a los procesos infecciosos como la rabia.

El origen de las hemorragias y ulceraciones gastrointestinales en la intoxicación, es relacionado comúnmente, con la eliminación de dichas sales a través de la pared intestinal, suponiendo que al acumularse allí el metal, produce un efecto directo sobre los tejidos. Así, se ha intentado explicar, por ese mecanismo, las afecciones del tracto gastrointestinal que aparecen en las formas de rabia de la calle. Partiendo de este punto de vista, Puntoni buscó el virus en el conducto gastrointestinal de los animales muertos de rabia, y lo encontró.

Nosotros hicimos objeto de nuestro trabajo el estudio de *la forma y distribución de estas perturbaciones en las distintas partes del tubo digestivo*. I. A. Pigalev, hizo un gran número de investigaciones relacionadas con esto. Al efecto envenenó perros, inyectándoles por vía endovenosa sales de metales pesados (mercurio, plomo, antimonio), y practicando la autopsia después de la muerte del animal. Así observó que las hemorragias, erosiones y úlceras de la mucosa ocupaban *exactamente el mismo lugar que ocupan después de la operación de la esfera de vidrio, trauma químico del primer ganglio cervical*, etc. En los casos más graves, la mucosa estaba afectada a todo lo largo del tubo digestivo, pero aun en estos casos la alteración era mayor en los lugares habituales.

En los casos de mediana gravedad siempre encontramos las alteraciones correspondientes en la cavidad bucal, región pilórica del estómago, duodeno, válvula de Bauhin, apéndice y recto. Si las alteraciones no aparecían en todos los lugares mencionados al mismo tiempo, aparecían invariablemente en uno de ellos, es decir, en la boca o en el estómago y recto, o en la válvula de Bauhin y recto, etc. *El proceso en sí era prácticamente indistinguible de los ya conocidos, tanto macroscópica como microscópicamente.* Por supuesto que se puede describir separadamente a cada uno de estos procesos como gastritis, colitis, bauhinitis, pero esto apenas si podría decirse para facilitar de alguna manera la comprensión de la esencia de los procesos que tratamos. (Lámina 30).

Datos completamente semejantes se obtuvieron en la autopsia de los cadáveres de los perros muertos a consecuencia de rabia de la calle. Posteriormente, I. A. Pigalev, inyectó perros, por vía endovenosa, con otros virus que no son patógenos para estos animales, pero a concentraciones que pudieran provocar la muerte. Con este propósito se usaron cultivos vivos y muertos de *b. tiphi* o *b. coli*. En estos casos la enfermedad se expresó por debilidad general, hiperemia y hemorragia de las encías y deposiciones líquidas y hemorrágicas. En la autopsia se encontraron perturbaciones de la cavidad bucal, de los pulmones y del tracto digestivo, *cuya forma y distribución no podía diferenciarse de las ya descritas.* (Láminas 31, 32). En la valoración del material mencionado, es difícil suponer peculiaridades especiales en el mecanismo de origen de cada caso. *Este mecanismo es un mecanismo nervioso, y los cambios que provoca en los órganos son indirectos.*

Cuando se estudia la génesis de las alteraciones que aparecen en los órganos alejados del punto de irritación primario, surge en seguida la idea de la posibilidad de que el irritante, químico o biológico, haya sido trasportado desde el foco primario por la sangre o los linfáticos, en cuyo caso la afección de esos tejidos alejados también sería directa. Para decidir esta cuestión, es esencial sin embargo, tomar todo el complejo de fenómenos en cuenta, y no sólo el hecho de haber encontrado la sustancia extraña en el foco; proceder de otra manera sería caer fácilmente en el error. Sin duda que el agente irritante aparece en el segundo foco como resultado de su trasporte pasivo; y puede quedar retenido en el punto de entrada debido a causas mecánicas (embolias, sistemas

73

de filtrado y valvulares del organismo). Actualmente estamos bien familiarizados con el hecho de que un irritante determinado a menudo "elige" focos secundarios en el organismo. Para explicar el carácter selectivo de estas afecciones y el hecho de que no todos los tejidos están afectados en el mismo grado se creó la teoría del "tropismo", teoría que habla de una especial sensibilidad o afinidad de determinados órganos o de sistemas completos, por un determinado irritante.

La capacidad de algunos tejidos para captar y retener partículas extrañas que han penetrado en el organismo no es constante. El proceso se ve fuertemente intensificado en las regiones inflamadas o con focos de alteraciones distintas. Cuando se forma un foco en cualquier parte se ve que, no sólo las sustancias químicamente activas, sino también las absolutamente indiferentes como la tinta china, son captadas y retenidas precisamente en el foco. De aquí que *tengamos el derecho de hablar de selectividad o afinidad, sólo cuando estemos convencidos de que en el momento en que se produce la entrada del agente irritante en los tejidos, éstos eran absolutamente normales.* En muchos casos la aparición de cuerpos extraños no es prueba de su papel activo, ya que su presencia puede ser sólo un efecto secundario. Es posible que en este caso el desarrollo del efecto local se agrave, pero esto es una cosa completamente diferente *relacionada con el curso del fenómeno y no con su origen.*

¿Cuáles son las conclusiones que debemos sacar?

En primer lugar es necesario reconocer el papel del sistema nervioso como organizador de los focos patológicos periféricos, ya que el orden en el que se afectan, es a menudo sólo el reflejo de los procesos distróficos procedentes del sistema nervioso.

Como ya hemos dicho más de una vez estudiando el asunto desde este punto de vista, el período de incubación o latente, es uno de los casos, en que el proceso se desarrolla en forma oculta dentro del sistema nervioso. Cuando se juzga la génesis de los focos patológicos locales, esto es lo primero que se debe tener en cuenta. Si transcurre un período más o menos largo entre el momento en que penetran los cuerpos extraños en los tejidos y la aparición de la reacción, esto sólo sirve para arrojar dudas sobre la naturaleza inmediata de la reacción de los tejidos, en su relación directa con el agente irritante.

La generalización de los procesos distróficos comienza con una afección segmentaria del sistema nervioso (en sus partes centrales y autónomas). En este estado las reacciones distróficas de los tejidos pueden todavía ser distinguidas una de otra por el lugar en que comenzó el proceso.

En el período siguiente encontramos que el proceso ha llegado más allá de los límites del segmento lesionado. Esta acción no es tampoco de carácter arbitrario, pero está mucho más estrechamente relacionada con el punto de afección inicial y tiene su forma constante o "standard".

En el período siguiente vemos que el proceso ya ha pasado más allá del primer estadio de su origen, pero no en forma arbitraria sino en cierta forma sistemática y constante. El carácter del resultado final depende en gran medida de la magnitud de la irritación general.

No se debe olvidar, sin embargo, que la transición gradual hacia la distrofia generalizada sólo se obtiene en las condiciones experimentales que hemos empleado. Estas condiciones son, por supuesto, exageradas y por eso, inconvenientes para el estudio fisiológico de este proceso y nos quedamos con ellas, sólo porque no tenemos otra alternativa.

Además, nuestro interés inmediato estaba centrado precisamente en el análisis de la distrofia nerviosa y en la estimación de su papel en la génesis de distintos procesos patológicos. Más aún, en estas condiciones, siempre fué posible obtener un nivel uniforme en el desarrollo del cuadro de los síntomas distróficos. *El aspecto cuantitativo variaba dentro de amplios límites.* Aunque usamos la misma técnica e hicimos una cuidadosa selección de los animales, etc., algunos de ellos murieron a las pocas horas, en tanto que otros permanecieron aparentemente sanos por meses y aun por años.

Resumiendo un gran número de observaciones encontramos que todo el material podía ser dividido en los seis grupos siguientes:

1º En los animales del primer grupo, las alteraciones distróficas toman de inmediato un curso progresivo adquiriendo una rapidez catastrófica con terminación fatal en las horas inmediatamente siguientes al experimento.

2º El segundo grupo comprende animales en los cuales el mismo fenómeno dura más y termina en la muerte después de 7 a 10 días.

3º En este grupo los síntomas iniciales coinciden con los vistos en los dos anteriores. Posteriormente desaparecen y no se renuevan, quedando los animales durante semanas y meses con aspecto completamente sano.

4º Este grupo está relacionado con el tercero en lo que se refiere a los síntomas iniciales, porque aquí también, después de durar un tiempo, desaparecen. Más tarde, sin embargo, y sin que medie ninguna influencia externa, los síntomas reaparecen en sus primitivos lugares. Este proceso puede tomar un curso rítmico, repitiéndose varias veces en una forma o en otra. Más pronto o más tarde, los animales mueren.

5º En este grupo nuestra operación no se vió seguida de ningún signo distrófico en los tejidos. A primera vista parecía que los animales habían quedado indemnes. Sin embargo, en la mayoría de los casos estos animales resultaron inconvenientes para otros experimentos, ya que morían fácilmente como resultado de la nueva intervención. En el desarrollo de la nueva enfermedad, los desórdenes que se presentaban aparecían siempre en la misma forma y en los mismos lugares en que habían aparecido en los primeros experimentos.

6º Finalmente podemos caracterizar otro grupo en que los animales tienen el más alto poder de resistencia a la generalización de los procesos distróficos. Como los del quinto grupo, no responden al "primer golpe" que se da al sistema nervioso, pero en cambio, soportan las operaciones subsiguientes aproximadamente en la misma forma que los animales normales.

A pesar de los distintos resultados que revelan los grupos de la lista dada, es fácil probar que la diferencia es un *mero indicador del grado y no de la forma.* La causa de las variaciones cuantitativas de los procesos reside en las propiedades individuales del animal experimentado, propiedades que se componen de muchos factores que hasta el momento presente no son susceptibles de análisis.

Podemos contar con un efecto constante sólo cuando estudiamos las reacciones elementales como la contracción de un músculo

separado del organismo, secreciones aisladas de una glándula, etc., en tanto que estudiando las mismas reacciones dentro del organismo, esto no es posible porque aquí estamos tratando con una de las propiedades fundamentales de la célula nerviosa, la propiedad de agregación. *Cuanto más subimos en la complicada gradación de los reflejos, tanto más grande será la diferencia.*

Esto resulta especialmente claro en el caso de la actividad nerviosa superior. La complejidad de los reflejos condicionados y la variabilidad de las combinaciones nerviosas que los componen, hacen que el efecto resultante de un mismo irritante sea diferente, tanto en cantidad como en calidad. El resultado de los experimentos después de la más cuidadosa de las igualaciones de todas las condiciones externas, son aquí tan variables, que para sistematizarlos ha sido necesario crear *todo una teoría de los tipos de constitución nerviosa en los perros* (I. P. Pavlov). Sólo así se pudo disponer ordenadamente el material.

El análisis de los fenómenos neurodistróficos nos condujo también a reconocer la necesidad de introducir una subdivisión apropiada, en vista de la excepcional complejidad y movilidad de las combinaciones nerviosas.

La función nerviosa normal cesa naturalmente con la cesación de la causa que la ha provocado. Un proceso patológico de la misma categoría puede *en sí mismo resultar su propia causa,* y en su desarrollo progresivo extrae fuerzas de sí mismo. Es posible que se extinga, pero después de cierto tiempo, cuando ya parece enteramente extinguido puede reaparecer sin ninguna nueva intervención de nuestra parte. El cuadro general es habitualmente la repetición de lo que ocurrió la primera vez y además las lesiones aparecen en los mismos lugares y en la misma forma. Después de transcurrido cierto tiempo, ellos desaparecen también. En algunos casos la recaída con lesiones en el mismo sitio previamente afectado, suele terminar en distrofia general y muerte. Es natural que la desaparición de los síntomas patológicos después del primer trauma no sea prueba de la restauración completa de los elementos nerviosos que han sufrido. Es evidente que *se ha creado un nuevo foco patológico en el sistema nervioso,* y el hecho de que no siempre podamos relacionar la recaída con una nueva influencia externa, no significa que no exista tal influencia. Ya me he referido a los síntomas relacionados con la causa de

las úlceras tróficas en la clínica humana, y al efecto he señalado que la gripe pulmonar postoperatoria era una causa de recaída. No hay dudas de que algunas pequeñas influencias, fáciles de escapar a la observación, tuvieron importancia en el caso de nuestros animales.

Esto nos condujo a sospechar que aquellos animales que no respondían a los traumas nerviosos con el desarrollo de distrofias evidentes, no podían ser considerados normales. Cierto número de casos confirmaron este aserto y se organizaron entonces una serie de experimentos con el objeto de *dilucidar la naturaleza del fenómeno que en clínica se llama "predisposición"*. (Experimentos de A. A. Vishnevsky y K. P. Golysheva [12]).

Para estos experimentos se tomaron animales que habían sufrido traumas nerviosos y no habían experimentado ninguna consecuencia, o bien los que se habían recuperado completamente después de un corto período de enfermedad. Se mantuvo a esos animales en observación por un largo período antes de someterlos a la nueva experimentación. Para la aplicación del segundo trauma (segundo "golpe"), se elegía una región topográficamente alejada y no directamente conectada con el lugar del primer trauma (primer "golpe"). En algunos casos el primer golpe había sido infligido en una región del sistema nervioso central (operación con la esfera de vidrio, o el anillo, o introducción de sustancias químicas en el ganglio cervical superior), y en otros el experimento había comenzado con el trauma químico y mecánico de uno de los nervios espinales. El segundo golpe también fué infligido en distintas partes del sistema nervioso central y periférico.

En la mayoría de los casos *se desarrollaron típicos síntomas distróficos poco después del segundo golpe y precisamente en aquellos lugares en que habían aparecido antes, o donde debieran haber aparecido como resultado del primer golpe*. Así por ejemplo, si el primer golpe había sido la operación de la esfera de vidrio, luego bastaba la introducción de una gota de aceite de crotón debajo de la uña de uno de los dedos de la pata anterior, para producir el desarrollo de estomatitis, papilomas de la cavidad oral, queratitis ulcerosas, hemorragias típicas del tracto gastrointestinal, etc. Por otra parte, si el primer golpe era el trauma del nervio ciá-

[12] A. A. Vishnevsky y K. P. Golysheva. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 33, Nos. 1, 2, 1933; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 89, Nos. 1, 2, 1933.

tico, la operación de la esfera de vidrio producía entonces una renovación de las ulceraciones sobre las cicatrices de las patas posteriores. En estos casos también aparecían, como es de imaginar, las alteraciones típicas de la operación de la esfera de vidrio, pero las afecciones de las extremidades nunca faltaban y a veces precedían a aquellas. Durante muchos años continuamos realizando estas observaciones, y mis colaboradores se encontraron con ellas repetidas veces.

Por esto, este hecho debe considerarse como firmemente establecido. Su interpretación no puede causar ninguna dificultad especial. La fisiología del sistema nervioso está llena de ejemplos de esta clase aunque en otra esfera de la experimentación. Los trabajos de Pavlov, sobre la corteza cerebral de los perros y también los de A. A. Ukhtomsky, sobre otras estructuras nerviosas, han demostrado que una célula cuando se encuentra en estado de excitación "atrae" la excitación que surge en cualquier otra parte del sistema nervioso. Actualmente se conoce un gran número de hechos de esta naturaleza, y esto llevó al Prof. A. A. Ukhtomsky, a desarrollar la teoría llamada de los "dominantes". Magnus, estudiando los reflejos posturales, llegó a la misma conclusión desde un punto de vista algo distinto. Estudió los casos en que un reflejo postural determinado, provocado por un estímulo conocido, resultaba, por alguna razón, inhibido. Si entonces se somete al animal a un nuevo estímulo que normalmente produce una reacción motora enteramente distinta, la respuesta será, no la reacción típica correspondiente a este nuevo estímulo, sino la reacción correspondiente al primero, que por alguna razón había resultado inhibido. El primer estímulo no produce efectos visibles, pero el sistema nervioso retiene trazas de él, o de acuerdo con la terminología de Magnus, adquiere una "disposición" para la reacción. En nuestros experimentos hemos encontrado *una cuarta variante de actividad nerviosa;* esta actividad es especial en función y finalidad, pero tiene lugar en las mismas condiciones que las otras tres, es decir, los "reflejos condicionados", el "dominante" y la "disposición" de Magnus. Esto demuestra una vez más que, *no sólo los principios básicos de construcción del sistema nervioso, sino también los detalles del funcionamiento de sus distintas partes, tienen mucho en común y están ligados en un mismo plan.*

Los procesos distróficos que surgen dentro del sistema nervioso son capaces de regresar completamente sin dejar trazas duraderas tras sí. Algunas veces, sin embargo, se conservan en forma latente y entonces la aplicación de un nuevo estímulo los hace presente nuevamente. En los tejidos periféricos aparecerán de nuevo los signos de la reacción, correspondientes en dimensiones y formas a los procesos que ya han tenido lugar allí. Así podemos encontrar fenómenos vasculares (edema), fenómenos inflamatorios (queratitis), destrucciones (noma, gangrena, úlcera), y neoformaciones (papilomas), o sea, en último análisis, *todas las formas de procesos patológicos locales que conocemos.* El conocimiento de esta categoría de fenómenos toman del revés todas las viejas concepciones de la génesis de los procesos patológicos locales, sacude muchas nociones creadas por la patología celular, y arroja dudas sobre el valor real de la clasificación de las enfermedades de acuerdo con los órganos y sistemas de órganos. En efecto, ¿quién hubiera creído, aún recientemente, *que es posible cegar a un perro actuando sobre el nervio ciático, o matar un animal a partir de la cavidad pulpar de un diente,* produciendo hemorragias intestinales por medio de una gota de formalina colocada *en un diente que, por otra parte, había sido sacado dos o tres meses antes?* Por supuesto que esto da un golpe a la actual concepción de la etiología de las enfermedades. Numerosas irritaciones extremadamente diversas, aplicadas en distintos puntos del organismo, pueden, como resultado final, dar las mismas consecuencias. Por otra parte, influencias exteriormente idénticas, pueden terminar produciendo resultados diferentes. Hemos observado esto en todos nuestros experimentos en que usábamos el segundo golpe. El trauma del nervio ciático produce, a veces, úlceras tróficas de las extremidades posteriores y a veces, papilomatosis de la mucosa bucal. La operación con la esfera de vidrio actúa aproximadamente en la misma forma. Si no conociéramos con anterioridad la historia de cada uno de nuestros animales, el efecto podría haber parecido fortuito y caótico.

Llegamos ahora al problema de las variaciones cualitativas de las distrofias nerviosas. El estudio de estas variaciones es posible, sea cuando la irritación primaria es comparativamente débil, o bien cuando el sistema nervioso del animal empleado en el experimento es más estable, que lo corriente. Si el proceso se ha extendido más allá de los límites de un grupo nervioso determinado y de

combinaciones nerviosas determinadas, entonces su generalización prosigue en forma habitual. En los procesos de grados más débiles, las peculiaridades individuales de un sistema nervioso dado, tienen mejor oportunidad de manifestarse. Estas peculiaridades individuales pueden compararse con los nudos de una red, en la que todas las partes se juntan para formar una unidad. *Cada nuevo nudo que se agregue a este plexo altera el tono de cada parte por separado y del conjunto de la red.* La formación de los nudos está relacionada con la infinidad de causas y la presencia de cada nudo de la red puede ser temporaria o permanente. Pueden no manifestarse por un largo período, para encontrar luego expresión en la repentina desviación de su reacción habitual. Para prever estas desviaciones aunque sea en parte, es necesario conocer *la historia de cada sistema nervioso individualmente.* Esta es la razón por la que en nuestros experimentos estamos sintiendo cada vez más *la dificultad de elegir los animales más convenientes como testigos.* Aquí tenemos una aplicación concreta del aforismo de los grandes médicos del pasado: *"No hay enfermedades sino enfermos".*

VARIACIONES CUALITATIVAS DE LA DISTROFIA NERVIOSA

LÁMINA 24.—Pérdida del pelo alrededor de los ojos y opacidad de la córnea, consecutivas a la "operación de la esfera de vidrio".

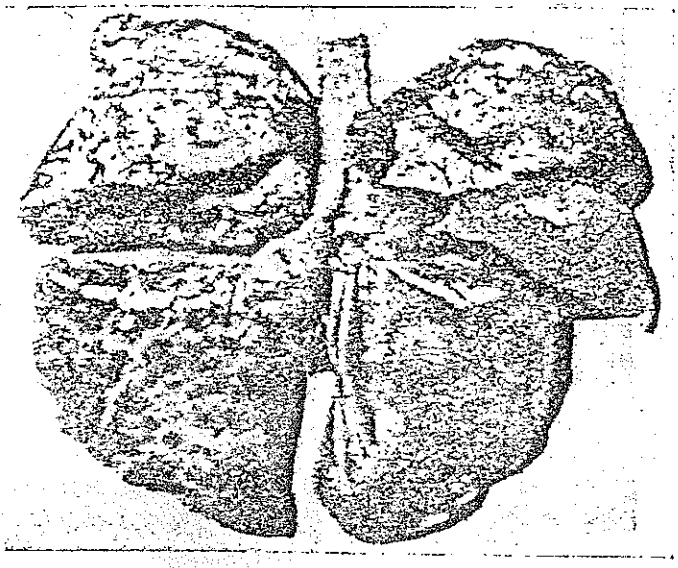

LÁMINA 25. – Hemorragias pulmonares, consecutivas a la "operación de la esfera de vidrio".

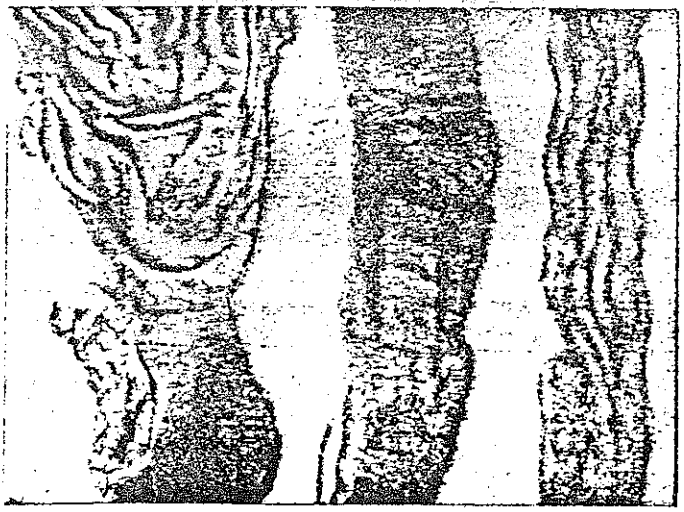

LÁMINA 26. – Hemorragias viscerales, consecutivas a la "operación de la esfera de vidrio".

CAPITULO XVII

IRRITACION AGUDA (INFLAMACION)

NUESTRO TRABAJO posterior en el que estudiamos los procesos distróficos, respondió a las tres proposiciones siguientes:

1º Que para el desarrollo de los síntomas distróficos en el sistema nervioso, no es necesario que el punto inicial de irritación sea un tronco nervioso o un ganglio. Las alteraciones producidas en el sistema nervioso por la irritación de las terminaciones de los nervios dentro de los tejidos periféricos (piel, tejido celular, músculos, etc.), pueden ser tan graves como aquellas debidas a la injuria directa de las estructuras nerviosas complejas.

2º Que la forma de desarrollo de los procesos distróficos dentro del sistema nervioso, no es fundamentalmente dependiente de si el agente irritante empleado es puramente químico o biológico (infeccioso).

3º Que en cualquier punto del sistema nervioso puede comenzar un proceso que dé finalmente los fenómenos de la distrofia general en su forma común.

Esta última proposición no quiere significar que el punto de irritación primario no tenga influencia sobre la forma de desarrollo del proceso distrófico. Hemos visto repetidamente que el proceso comienza a menudo en forma segmentaria, es decir, que durante los primeros estadios, por lo menos, su forma está definidamente relacionada con el punto de iniciación. La inclusión de otros elementos nerviosos tiene lugar en estos momentos. Cuanto más grande es la irritación más difícil es delinear el orden en que han ocurrido los sucesos; pero esto mismo significa que no existe tal orden.

De esto resulta claro que, si nos dedicamos al estudio del curso total del proceso no sólo a su punto de partida y resultado finales, debemos preferir la técnica que comprende tan sólo a las formas débiles de irritación. Esto nos instigó a experimentar con agentes biológicos y en particular con algunas variedades de microbios patógenos. Al mismo tiempo se tuvo otro objetivo a la vista, la solución de la vieja controversia *referente al papel del sistema nervioso en la inflamación.*

Esta cuestión surgió simultáneamente con el problema general de la función trófica del sistema nervioso y fué resuelto conjuntamente con otros problemas en el curso general de nuestro trabajo. Además, desde que se creara la patología celular, muchos investigadores han dedicado especial atención al estudio de los elementos de los tejidos y a las formas y dimensiones de sus reacciones inherentes. La parte que juega en estos fenómenos el sistema nervioso, se ignoraba o se negaba categóricamente. Pero la realidad de las pruebas experimentales no tolera las aseveraciones de una ciencia en muletas, y la clínica renueva constantemente la cuestión del papel del sistema nervioso en los procesos de la inflamación.

En 1906, Spiess llamó la atención sobre el hecho de que el uso de anestésicos en algunos casos de inflamación aguda no sólo aliviaba el curso del proceso sino que a veces lo interrumpía o lo evitaba. Este autor veía en el impulso nervioso reflejo el factor básico que precede a la inflamación. De acuerdo con sus observaciones, la extirpación de este factor primario alteraba el carácter total de la inflamación subsiguiente. Las observaciones de Spiess han sido confirmadas por otros investigadores.

Posteriormente, en 1921, apareció el trabajo de Laqueur y Magnus relacionado con las consecuencias del envenenamiento de los gatos con fosgeno, cuya acción provocaba perturbaciones pulmonares sumamente serias. La sección previa de los nervios vagos a la altura del cuello, o bien impedía estas alteraciones o por lo menos las disminuía considerablemente.

Al mismo tiempo, A. G. Molotkov publicó una cantidad de observaciones clínicas referentes a ciertos procesos inflamatorios, después de la sección de los nervios correspondientes. De acuerdo con este material, el autor llegó a la conclusión de que el sistema nervioso tiene una significación importantísima en la génesis de estos procesos.

Poco después (1924), sin embargo, Shimura realizó un gran número de experiencias que demostraron qué los procesos inflamatorios se desarrollan en la misma forma en los tejidos denervados que en los tejidos normales, y llegó a la conclusión de que todas las características del fenómeno inflamatorio son la respuesta independiente de los propios tejidos al contacto inmediato con el agente irritante. Lubarsch, en cuyo laboratorio realizó Shimura sus trabajos, es de la misma opinión.

Ricker elevó una enérgica protesta contra esto, señalando que en el organismo indemne, los procesos inflamatorios no pueden desarrollarse en la misma forma, exactamente, que en los tejidos denervados. Al efecto presentó Ricker conjuntamente con su crítica sumaria, preciosos datos extraídos principalmente de su práctica como anatomopatólogo. El trabajo de Ricker fué sometido a crítica, lo que resultó tarea fácil para sus contrarios dado el punto de vista abstracto desde el que él expuso sus conclusiones; sin embargo es absolutamente injustificable desde el punto de vista de la valoración desprejuiciada de sus datos. Los ataques contra Ricker son tanto más incomprensibles cuanto que sus ideas eran muy modestas, ya que no iban más allá del reconocimiento de "la acción de los vasomotores" como acto precedente en el desarrollo de los procesos patológicos locales.

¡Es curioso que estas ideas encuentren todavía resistencia!

Actualmente, lo repito, las cosas se han tranquilizado mucho a este respecto, aunque no es porque se haya aclarado el papel del sistema nervioso en el proceso inflamatorio. Aun hoy se mira al foco local de inflamación como algo independiente, dominado por sus propias leyes; aún hoy el proceso de la inflamación se explica como el resultado de la capacidad local de los elementos de los tejidos para reaccionar directamente ante el agente irritante.

Por otra parte, el problema del papel del sistema nervioso en la inflamación es tan impopular que, por ejemplo, *el capítulo sobre inflamación en los libros de texto simplemente lo pasa en silencio.*

En lo que se refiere a los artículos puramente científicos, diremos que tratan la cuestión tímidamente; el componente nervioso de la reacción inflamatoria es admitido *como un factor auxiliar* capaz de ejercer una influencia indirecta sobre el curso de la inflamación, pero de ningún modo sobre su génesis.

Hasta hace poco ha prevalecido el formalismo con respecto a los métodos de trabajo. La tarea básica se ha reducido al estudio de la inflamación en los tejidos denervados, registrándose un gran número de trabajos al respecto, en general sin resultados, ya que ni la interrupción de las relaciones simpáticas o medulares, ni la extirpación de los ganglios nerviosos puede asegurarnos de la supresión completa de los elementos nerviosos en los tejidos. Estas influencias pueden ser ejercidas en parte por medio de las conexiones neurohumorales y también a través de los reflejos locales (Langley), como lo han establecido Brücke, Alpern y otros, en numerosos trabajos sobre los procesos inflamatorios.

En nuestros experimentos hemos enfocado el problema desde otro punto de vista. Mientras nos dedicábamos al estudio del papel del sistema nervioso en el desarrollo e historia de la inflamación, comenzamos a investigar conjuntamente el *papel de la inflamación en el funcionamiento y en el estado del sistema nervioso.*

En los organismos complejos las influencias son recíprocas. Además la inflamación como tal no es un fenómeno constante, ya que aquí contamos con un sustratum variado y móvil, y el factor tiempo en el curso de los procesos es por su parte continuamente cambiante. Durante este tiempo tienen lugar una serie de hechos diferentes relacionados de un modo o de otro con el foco local. Analizando ambos aspectos del fenómeno esperábamos ver, qué elemento se mantenía oculto. Durante un tiempo intentamos realizar este trabajo siguiendo a nuestros antecesores y en particular a Shimura. El método consistía en intentar excluír de una región determinada, la posibilidad de que el sistema nervioso ejerciera su acción sobre los procesos inflamatorios de esa región. Los resultados de los experimentos, en su aspecto externo, fueron muy semejantes a los que obtuvo Shimura; sin embargo, esto no resultó para nosotros una solución categórica del proceso.

Ya hemos visto que los procesos inflamatorios de los tejidos provocan síntomas distróficos en el sistema nervioso *y que, sin ninguna duda, aquellos síntomas reaparecen en la periferia bajo la forma de distintas perturbaciones locales.*

Estos procesos reflejos a menudo son simétricos, pero pueden estar situados también fuera de los límites del segmento primitivamente afectado. La *causa fundamental de su formación es la destrucción de las condiciones nerviosas normales en una región*

determinada, relacionada por una cadena de eslabones nerviosos con el origen de todo el proceso, es decir, con el foco primario. De todo esto resulta evidente que, aun en el foco inflamatorio primario, sólo los primeros pasos pueden ser vistos como el resultado inmediato del encuentro del agente extraño con los tejidos. Muy pronto la acción directa del agente irritante propiamente dicho, *es complementada con factores adicionales de irritación de parte de las estructuras nerviosas correspondientes.*

Desde este momento el cuadro general y la historia de los procesos primarios propiamente dichos dejan de estar confinados dentro de los límites del estado local y de las leyes parciales, siendo absolutamente desconocido cuál de los dos componentes básicos de la irritación tomará la primacía en un momento dado.

Manteniendo así los procesos inflamatorios y las distrofias nerviosas en íntima relación por medio de los componentes nerviosos, obtuvimos un amplio campo de experimentación y nos vimos justificados en el empleo de microorganismos patógenos para producir, no sólo síntomas inflamatorios, sino también procesos neurodistróficos. En la nueva forma de trabajo, el uso de microbios como agentes irritantes, tuvo la ventaja sobre los agentes químicos y físicos de no ser eliminados tan fácilmente de los tejidos.

Seleccionando los microbios de acuerdo con su grado de virulencia, teníamos la esperanza de prolongar el proceso neurodistrófico y obtener así una idea más detallada de su desarrollo.

Tratando de dilucidar algunos detalles referentes a la influencia que tiene el lugar de irritación inicial sobre la forma de desarrollo de los procesos distróficos, volvimos naturalmente, a nuestras observaciones previas.

Debemos referir en primer lugar, *los cambios que aparecen en puntos determinados del tracto gastrointestinal.* En los experimentos que hemos descrito más arriba, estos puntos eran el resultado de una acción secundaria, la consecuencia de un proceso que había comenzado en una región completamente distinta. *Ahora en cambio, decidimos hacer de estos lugares el punto de irritación primaria.*

P. V. Manenkov y posteriormente I. A. Pigalev realizaron los experimentos apropiados, para los que usaron conejos. Como agentes irritantes se valieron de distintas cepas de estafilococos en dosis que no podían producir la muerte, inyectadas por vía endovenosa.

En los experimentos del Dr. Manenkov[1], se tomaban dos conejos y se los sometía a laparotomía. En uno de ellos se inyectaba estafilococos bajo la serosa del estómago y en el otro (testigo) se introducía la misma dosis debajo de la serosa del intestino grueso aproximadamente en la mitad del mismo, es decir, *lejos del ciego y del recto*. Luego de esto se cerraba la pared por planos.

Los resultados demostraban, que todos los conejos inoculados en la pared gástrica morían dentro de las 8 a 16 horas. Los conejos inoculados al mismo tiempo en la pared del intestino grueso, sufrían distinta suerte; mientras unos permanecían vivos, los otros morían, pero habiendo sobrevivido al primer grupo por varios días. Otra circunstancia interesante se encontró en la autopsia de los conejos inoculados en la pared gástrica: los fenómenos inflamatorios se encontraron no sólo en la región donde se inyectó el cultivo sino en *todo el estómago*. Además se hicieron presentes síntomas de peritonitis generalizada bajo la forma de exudados serosanguíneos y aun purulentos así como hiperemia de los vasos de otras vísceras. La inflamación purulenta se había encontrado rara vez previamente, porque los animales morían antes de que se pudiera desarrollar.

En la autopsia de los animales testigo, que habían muerto por la inoculación en la pared intestinal, los síntomas de peritonitis generalizada habían sido *muy raros por lo que la causa oficial de la muerte en estos casos no habría sido la peritonitis sino la sepsis*. Además la reacción local en los puntos del intestino grueso inyectados, se presentaban siempre *muy destacados*. Si el conejo moría dentro de los primeros dos días se veía un enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, y si la muerte se producía después de varios días, lo más frecuente era encontrar pequeñas fusiones y una limitada cantidad de pus no mayor que el tamaño de una cabeza de alfiler. Las zonas circundantes tenían aspecto completamente normal.

La siguiente serie de experimentos[2] se hizo utilizando estafilococos de baja virulencia, los que se inyectaban bajo la serosa del

[1] P. V. Manenkov. *Kazan. Med. Zhurn.*, Nº 1, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 64, Nos. 1, 2, 1929.

[2] P. V. Manenkov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 66, Nos. 3, 4, 1929.

estómago, de los intestinos delgado y grueso, útero, parametrios, vejiga y también en el espesor del peritoneo visceral y parietal.

Algunas veces se inyectaba el virus en los órganos del mismo conejo. En la mayoría de los casos, sin embargo, utilizamos muchos conejos inyectando el virus en un órgano de cada uno. Si uno de los conejos moría, se sacrificaba a todos los demás con cloroformo, procediéndose al estudio del carácter y la intensidad de la reacción local. Se encontró que en condiciones similares las alteraciones más graves y extensas, bajo la forma de hinchazón, infiltración, hiperemia y hemorragia aparecían en la pared gástrica. En el intestino delgado la reacción era mucho más débil limitándose habitualmente a la vecindad del lugar inoculado. Algunas veces fué posible encontrar aquí el lugar donde se había hecho la inyección. Con respecto al grado de reacción, la vejiga demostró afectarse aproximadamente tanto como el estómago.

Inyectando el virus en el cuerpo del útero o en las trompas, cerca del cuerpo uterino, la reacción local es habitualmente débil. Durante el primer período se observa un enrojecimiento limitado, después del cual sólo aparece una mancha purulenta en el lugar de la inyección. Es interesante hacer notar que, si se inyecta el virus en el parametrio en el fondo de la pelvis, las alteraciones inflamatorias del cuerpo uterino son mucho más importantes que si se inyecta directamente este órgano.

Este hecho es verdaderamente notable. Cuando se introduce el virus en un órgano resulta casi indiferente al mismo. *El propio virus tiene que actuar externamente para que el órgano inmune pierda su resistencia* y desarrolle así síntomas de inflamación grave. ¡El microbio sólo, no es una explicación satisfactoria para semejante fenómeno!

Cuatro años más tarde Scholer, repitió algunos de estos experimentos modificando en parte la técnica. Este autor producía inflamaciones en los conejos por el método de la anafilaxia local y notó que se desarrollaba fácilmente en la pared gástrica, pero no le fué posible producirla en la pared intestinal.

Nuestros estudios acerca de las formas comunes de la distrofia nerviosa nos han demostrado que, la afección selectiva de ciertos puntos del conducto gastrointestinal se debe a influencias nerviosas; cuando probamos estos mismos puntos con respecto a su grado de reactividad frente a los procesos de la inflamación, *revela-*

ron también tener características individuales. De aquí que la relación entre estos dos procesos surja evidente.

Así nace la suposición de que no sólo la intensidad de la reacción inflamatoria local (por ejemplo, del estómago), sino también la extensión de los procesos que están más allá de estos límites, como ser el desarrollo de peritonitis generalizada, dependen de influencias nerviosas. Si la reacción particular de un punto dado depende de las particularidades de sus relaciones nerviosas, *será suficiente alterarlas de un modo o de otro para que la reacción se altere.* La contextura externa de la inervación de la región gástrica permite usar técnicas simples de trabajo, por lo que, para nuestros experimentos, que eran de importancia teórica, elegimos el estómago.

I. A. Pigalev y M. P. Bushmakina [3] realizaron los experimentos relacionados con este punto. Las observaciones se realizaron en conejos que habían sufrido una vagotomía bilateral previa, realizada cerca del esófago, inmediatamente debajo del diafragma. Si se observaban ciertas condiciones experimentales tales como reducir al mínimo posible el trauma operatorio y se daban dietas especiales, sin avena o heno, los conejos toleraban la operación muy bien. Sin embargo, enflaquecían gradualmente, se tornaban menos móviles y menos limpios. Algunos de ellos morían de neumonía o de perforación gástrica, sobre todo si se les daba alimentos secos o toscos. Después de 10 a 15 días, cuando la herida operatoria había curado y las lesiones de la región del esófago estaban cicatrizando, se inoculaban los conejos, no en un órgano en particular, sino *en la cavidad abdominal,* usando para este propósito un cultivo de estafilococos "séptico" especialmente virulentos para el conejo. Conocíamos estos cultivos, que obteníamos de I. M. Gakh, de Kiev, por haber trabajado con ellos durante más de dos años, tiempo en el cual no habían disminuído su virulencia. La inyección intravenosa de 1/100 de un cultivo de 24 horas de este estafilococo mataba a un conejo en diez o veinte horas. El mismo efecto se podía obtener con la inyección de 1/20 a 1/30 de un cultivo de 24 horas, hecho en la cavidad abdominal. En las dosis mencionadas no hubo ningún caso en que el conejo ino-

[3] M. P. Bushmakina e I. A. Pigalev. *Arkh. Biol. Nauk,* Vol. 28, Nº 3, 1928; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.,* Vol. 63, Nº 1, 2, 1928.

culado quedara vivo. Sin embargo, nosotros adoptamos una dosis de 1/15 de un cultivo de 24 horas como dosis mortal, la que daba resultados antes de terminar las 24 horas. Como testigos tomamos conejos normales en buen estado de salud y del mismo peso, a los que inoculábamos por vía intraperitoneal al mismo tiempo que a los otros animales y con la misma dosis. Los resultados obtenidos pueden verse en los siguientes cuadros:

CUADRO I

Conejo Nº	*Peso (gr.)*	*Fecha de inoculación*	*Dosis*	*Resultado*	*Duración de la vida*
325	1,650	12-4-28	1/15-1/20	Muerte	18 horas
464	—	—	„	„	Cerca de 24 horas
660	—	—	„	„	Menos „ 24 „
675	1,770	—	„	„	„ „ 15 „
667	1,950	—	„	„	Cerca „ 15 „
201	1,550	4-5-28	„	„	Menos „ 10 „
665	2,050	—	„	„	„ „ 12 „
671	2,100	—	„	„	„ „ 10 „
668	1,750	9-5-28	„	„	Cerca de 8 días
469	2,750	—	„	„	„ „ 14 horas
672	1,700	—	„	„	„ „ 3 días
224	1,100	15-6-28	„	„	„ „ 11 horas
664	1,250	—	„	„	„ „ 13 „
370	2,270	—	„	„	„ „ 13 „
282	2,230	—	„	„	„ „ 5 días

CUADRO 2

Conejo Nº	*Peso (gr.)*	*Fecha de la vagotomía*	*Fecha de inoculación*	*Dosis*	*Resultado*	*Duración de la vida*
514	1,850	23-3-28	12-4-28	1/15-1/20	Curación	(Obs. 23 días)
988	1,500	3-3-28	12-4-28	„	Muerte	15 horas
347	1,700	11-4-28	4-5-28	„	„	7 días
673	1,950	18-4-28	4-5-28	„	„	4 „
501	1,720	—	—	„	Curación	(Obs. 14 días)
669	1,700	19-4-28	—	„	Muerte	2 días
658	2,770	20-4-28	9-5-28	„	Curación	(Obs. 12 días)
513	2,350	—	—	„	Muerte	20 horas
374	1,700	24-5-28	15-6-28	„	„	36 „
404	1,340	1-6-28	—	„	Curación	(Obs. 9 días)
293	2,500	2-6-28	—	„	Muerte	4 días
451	1,500	1-6-28	—	„	Curación	(Obs. 9 días)

La comparación de estos dos cuadros revela que la vagotomía infradiafragmática aumentó la resistencia en estos conejos a la infección de los órganos viscerales, en otras palabras, creó las condiciones para impedir la generalización de los fenómenos inflamatorios. De doce conejos, cinco se recuperaron a pesar de que, lo repito, con la dosis indicada no hemos observado un sólo caso en toda la duración de nuestro trabajo, de un conejo que pudiera soportar la infección. Si además tenemos en cuenta que, un conejo privado de sus nervios vagos no puede ser considerado sano, hablando en general, ya que muere fácilmente por distintas causas, las diferencias señaladas adquieren todavía una significación más grande.

En los experimentos descritos se repitió una circunstancia acerca de la cual he llamado la atención en el capítulo sobre las formas comunes de las neurodistrofias. Se encontró que los conejos que eran inoculados inmediatamente después de la vagotomía o dentro de los dos o tres días siguientes, morían tan pronto o más pronto que los testigos. Ya hemos observado algo semejante cuando "la operación de la esfera de vidrio", se combinaba con la sección de una de las ramas del trigémino, con el objeto de preservar los tejidos del desarrollo de síntomas distróficos; en este caso veíamos que en vez de evitar estos síntomas se intensificaban agudamente. A. S. Vishnevsky[4] realizó otros experimentos en que se obtuvieron los resultados opuestos. Este autor observó que, después de haberse asegurado el desarrollo de úlceras tróficas en las extremidades de los perros a los que había irritado el ciático durante un período más o menos largo, la sección de dicho nervio por encima del lugar lesionado determinaba la curación de la enfermedad. Molotkov, Shamov, Brüning y otros obtuvieron estos mismos resultados en la clínica humana; sin embargo, todos los clínicos saben muy bien que *esta misma operación cura fácilmente en algunos casos úlceras de muchos años de duración y que en otros actúa provocándolas.*

Estos resultados son imposibles de entender si se los relaciona sólo con la forma particular de interferencia operatoria, o sea, si su interpretación se reduce tan sólo a la mera sección de las vías del reflejo patológico.

[4] A. S. Vishnevsky. *Vestn. Khirurg. i Pogr. Obl.*, Vol. 39, 1928.

Debe recordarse que el objeto sobre el cual se actúa es el sistema nervioso. Las influencias que se ejercen sobre éste pueden quedar en el lugar (es decir, desaparecer sin ir más allá del arco reflejo simple) sólo en los casos de los estímulos fisiológicos y aun dentro de ellos, si la intensidad de los estímulos no excede de cierto grado. *Las formas inusitadas de estimulación ponen en acción a numerosos mecanismos nerviosos.* Inhibiendo algunas funciones excitamos otras, distorsionando su curso normal de desarrollo y *transfiriendo así el proceso a nuevas regiones nerviosas.* Se puede agregar aquí aquellas particularidades individuales que, dejadas atrás en forma de trazas de pasados estímulos, pueden alterar tanto la dirección como la intensidad de los estímulos de nueva formación. Para poder prever los resultados con certeza, hay que tener un buen conocimiento del sustratum, aunque éste es diferente en los distintos animales y por eso continuamente cambiante. *Esta es la razón por la que el factor tiempo tiene tanta importancia en nuestros experimentos.*

De aquí que, al estimar los resultados de los experimentos con inoculación intraperitoneal después de la vagotomía en los conejos, debamos relacionarlos, no sólo con la sección del vago, sino también con el hecho de la destrucción del estado normal del sistema nervioso en su conjunto, especialmente en una región dada. *Después de la sección de los nervios el órgano cambia.* Los cultivos de estafilococos producen en él una nueva forma de reacción, y la generalización de los procesos dentro del sistema nervioso encuentra grandes obstáculos; la peritonitis, por ejemplo, no se desarrolla.

En el curso de los experimentos siguientes nos convencimos de que el órgano (estómago) en realidad cambia como resultado de la vagotomía.

Ya se señaló más arriba, que cuando se inyectan estafilococos en distintos órganos de la cavidad abdominal de los conejos, la parte más reciamente afectada es el estómago, por lo que era interesante determinar si este fenómeno se alteraría después de cortar los nervios vagos y en caso de ocurrir, en qué forma sucedía.

Con este objeto P. M. Manenkov[5] seleccionó yuntas de conejos seccionando los nervios vagos en un miembro de la pareja.

[5] P. V. Manenkov, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 66, Nos. 3, 4, 1929.

El conejo testigo sufría tan sólo la laparotomía y un tironeamiento del estómago, con el objeto de igualar las condiciones experimentales. Después de dos o tres semanas se sometía a ambos conejos a una segunda laparotomía y se los inoculaba con una misma dosis de nuestros cultivos de estafilococos, no en la cavidad abdominal libre, sino en lugares apropiados debajo de la serosa del estómago. Las dosis de estafilococos oscilaban entre 1/200 a 1/500 de un cultivo de 24 horas. Los resultados que obtuvimos en esta serie de experimentos fueron iguales a los de la precedente, es decir, que los conejos normales murieron. Los conejos vagotomizados, o bien sobrevivieron, o alcanzaron a vivir más que los testigos. En los casos en que los conejos vagotomizados murieron, no sólo *fué imposible notar peritonitis generalizada, sino que ni siquiera quedaron síntomas localizados en la vecindad de la inyección.*

Las paredes gástricas no presentaban síntoma alguno de inflamación. Es interesante el hecho de que los conejos inoculados en el estómago después de la vagotomía morían, sin embargo, más pronto que los conejos que Manenkov inoculaba en las paredes del intestino grueso, en la serie precedente de experimentos. En ningún caso se desarrolló peritonitis generalizada, de lo que se desprende que algún factor especial tuvo aquí un papel importante.

Los estafilococos que usamos se distinguen por su carácter patogénico especial para los conejos, cualquiera sea el método de introducción y especialmente si se usa la vía endovenosa. Se podría pensar que, cuando se inyectan en la pared gástrica aun de un conejo vagotomizado, la sustancia infectante llega a la sangre más pronto que en el caso de que se inyecte la pared del intestino grueso.

Para probar esto realizamos la siguiente serie de experimentos en conejos normales. Como de costumbre se seleccionaban yuntas de conejos a los que se laparotomizaba simultáneamente. A uno de ellos se le daba una inyección de 1/200 a 1/500 de un cultivo de 24 horas de estafilococos en la pared gástrica, en tanto que al otro para igualar las condiciones experimentales, se le tiraba el estómago a través de la herida y luego se lo volvía a su lugar, cerrando la herida. Este último animal recibía una inyección intravenosa (vena de la oreja) de la misma dosis de esta-

filococos. Así encontramos que, todos los conejos inoculados en la pared gástrica murieron mucho más pronto que los que habían sido inyectados directamente por vía sanguínea. En consecuencia, si la sepsis tiene algún papel aquí, toma un carácter más grave cuando comienza en la pared gástrica, que cuando penetra directamente en la sangre.

Volviendo a los hechos descritos más arriba acerca del desarrollo de los procesos inflamatorios en la cavidad abdominal, tendremos que llegar a la conclusión de que la peritonitis generalizada o extensiva en nuestros animales se desarrollaba, no sólo (o más correctamente, no tanto) debido a la invasión de los microbios a través de órganos y tejidos, sino también debido a la generalización del proceso de irritación a través del sistema nervioso. El microbio llega posteriormente e infecta al órgano ya destinado previamente a la infección. Es evidente que lo que se acaba de decir se aplica también a la sepsis.

Resulta claro también en estos experimentos que no es sólo la velocidad de absorción por la sangre lo que determina el peligro de la peritonitis en general y de la "peritonitis alta" en particular. Todo lo que hemos observado nos hace relacionar las diferencias mencionadas con las diferencias de constitución nerviosa de los propios órganos.

La morfología y la fisiología proveen muchas pruebas de que, no sólo son diferentes las relaciones con otros elementos nerviosos, sino también que además lo es la estructura de los elementos nerviosos intraorgánicos. A este respecto son interesantes los trabajos del profesor B. I. Lavrentyev y sus colaboradores, acerca de la morfología de los elementos nerviosos de los ganglios intramurales del tracto digestivo de los mamíferos.

El origen de estas investigaciones se debió a los trabajos de A. S. Dogel, quien demostró que existen dos tipos de células completamente distintas en los ganglios intramurales del tubo digestivo. Del estudio del carácter y curso de los procesos de las células nerviosas de estos dos tipos, supuso Dogel que las células del primero recibían los estímulos de neuronas centrales (neuronas de primer orden), mientras que sus axones están relacionados con los músculos lisos. Las células del segundo tipo podían producir sólo reflejos autónomos puramente locales para

un órgano dado, estando relacionados con la mucosa por un lado y con las células del primer tipo por el otro.

Las investigaciones de Lavrentyev, confirmaron en primer lugar la existencia de dos tipos de células nerviosas francamente diferenciadas, en los ganglios intramurales del aparato digestivo de los mamíferos. Al mismo tiempo basándose en una gran cantidad de material histológico (gatos, perros, vacas, ratas y camellos), estableció exitosamente, que estos dos tipos de células no estaban distribuídas uniformemente a lo largo del tracto digestivo. Usando los signos matemáticos > y <, pueden expresarse las relaciones, de la siguiente manera:

Células del primer tipo

Esófago > estómago > intestino delgado < recto

Células del segundo tipo

Esófago < estómago < intestino delgado > recto

Los experimentos demostraron que la vagotomía bilateral a la altura del cuello conduce a la degeneración del aparato pericelular de las células del primer tipo. Su presencia en gran cantidad en el recto hace pensar que aquí también están conectadas con las vías parasimpáticas. La sección bilateral del nervio erector del pene, confirma completamente esta suposición. Después de esta operación aparece degeneración del aparato pericelular de las células del primer tipo en el recto. Las investigaciones posteriores de Lavrentyev, dan lugar a pensar que existe también una concentración de células del primer tipo en la región de transición entre el intestino delgado y el grueso.

En consecuencia, la distribución de las células del primer tipo en el tracto gastrointestinal, coincide bastante exactamente con los puntos del tubo digestivo que reaccionaban en los estudios que hemos mencionado acerca de las distrofias nerviosas y de la inflamación.

Ya hemos visto que en la generalización de *"los procesos puramente neurodistróficos"*, la intensidad de las alteraciones de los tipos es máxima en puntos definidos del tubo gastrointestinal. Sin embargo, si se aplica a estos puntos la irritación primaria, veremos que *"los procesos puramente inflamatorios"*, que surgen aquí se distinguirán también, tanto en su intensidad como en

su tendencia a la generalización, de los procesos semejantes que tengan lugar en la vecindad. Los experimentos en que se seccionaban ambos nervios vagos dieron pie para pensar que esta diferencia está relacionada con los procesos neurodistróficos que se producen más fácilmente en los puntos indicados y que *combinados con la inflamación, contribuyen a agravar marcadamente a los procesos mencionados.*

Para hacer evidente el componente nervioso de la inflamación en un caso dado, es necesario producir en el mismo punto otro proceso de un *carácter indudablemente nervioso pero que no sea ni puramente inflamatorio ni puramente distrófico.* Con este propósito nos dedicamos a la anafilaxia.

El síndrome de la anafilaxia es el síndrome de la epilepsia, es decir, que tiene un evidente carácter nervioso. Además, para obtenerlo es preferible hacer la inyección primera, no en la sangre sino *directamente en los tejidos.* Sea lo que fuere lo que se haya dicho de la significación del contacto inmediato del agente irritante con los distintos elementos de los tejidos, no debemos olvidar que esos elementos incluyen también terminaciones nerviosas, es decir, que la forma de *irritación nerviosa surge aquí en su comienzo mismo.* Por último, el comienzo de la anafilaxia, ya sea pasiva o activa *va precedida de un período de incubación,* que en el caso de la anafilaxia pasiva es muy corto. El gran número de observaciones que hemos relatado más arriba, nos ha obligado a valorar con cierta cautela los fenómenos que van precedidos por un período de incubación, y ya hemos llegado a un punto en que vemos esto como un signo de que estamos tratando con un proceso de naturaleza nerviosa.

La probabilidad de una estrecha relación entre los mecanismos nerviosos de dos fenómenos aparentemente tan dispares como los procesos neurodistróficos y el shock anafiláctico, puede presumirse tan sólo sobre la base de las siguientes observaciones: Ya habíamos notado repetidamente que en los cobayos que habían muerto de shock anafiláctico, sobre todo en los casos agudos, aparecían *hemorragias en la mucosa gástrica y en el recto,* es decir, en los lugares típicos de aparición de los procesos neurodistróficos generalizados comunes.

I. A. Pigalev, realizó una serie de experiencias en cobayos con el objeto de dilucidar esta cuestión. Se sensibilizaba a los coba-

yos con suero equino, inyectándolo en la pared gástrica en algunos casos, y en otros en la pared intestinal, aproximadamente en la mitad del intestino delgado. Se daba una pequeña cantidad, no más de una gota, porque la pared del intestino en los cobayos es tan tenue que aun introducir la aguja sin perforarlo, ya es tarea difícil. Además había que hacer avanzar bastante la aguja para que el líquido no refluyera por el lugar de la puntura. Es muy importante tomar todas estas precauciones porque la sensibilización en la cavidad abdominal es el camino más seguro para conseguir la anafilaxia. Una vez conseguida no tendremos ninguna diferencia desde el punto de vista de la irritación entre los dos grupos de animales. Para garantizarnos de la exactitud del procedimiento, usábamos agujas extremadamente finas y las insertábamos lo más profundamente posible entre las capas del intestino, comprobando rigurosamente la penetración del suero en el espesor de las paredes intestinales, lo que no es difícil dada la transparencia de las mismas. Si quedaba alguna duda acerca de la exactitud de la inyección se desechaba ese cobayo.

En todos los animales se inyectaba la dosis elegida de suero, por vía endovenosa a las tres semanas del comienzo de la sensibilización.

Se sensibilizaron 46 cobayos inyectándolos en las paredes gástricas, con el siguiente resultado:

	Número	*Porcentaje*
Shock fatal	34	74
Shock no fatal	11	24
Sin alteración	1	2

Inyectando en las paredes intestinales, se sensibilizó a 38, con el siguiente resultado:

	Número	*Porcentaje*
Shock fatal	8	23
Shock no fatal	13	33
Sin alteración	17	44

Estas cifras hablan por sí mismas. Si agregamos que en ningún caso fué posible impulsar la aguja en el espesor del intestino delgado tan lejos como en el estómago, lo que quiere decir que el peligro de que el suero fuera a parar a la cavidad abdo-

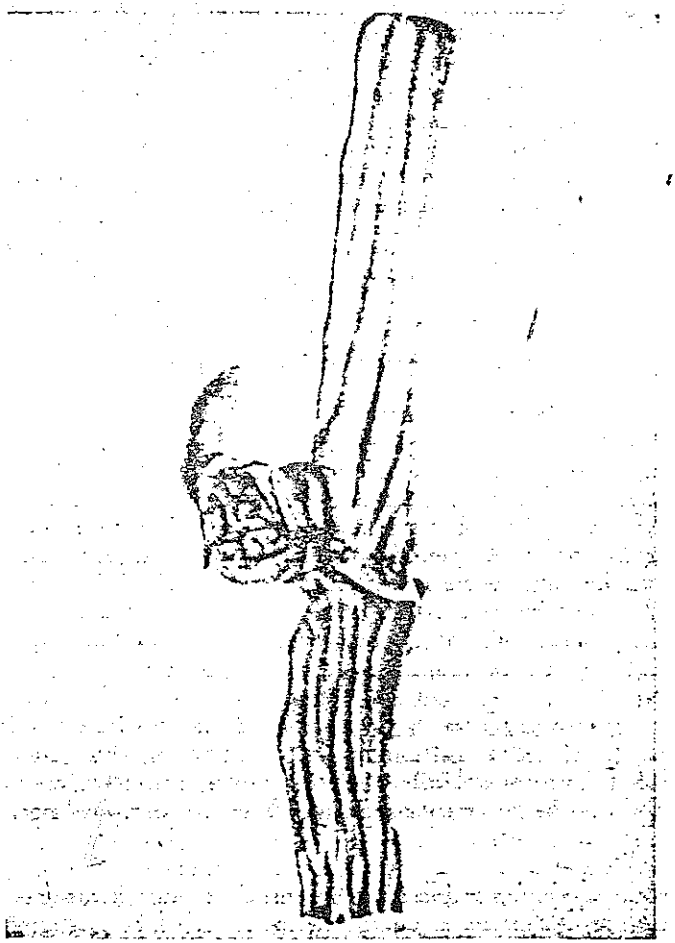

LÁMINA 27. — Hemorragias de la válvula de Bauhin y del intestino grueso, después de la "operación de la esfera de vidrio".

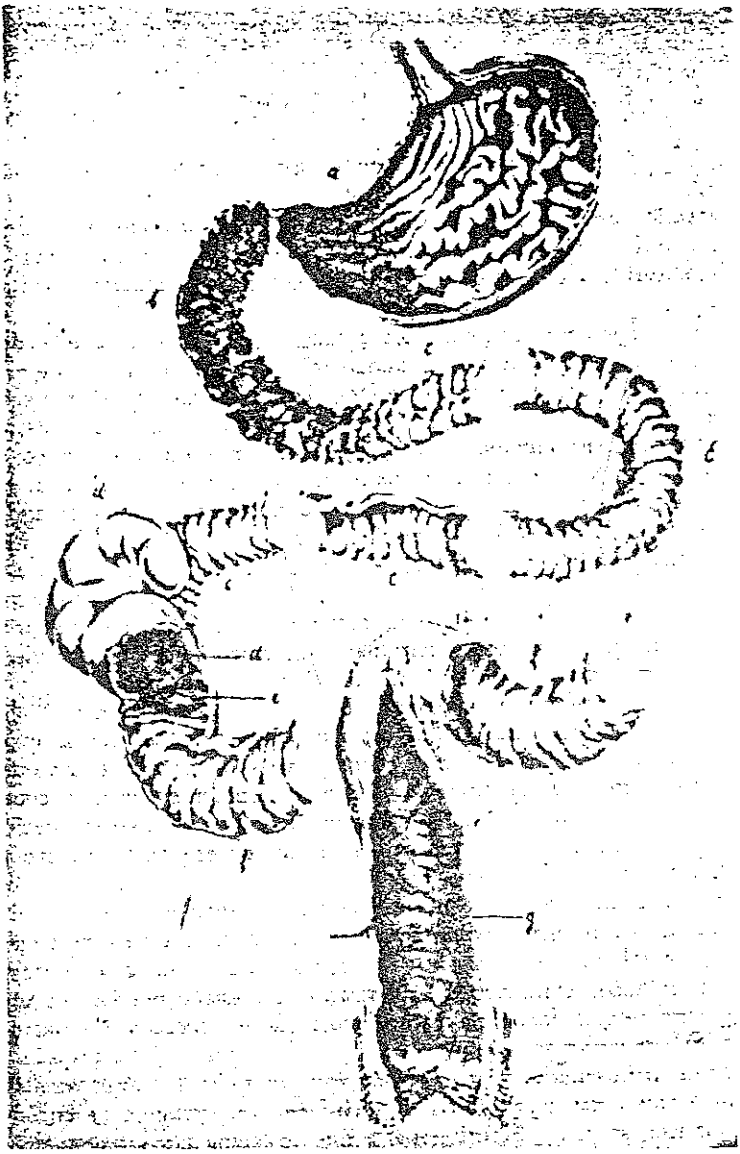

LÁMINA 28. — Representación diagramática de las hemorragias en el tracto gastrointestinal.

minal era mucho más grande en el primer caso que en el segundo, se comprenderá que las diferencias son todavía más significativas.

No tengo la intención de basar el análisis de todo el mecanismo de un fenómeno tan complicado y poco entendido como la anafilaxia sólo sobre los resultados dados más arriba. Probablemente no tomamos muy en consideración muchas circunstancias sin las cuales no se podría explicar el fenómeno; sin embargo, no hay duda de que *en la parte nerviosa del mecanismo de la anafilaxia hay algo íntimamente relacionado con el mecanismo de la distrofia nerviosa, ya que todo ello surge de un foco de irritación primaria, se desarrolla a lo largo de una vía compleja dentro del sistema nervioso (incubación) y es completado también por una constelación definida de propiedades reactivas del organismo.*

Como resultado, el síndrome convulsivo, tal cual es, se encuentra preparado con anticipación y sólo espera la señal para desatarse. Esta señal se la considera recíproca con la acción de los antígenos y de las sensibilicinas, la que en opinión de A. M. Besredka, Lumière y otros, tiene lugar en la superficie de las células del sistema nervioso central, destruyendo su equilibrio.

La exactitud de este criterio es dudosa. En primer lugar, *no es, de ningún modo esencial para la irritación de las estructuras nerviosas correspondientes, que éstas se pongan en inmediato contacto con ninguna sustancia irritante especial.* En la parte de este libro en que tratamos de los procesos convulsivos y de sus génesis, se vió que, muchos de los estados convulsivos fatales descritos, se desarrollaban en los perros que tenían un punto de irritación constante dentro del sistema nervioso, como resultado de la extracción máxima de líquido cefalorraquídeo.

En segundo lugar poseemos materiales que hacen evidente que en la sensibilización de los animales (conejos y perros), las sensibilicinas *no hacen su aparición en el sistema nervioso central y en particular en el líquido cefalorraquídeo.* Por consiguiente, no pueden encontrarse con el antígeno en la superficie de la célula nerviosa central. Estos resultados los obtuvieron A. V. Ponomarev y A. A. Kanarevskaya [6] en sus trabajos sobre anafilaxia pasiva. Para obtener anticuerpos anafilácticos, se usaron conejos y perros,

6. A. V. Ponomarev y A. A. Kanarevskaya. *Arkh. Biol. Nauk.*, Vol. 36, Nº 3, Serie B.

en tanto que se usaban cobayos para obtener las demostraciones (anafilaxia pasiva heteróloga).

El método de experimentación consistía en la inyección repetida de antígenos en grandes dosis, en la cavidad abdominal o en las venas de los animales. Los antígenos mas comúnmente usados eran albúminas de huevo o suero de caballo. Al fin del octavo día después de la inyección, se procedía a la extracción de líquido cefalorraquídeo y de sangre, preparando con ésta el suero antigénico. Algunos de los cobayos recibían la inyección de suero en la cavidad abdominal y otros eran inyectados con igual cantidad de líquido cefalorraquídeo.

Como el líquido cerebroespinal de los conejos es muy escaso, y como es imposible extraer en ellos una cantidad máxima, era necesario usar el líquido de varios conejos para inyectar a un cobayo, si se quería evitar que el líquido fuera mezclado con sangre. Con los perros esto no era necesario. Veinticuatro horas después de la inyección preparatoria, se administraba al cobayo una cantidad determinada del antígeno elegido (albúmina de huevo o suero de caballo), inyectándolo directamente en la vena. El resultado era un shock anafiláctico intenso que se producía en todos los animales y que terminaba en la muerte la mayoría de las veces. Ninguno de los cobayos inyectados con líquido cefalorraquídeo presentó síntomas anafilácticos.

En consecuencia, la sensibilicinas se acumulan en la sangre como respuesta a la introducción del antígeno sin llegar al sistema nervioso central, por lo que *su contacto posterior con el antígeno no puede tener lugar en la superficie de la célula nerviosa central.* El proceso tiene lugar en la periferia nerviosa, la que resulta cambiada de un modo especial involucrando a las partes centrales del sistema nervioso en la reacción, no *por medio de la invasión del agente irritante que alcanzaría a aquellas regiones, sino por medio de la irritación.* Esta es precisamente la razón por la que se puede observar el fenómeno de la anafilaxia en los órganos de los animales sensibilizados, aún después de habérselos aislado o de haberles extraído toda la sangre.

Repetimos que no pretendemos haber aclarado con ésto la naturaleza de la anafilaxia. Nuestra atención se centraba sólo en la participación del sistema nervioso en el complejo mecanismo de la anafilaxis. *Logramos nuestro objetivo estudiando esta parti-*

cipación en las mismas condiciones en que estudiáramos el desarrollo de los procesos neurodistróficos, lo que no evitó sin embargo que surgiera el concepto de alguna especie de predominio entre ellos.

Los procesos inflamatorios locales, y con ellos la suerte del organismo, dependen así indudablemente de la forma e intensidad a la cual el sistema nervioso es arrastrado por el proceso. *Es imposible considerar la influencia que tiene aquí el sistema nervioso como meramente negativa.* Ya sabemos que en la mayoría de los casos la inflamación aguda termina con la curación. Si la inclusión del componente nervioso fuera siempre un factor agravante; cada foco de inflamación local llevaría a la muerte del animal. Un trauma infligido al sistema nervioso en la región alterada por la inflamación, se repetiría en la forma de procesos neurodistróficos y el estado de afección de esa región se tornaría peor, lo que a su vez determinaría un aumento del trauma nervioso; esto determinaría un círculo vicioso sin salida.

Como ningún animal está libre de pequeñas lesiones ni de las inflamaciones que las acompañan, haría entonces que la evolución de los animales en el mundo fuera casi imposible; sin embargo, vemos que las cosas no ocurren así. En consecuencia, el componente nervioso de la inflamación debe ser positivo, es decir, debe ser un fenómeno trófico. Si en los experimentos realizados resultó ser un fenómeno distrófico, se debió a que las condiciones de estudio de estos procesos estaban groseramente exageradas; además, en nuestros experimentos este factor no fué siempre negativo, como pasó en los casos de vagotomía. En estos casos y bajo determinadas condiciones, la alteración del estado nervioso de un órgano resultó favorable para el curso de los procesos inflamatorios. *Sin embargo, como esto daría lugar a presumir la presencia de la influencia del sistema nervioso en todos los otros medios de tratamiento y profilaxis de la inflamación,* tratamos de encontrar una solución experimental a este problema tan interesante.

A. V. Ponomarev[7] realizó una serie de experimentos en los que el objeto de nuestro análisis era la inmunización local activa por medio de antivirus de acuerdo con el método de Besredka. Los animales usados en la experimentación fueron los conejos.

[7] A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk,* Vol. 28, Nº 4, 1928; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.,* Vol. 63, Nos. 1, 2, 1928.

Como ya se sabe, A. M. Besredka producía una inmunidad local en una porción de la piel del animal por medio de la aplicación de un vendaje mojado en antivirus. Si se moja de este modo una amplia superficie de la piel se podrá ver la aparición de inmunidad local no sólo en el área tratada, sino también en toda la superficie da la misma. Debe recordarse, sin embargo, que en porciones de piel no inmediatamente vinculadas a la acción del antivirus, la inmunidad local es mucho más débil.

Es difícil entender el hecho de la generalización del proceso a toda la piel, si como se lo ha hecho, se toma para ello como base la circulación linfática. No existen datos en favor de la existencia de un sistema especial de circulación linfática que relacione a todos los espacios linfáticos de la piel. Por el contrario, los hechos indican que el sistema linfático de la piel es regional. Ya hemos visto en los casos de escarlatina que, una afección generalizada a toda la piel es fácilmente dominada por los estímulos que proceden del sistema nervioso central. Esto nos permite creer que en los experimentos con antivirus estamos frente a un proceso análogo.

¿Cómo se realizan habitualmente los experimentos con "antivirus"? Primeramente se afeita al animal. Pero afeitar, no es sólo sacar el pelo, sino que implica el rascado de la piel y la exposición de aquellas partes de las capas epiteliales que están habitualmente incluyendo las terminaciones nerviosas. Después del afeitado, existe la posibilidad de que el antivirus se ponga en contacto directo con el sistema nervioso de la piel, irritándolo.

Para nuestros experimentos tomamos dos conejos, les afeitamos ambas orejas, seccionando todos los nervios motores y receptores de la oreja izquierda. Los nervios receptores eran seccionados en el cuello, el nervio facial en el punto donde emerge del hueso, ya que de allí parten las ramas que van a la oreja. En uno de los conejos se colocaban vendajes con antivirus en cada oreja, a los que luego se mojaba a intervalos regulares durante veinticuatro horas. Después de este tiempo se inoculaba a ambos conejos simultáneamente con la misma cantidad de cultivos de estafilococos, por vía cutánea y en parte subcutánea, en ambas orejas.

El conejo testigo al que no se había aplicado el vendaje con antivirus, desarrollaba fenómenos inflamatorios que eran *absolutamente semejantes tanto en la oreja denervada como en la normal.* A las

veinticuatro horas las orejas estaban igualmente hinchadas, rojas y calientes al tacto. Después de las cuarenta y ocho horas ya aparecían puntos necróticos en ambas orejas.

En el conejo experimentado en cambio, la reacción era completamente diferente en una y otra oreja. La oreja derecha cuyos nervios habían quedado intactos, *no presentaba ningún signo de inflamación*, apareciendo sólo un insignificante adelgazamiento de los tejidos en el sitio de la inyección. El órgano, por otra parte, seguía pálido, sin hinchazón y frío al tacto. La oreja izquierda, en cambio, en la que se habían cortado los nervios presentaba una reacción inflamatoria completamente semejante a la que presentaban las del conejo testigo (hinchazón, rojez, elevación de la temperatura, necrosis). El experimento fué repetido numerosas veces y siempre con el mismo resultado.

Aquí vemos que el antivirus pudo producir inmunidad local *sólo en los tejidos en los cuales el estado nervioso era normal*. La destrucción de los nervios altera radicalmente la reacción en conjunto.

En esta serie de experimentos encontramos una curiosa contradicción. La sección de los nervios auriculares probó, como ya se ha visto, no tener casi influencia en el desarrollo de la inflamación en la oreja, lo que impulsó a Shimura, cuando hizo sus experimentos, a negar toda participación del sistema nervioso en los procesos inflamatorios; sin embargo, observaciones posteriores han demostrado que el asunto no es tan simple.

La inmunización de elementos locales por medio de antivirus no se obtiene a menos que las relaciones nerviosas normales del órgano se encuentren intactas. Si se las secciona se crean condiciones que impiden el desarrollo de la inmunidad; por consiguiente debe admitirse que, el sistema nervioso tiene el poder de destruir la inflamación. ¡Sería extraño que pudieran llenar sus funciones sin tomar parte alguna en el proceso propiamente dicho!

Existe una sola conclusión posible: estamos lejos de saber todo acerca del intrincado complejo funcional y morfológico de la inflamación. Basando nuestra estimación del fenómeno en algunas características externas, perdimos las perspectivas de otras, por lo que nuestro conocimiento es incompleto. Cada año trae nuevas experiencias en la esfera de la fisiología y morfología nerviosa; muchas de ellas pueden ser ubicadas en el marco de las viejas concepciones sólo con gran dificultad, quedando algunas, por ejemplo,

los experimentos de Paul Weiss, como completamente incompatibles con el resto.

Cuando se habla de sección de los nervios, no se debe olvidar que la sección de un manojo de fibras no es un equivalente. Así, la denervación de la oreja en el conejo produce resultados muy diferentes a los que observamos en la sección de las ramas gástricas del vago. La información que poseemos acerca del vago en general es muy elemental. Las recientes investigaciones de B. A. Dolgo-Saburov en el laboratorio de Bushmakina y Tonkov, han enriquecido nuestro conocimiento con una serie de nuevos aportes. Se encontró, por ejemplo, que la sección del vago en *cualquier punto* (cervical, torácico o abdominal) era seguida de regeneración tanto en el cabo proximal como distal. Se probó también que es imposible incluir las fibras regeneradas de la porción distal del nervio seccionado en la categoría de las "especialmente resistentes", tal como las describieran Ramón y Cajal, De Castro y otros. Las fibras resistentes se observan sólo durante los primeros cinco a siete días después de la sección y más adelante desaparecen. En los experimentos de los autores mencionados la persistencia de estas fibras duró de trece a diecinueve días, llegando en algunos casos a treinta. La regeneración del cabo periférico fué especialmente clara en los casos de sección abdominal del vago. Estos trabajos están sólo en sus comienzos, pero prometen alterar radicalmente nuestros conceptos de la morfología y fisiología de los nervios, la que por sí misma constituye una parte compleja del sistema nervioso.

Por esto es que no es sorprendente que sea más difícil establecer la dependencia de la inflamación de las influencias nerviosas, por experimentos en la oreja del conejo, que en otras partes del tracto gastrointestinal. Si Shimura hubiera intentado sus experimentos en otras regiones del sistema nervioso, sus conclusiones negativas acerca del papel de este último en los procesos inflamatorios, hubieran sido mucho menos categóricas.

Los experimentos con antivirus despertaron el deseo de obtener el mismo efecto por otra vía, por ejemplo, transfiriendo el lugar de contacto del antivirus con el sistema nervioso a otra región del mismo sistema, como ser, el espacio subaracnoideo (experimentos de A. V. Ponomarev).

Con este fin preparamos, como habitualmente, un antivirus estafilocóccico "polivalente", diluído de tres a cinco veces su volumen

en solución fisiológica. Con él se inyectaba un conejo por vía subaracnoidea. No usábamos el antivirus puro porque produce fenómenos convulsivos graves y la muerte del animal.

En seguida de la inyección, y a veces antes, se inyectaban en la piel y particularmente en la piel del vientre, distintas dosis de cultivo de estafilococos. Para este experimento usábamos un doble testigo; uno de ellos era un conejo normal infectado al mismo tiempo que el conejo experimentado, de la misma manera y con la misma dosis de cultivo; el otro, preparado previamente mediante la aplicación de vendajes impregnados de antivirus sobre la pared afeitada del vientre, a la que se dejaba durante veinticuatro a cuarenta y ocho horas, se infectaba también del mismo modo y al mismo tiempo que los otros. Los resultados revelaban que los síntomas locales después de la infección, en el conejo que había recibido la inyección de antivirus en el espacio subaracnoideo, no sólo eran menores que en el testigo sin preparación, sino que a veces eran menores que las del conejo que había sido tratado mediante la aplicación directa de antivirus a la piel; y esto, aunque infectáramos al conejo experimentado casi simultáneamente con la introducción del antivirus en el espacio subaracnoideo.

Cuando tratamos al conejo inyectando el antivirus en la sangre, con el objeto de evitar el efecto tóxico y luego procedíamos al "bombeo", los resultados obtenidos eran en general mucho más pronunciados.

En este experimento se tomaban dos conejos, los cuales habían recibido 5 c.c. de antivirus por vía sanguínea, después de lo cual uno de ellos era sometido al "bombeo". Estos dos conejos, juntamente con un tercero, que había sido preparado mediante la aplicación de un vendaje con antivirus, durante 24 horas, eran infectados simultáneamente y del mismo modo. En estos casos se observó, a veces, que el conejo que había sufrido el "bombeo" no presentaba casi signos locales de inflamación después de 24 horas de infectado, en tanto que los otros dos los presentaban claramente y con distinta intensidad.

No determinamos cuánto duraba la inmunidad "local" de la piel después de la aplicación del antivirus, en una u otra forma, al sistema nervioso central.

A. M. Besredka, considera que inmediatamente después de la aplicación del antivirus a la piel, la inmunidad local dura tanto

como el antivirus permanezca en los elementos celulares de la misma. Es imposible que la acción sobre el sistema nervioso dure aquí más que introduciendo directamente el irritante en la médula, de la cual se eliminan rápidamente todas las sustancias extrañas. Pero los conejos, tratados durante 24 horas con antivirus por medio del método de Besredka, dan también una reacción local disminuída sólo en el primer día después de la infección. Muchos de ellos mueren posteriormente. Hemos observado esto en muchos de nuestros animales. Cuando se trata de obtener del antivirus efectos de inmunidad local más prolongados, usando las mismas condiciones, los vendajes deben dejarse por dos o cuatro días.

La cuestión de la duración de la inmunidad en este caso no nos interesaba, ya que, por supuesto, no tratábamos de extraer ninguna conclusión práctica ni tampoco una proposición determinada sobre la base de nuestros experimentos. Tampoco la cuestión de la naturaleza específica del fenómeno de la "inmunidad local" que obteníamos tenía mucha importancia para nosotros. *Si la penetración del antivirus en el sistema nervioso central produce una forma especial de irritación de éste o no, el hecho es que, como resultado de la transformación nerviosa relacionada con ello, el desarrollo de la inflamación en la periferia toma un curso diferente.* De acuerdo con esto, podemos llegar a la conclusión de que *el componente nervioso del proceso inflamatorio es un factor positivo (fisiológico).* Su pasaje hacia la distrofia "patológica" depende de la intensificación del grado de irritación.

Ya en 1927 el profesor V. V. Chirkovsky se interesó en nuestros experimentos sobre la inmunización local activa, por lo que repitió en una forma algo especial estas mismas pruebas junto con mi colaborador L. A. Dimshits.

El objeto de experimentación fué el ojo del conejo; en él se comprobó que la introducción de antivirus bajo la conjuntiva o en la cámara anterior del mismo no producía inmunización hacia el estafilococo. Sin embargo, cuando se combinó la inyección con el "bombeo" se obtuvo un efecto positivo en diez conejos entre catorce.

Comparando estos datos nos vemos obligados a admitir que *el mecanismo de inmunización local no está confinado a la acción ejercida directamente sobre los tejidos subyacentes, por el agente inmunizante.* La quimiotaxis como reacción celular subyacente a la

inmunidad ocurre indudablemente, pero sin embargo observamos que la extensión de esta reacción depende de ciertas influencias centrales, es decir, que el sistema nervioso contralorea en cierta medida las funciones de los elementos móviles que tienen algún papel en la inmunidad.

S. I. Metalnikov, inmunizando orugas al vibrión colérico, estableció que el desarrollo de la inmunidad en ellas va ligado a la integridad de uno de los ganglios nerviosos, por lo que se declara en favor de la influencia del sistema nervioso sobre los elementos fagocitarios.

En el curso de los experimentos descritos se han tocado un gran número de problemas relacionados con la patología general, pero nosotros nos concentramos en uno solo de ellos, que podemos formular como sigue:

El lugar de la irritación primaria determina, por lo menos durante cierto período, la forma de desarrollo de los procesos distróficos dentro de la red del sistema nervioso.

Si el grado de irritación excede cierta intensidad, cada célula nerviosa implicada en el proceso se torna una fuente de irritación y crea nuevos focos de la misma. Repetidamente hemos tenido la ocasión de observar que a pesar de la identidad de los focos y posiblemente de la igualdad de su fuerza, se desarrollaban en algunos casos formas puramente neurodistróficas de los tejidos, en tanto que en otro aparecía inflamación, en un tercero shock anafiláctico y en un cuarto, el fenómeno de Schwarzmann, etc.

El cuadro general de la irritación presenta caracteres especiales definidos en cada caso; sin embargo, el mecanismo nervioso de todos estos fenómenos externamente tan diversos, *presenta algunos rasgos en común que los une.*

La extensión de las alteraciones funcionales en los elementos del sistema nervioso que aparecen en el foco inflamatorio primario, adquieren todos los caracteres de un foco secundario que se desarrolla como resultado de la generalización de los fenómenos neurodistróficos. Los microbios pueden encontrarse tanto en uno como en otro. En ambos casos pueden ser considerados patógenos, es decir, causantes en cierta medida del proceso; sin embargo, este proceso puede progresar aún en su ausencia y terminar favorablemente aunque ellos existan.

CAPITULO XVIII

IRRITACION CRONICA (INFLAMACION)

El estudio realizado durante estos últimos años sobre las formas crónicas de la irritación (inflamación), no nos ha ofrecido ninguna dificultad, debido a que el material previamente obtenido nos ha provisto ya de los prerrequisitos para su estudio.

He tenido la ocasión de observar más de una vez el desarrollo rítmico o periódico de uno de los procesos distróficos producidos en nuestros animales. Alteraciones patológicas que habían desaparecido temporariamente, reaparecían y habitualmente en los mismos lugares afectados al comienzo. También estudiamos la forma de *provocar las recaídas fácilmente*. Por consiguiente, debe de haberse establecido en el organismo alguna especie de punto que *retiene algún rastro de la pasada injuria*. La recuperación temporaria no es una prueba de la liquidación temporaria del proceso. *Si la causa, no sólo de las alteraciones primarias, sino también de las recaídas y de la provocación de las recaídas del proceso, yace en agentes de naturaleza nerviosa, en tanto que las alteraciones propiamente dichas son meros reflejos periféricos de procesos que se desarrollan en el sistema nervioso, la conclusión surge por sí misma*. De este modo pueden ser estimados el valor real del contenido del concepto de sensibilización y también de la extraña noción de "infección latente".

Para que los tejidos que en la periferia están en un estado de continua irritación, en un estado de "disposición", pasen a un estado evidentemente patológico, es sin duda necesario que el agente irritante sea claramente externo, o que sea posible demostrar entre los elementos injuriados y que sea pasible de extracción. Respecto

a este agente extraño no se deben reclamar pruebas "oculares" de su existencia. *Desde un punto de vista formal, puede fácilmente permanecer invisible, lo que no impide que sea realmente externo con respecto a los tejidos.*

Los microbios que se descubrieron en las úlceras crónicas atónicas en nuestros animales eran secundarios y saprófitos accidentales. Su presencia no intensificaba el proceso ni su exterminación los curaba; sin embargo, *estas úlceras no son sino focos de inflamación crónica.* Es fácil convencerse de esto realizando los análisis morfológicos necesarios.

De aquí que *la perturbación local de las influencias nerviosas sea suficiente, ya para originar, ya para mantener focos de inflamación crónica;* sin embargo, se conoce un gran número de ejemplos en patología en que tales focos tienen particularidades que le confieren lo que habitualmente se llama un carácter específico. En esos focos se puede encontrar siempre, y no accidentalmente, microorganismos a los cuales, por eso, es difícil negarles el papel de agentes responsables. Debemos mencionar aquí, en primer lugar, a la bacteridia tuberculosa y a la espiroqueta pálida de la sífilis.

Experimentando en animales con estos dos agentes, se obtienen como es sabido, las alteraciones típicas correspondientes al agente usado.

Respecto de la tuberculosis, se debe tener en cuenta otra circunstancia importante. Actualmente existen métodos para infectar con tuberculosis tejidos cultivados in vitro (Timofeyevsky, Maksimov y otros). Esta enfermedad se desarrolla en los cultivos formando tubérculos, que por supuesto aparecen en tejidos carentes de toda influencia nerviosa. Esto deja la impresión de que no sólo la tuberculosis misma, sino toda otra forma de reacción a ella son procesos independientes que no tienen ninguna clase de relación con las funciones del sistema nervioso.

Sin embargo, cuando volvemos nuestra atención hacia los procesos tuberculosos espontáneos, observamos con bastante extrañeza algo muy diferente.

Desde un principio, la clínica le ha dado una gran importancia a la intervención del sistema nervioso en este proceso. Desde la época de Spiess, los laringólogos han empleado frecuentemente y con éxito, diversas formas de anestesia local, así como de neuro-

tomías, sobre el nervio laríngeo superior, para el tratamiento de las úlceras tuberculosas de la laringe (Verkhovsky).

A. G. Molotkov tiene actualmente una gran cantidad de casos de úlceras tuberculosas de la lengua, tratadas por medio de la neurotomía del nervio glosofaríngeo. En mi opinión, cabe señalar un caso interesante y especialmente claro, en un paciente que presentaba una úlcera extensa y sucia en la lengua, la que rápidamente curó y se cubrió de epitelio, en tanto se veían por transparencia a través de una capa fina de epitelio nuevo, tubérculos aislados que se hallaban en el tejido profundo. *Por alguna razón, los tubérculos dejaron de producir reacciones sobreagregadas en los tejidos vecinos.* La biopsia realizada en esas porciones, demostraron en ellas la presencia de elementos celulares típicos y de microbios, que sólo desaparecieron posteriormente de manera gradual. Podemos deducir, pues, *que primero termina la inflamación y sólo después de esto, se produce la desaparición de las "causas" que la han producido.* Esto tendría que ser material que sirviera para reflexionar, a las personas que creen que la reacción inflamatoria de los tejidos es independiente de las influencias nerviosas.

No obstante, hay un hecho que no resulta enteramente comprensible. Sabemos por las experiencias de laboratorio, que es posible infectar casi todos los órganos por medio de la inyección directa del virus de la tuberculosis. Sin embargo, en la infección espontánea, o en la tuberculosis que se produce por vía sanguínea, los órganos del animal resultan afectados de un modo selectivo y siguiendo un orden definido. No se puede dejar de pensar aquí, que al inyectar el virus en un órgano, además de la introducción de un agente irritante especial, *se ha infligido también un traumatismo ordinario.* En los casos en los que el virus penetra en esos mismos tejidos, a través de la sangre, este factor adicional no existe, o es considerablemente menor.

De aquí que el simple encuentro con el virus no es suficiente. Es necesario también que esté disminuída la así llamada "resistencia" del órgano dado. En consecuencia, el lugar en que se instalará el foco de infección, está preparado previa o simultáneamente, pero de todos modos, *por la acción de algún otro agente.* Era natural que buscásemos aquí la participación, precisamente, de aquellos procesos que habían sido estudiados por nosotros, con el nombre de neurodistrofia.

Voy a examinar ahora, para exponerlos, los datos obtenidos en este sentido (observados experimentalmente por A. V. Ponomarev [1]).

Se usaron conejos, como animales de experimentación. Se los infectó en el lóbulo inferior del pulmón derecho, por medio del cultivo de Vallée, pero de virulencia disminuída. A continuación de esto, se cortó uno de los nervios "vagos", en cada animal; en unos se cortó el derecho y en otros el izquierdo. Se usaron como testigos conejos sanos infectados en las mismas condiciones. Después de 4 a 5 semanas se mataron los conejos y se les hizo la autopsia.

Los resultados demostraron que el desarrollo de la tuberculosis aparecía en todos los casos en el pulmón derecho (que era el lugar donde se había producido la infección), así como en la pleura derecha, en tanto que en el pulmón izquierdo se encontró muy raramente: *mucho más raramente y con un desarrollo más débil que en los testigos*. Por consiguiente, la separación o corte del nervio "vago" en el cuello del conejo, impedía el desarrollo de la tuberculosis en el pulmón izquierdo, a pesar de que el pulmón derecho y su pleura contenían un gran foco de tuberculosis. La alteración en el estado de inervación de un órgano, que existe en par en el organismo, encuentra su expresión también en el otro. Ambos pulmones se hacen más resistentes a la tuberculosis hematógena, al cortar el nervio, sea éste el derecho o el izquierdo.

A continuación se realizaron experimentos, empleando la técnica descrita en el capítulo anterior (experimentos de I. A. Pigalev y G. S. Epstein [2]). El objeto de estos experimentos fué rastrear el desarrollo de la tuberculosis después de infectar varios puntos del tracto gastrointestinal.

Para realizar la infección usamos los cultivos más débiles, por ejemplo, la BCG. Los conejos recibieron todos, inyecciones de la misma cantidad y en el mismo número de lugares, tanto en la pared del estómago como en el intestino grueso, lejos del recto. Al mes, se los mató e hizo la autopsia.

En todos los casos, sin excepción, *los cambios en la pared gástrica fueron mucho más pronunciados que en la pared del intestino*

1. A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 29, Nº 4, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 70, Nos. 3, 4, 1930.

2. I. A. Pigalev y G. S. Epstein. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 29, Nº 4, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 70, Nos. 3, 4, 1930.

grueso. En el estómago se produjo siempre la infiltración y el edema a alguna distancia, alrededor de cada punto de inoculación. El infiltrado alcanzaba el tamaño de un guisante o de una avellana. A veces observamos ulceraciones en la mucosa gástrica, por arriba del infiltrado. En el intestino grueso, sin embargo, fué siempre difícil hallar siquiera los lugares inoculados, *algunas veces, esto fué simplemente imposible.*

Debemos mencionar que las investigaciones microscópicas de las piezas tomadas de los infiltrados inflamatorios de la pared del estómago e intestino grueso, no presentaban folículos tuberculosos típicos. Con este virus, no se consiguió reacción tuberculosa de los tejidos, quedando los resultados limitados a los simples fenómenos de inflamación crónica.

En otra serie de experimentos realizamos la infección de los conejos con cultivos de BCG, pero habiendo algunas variantes; por ejemplo, el virus se inyectaba en las paredes del estómago y de los intestinos delgado y grueso, pero no en los mismos animales, sino en animales diferentes. La cantidad de virus usada y el número de lugares inyectados fué siempre el mismo. En estos casos se encontró que las alteraciones inflamatorias de la pared del intestino grueso y especialmente las del intestino delgado, eran aún menores que las de la primera serie de experimentos; *de 5 ó 6 inyecciones, hechas, era imposible encontrar las señales de más de 2 ó 3 en la autopsia,* las que aparecían habitualmente bajo la forma de pequeños restos cicatriciales en la superficie de la serosa.

En estos experimentos se notó, que al hacer la autopsia de los conejos que habían sido sacrificados 4 ó 5 semanas después de la infección, las paredes gástricas presentaban frecuentemente fenómenos inflamatorios (no tuberculosos) de carácter agudo. En cambio no observamos ninguna afección semejante en los pulmones de los conejos que habían sido infectados en la pared del intestino grueso. Por lo tanto, *la irritación de las paredes gástricas determina una receptividad especial hacia los procesos inflamatorios inespecíficos en otros órganos del mismo segmento, por ejemplo: sensibiliza el pulmón.*

En otra serie similar de experimentos usamos cultivos de Vallée, y obtuvimos el mismo resultado, aunque menos pronunciado, ya que los cultivos delgados producen afecciones que se extienden por

fuera de los límites del lugar de la inyección, no sólo en el estómago, sino también en el intestino grueso.

En otras investigaciones con cultivos de Vallée, se tomaban tres conejos del mismo peso en cada experimento. En uno de ellos se seccionaban ambos nervios vagos, y luego, pasadas dos semanas se sometía a los tres conejos a la laparotomía, inyectándoseles en las paredes gástricas iguales cantidades de cultivos virulentos de Vallée. Los sitios inyectados eran semejantes en número y ubicación en los tres animales. Unas 2 ó 3 semanas más tarde se tomaba uno de los dos conejos sin vagotomizar y se lo sometía a esta operación. En el momento de la operación se examinaba cuidadosamente las vísceras, anotando todas las particularidades de su estado; en ese momento ya era posible notar siempre, alteraciones severas y extensivas en las paredes del estómago, epiplón y duodeno. Después de 2 a 4 semanas más, se sacrificaba a los tres conejos y se les hacía la autopsia.

En las piezas anatómicas se vió que las alteraciones más graves del estómago, epiplón, hígado, peritoneo parietal, etc., aparecían siempre en el conejo normal. En él el epiplón aparecía sembrado de tubérculos separados y conglomerados; además estaba esclerosado y frecuentemente encogido en muñón. El estómago estaba afectado en grado semejante, siendo imposible determinar el lugar en que había sido hecha la inyección porque la pared se encontraba total e igualmente afectada. El peritoneo parietal, especialmente su porción diafragmática, presentaba una gran cantidad de tubérculos. El peritoneo visceral del intestino delgado y del grueso, así como sus mesenterios, estaban mucho menos afectados. (Lámina 34).

En los conejos en que habían sido seccionados ambos nervios vagos por debajo del diafragma *todo el proceso tomaba un curso diferente.*

En el epiplón se podían ver sólo tubérculos aislados; además no había esclerosis ni adherencias con las regiones vecinas. El sitio de la inyección era fácilmente encontrable, ya que por fuera de él, el estómago estaba apenas afectado. Los tubérculos aparecían sólo en lugares aislados. El peritoneo parietal se presentaba generalmente tan afectado como en los conejos del primer grupo; en cambio el peritoneo visceral, incluídos los mesenterios, estaban completamente limpios. (Lámina 35).

Es interesante hacer notar que los conejos que fueron sometidos a la vagotomía 2 ó 3 semanas después de la infección, el resul-

tado fué *el mismo que el que presentaron los que habían sido vagotomizados antes de la infección.* Aun aquellas alteraciones que se notaban antes de la operación de los vagos, no sólo no se intensificaron, sino que a menudo se debilitaban considerablemente. En algunos casos la vagotomía hecha después de la infección da mejores resultados que cuando se la hace antes. (Lámina 36).

Otra serie de experimentos realizados también con cultivos de Vallée, dieron datos interesantes. En efecto, todos los conejos que fueron infectados en la cavidad abdominal libre y especialmente en la pared gástrica, desarrollaron infecciones graves de los pulmones. Puede decirse que en el síndrome de la enfermedad, esta característica ocupa rápidamente el primer lugar. Los tubérculos invaden en tal forma el tejido en ambos pulmones que resulta casi imposible reconocerlo. Si se hace la vagotomía simultáneamente o poco después de la infección, y no infradiafragmática, sino en el cuello y de un solo lado, *el proceso resulta detenido en ambos pulmones.* El tejido pulmonar de estos animales, después de un período como el anterior, revela sólo algunos tubérculos aislados y a buena distancia uno de otro. Algunas veces hemos encontrado ambos pulmones libres de tubérculos, en tanto que los pulmones de los conejos testigos estaban completamente afectados.

En consecuencia, la tuberculosis de las paredes gástricas sensibiliza a los pulmones de los conejos, *siempre que las relaciones normales de su sistema nervioso se conserven.* Las alteraciones de este último producen, aunque sea temporariamente, aumento de la resistencia de los pulmones a la tuberculosis.

La sección de uno de los nervios vagos a la altura del cuello tiene el mismo efecto sobre ambos pulmones, por lo que *tal sección actúa no sólo por sí misma, sino también como estímulo que conduce a la creación de nuevas condiciones dentro del sistema nervioso.* Esto determina una alteración en las propiedades bioquímicas tanto de los tejidos que estaban en inmediata relación con el nervio seccionado, como con los que dependen de la otra mitad del segmento del sistema nervioso. De aquí que, se repita una vez más la regla (ya anotada previamente en muchas ocasiones) de que al estimar el efecto de un procedimiento particular aplicado al sistema nervioso, es necesario tener en cuenta no sólo la forma de este procedimiento, sino también el *acto de la interferencia misma,* que origina el grupo total de procesos.

Con el objeto de aclarar debidamente el orden de desarrollo de la infección tuberculosa en los órganos y demostrar que depende de los procesos que se desarrollan en el sistema nervioso, es necesario realizar la experimentación en una región en la que sea posible analizar las complejas relaciones mutuas que tienen lugar en el aparato nervioso, utilizando por lo menos los datos correspondientes a la historia de su desarrollo. Esta región la encontramos en el aparato urogenital.

El testículo, epidídimo y riñones están topográfica y funcionalmente relacionados, pero surgen de fuentes distintas. En la clínica humana, estos tres órganos se presentan a menudo afectados de tuberculosis, separada o conjuntamente; sin embargo, la relación entre estos procesos no ha sido aún establecida. A pesar de las numerosas búsquedas tanto del terreno experimental como de la clínica, el problema sigue insoluble, o bien las soluciones dadas son extremadamente contradictorias. Es fácil convencerse de esto, observando la literatura al respecto (Baumgarten, Kramer, Sawamura, S. P. Fedorov, Kholtsov, Küttner, Wildbolz, Israel, etcétera).

El problema se ha decidido casi exclusivamente *sobre la base de los datos aportados por el estudio de la morfología de los conductos de los distintos líquidos —sangre, linfa, orina y semen— y del mecanismo del movimiento de estos líquidos.* Se han adoptado presunciones arbitrarias observando el flujo y reflujo de estos líquidos, de cuya distribución se hizo depender la transmisión de los virus. Se buscó una explicación de la afección simétrica del segundo epidídimo, en el movimiento antiperistáltico de los conductos deferentes. El resultado fué, como antes, que el movimiento del microbio desde la región del foco primario a lo largo de los tubos, *fué obtenido por la sola causa de la expansión del proceso.* Ya es sabido sin embargo, que este último sólo rara vez pasa del epidídimo al testículo, a pesar de su estrecha relación; sin embargo, por el contrario, muy a menudo afecta al epidídimo opuesto, siendo que su relación está establecida por el conducto y sistema de tubos muy largos y serpenteantes.

Cuando planeábamos nuestros experimentos tuvimos en cuenta distintas observaciones a las que hicimos nuestro punto de partida.

Cuando se introduce virus tuberculoso en el conejo, tanto en

el tejido subcutáneo, sangre o peritoneo, la generalización del proceso por extensión a los otros órganos, es cosa segura. Ya se sabe desde hace mucho que el organismo se afecta uniformemente en esta forma. En los conejos, independientemente del lugar elegido para la primo infección, se encuentra que siempre y muy rápido *el órgano que más sufre es el pulmón, al que siguen en orden decreciente el epiplón, el bazo, y los ligamentos del hígado.* La tuberculosis generalizada de los órganos viscerales comienza mucho más tarde, aunque la infección comience en este sitio.

Los riñones se afectan todavía más tarde. La enfermedad se observa en ellos sólo en los casos muy prolongados en que los conejos viven de tres a cinco meses después de la infección, o bien, cuando se ha empleado un cultivo altamente virulento que haya determinado la rápida generalización del proceso. Sin embargo, si el conejo muere o es sacrificado de treinta a cincuenta días después de la infección, siempre es difícil encontrar los tubérculos en el riñón, a pesar de que, por este tiempo, otros órganos ya puedan estar afectados considerablemente. Esta circunstancia es de lo más peculiar en lo que se refiere a la distribución del virus tuberculoso desde el lugar de la infección, cuando ésta se ha realizado por vía sanguínea, sobre todo teniendo en cuenta de que es precisamente, a través del riñón, que la sangre se purifica de microbios e impurezas.

Partiendo de la concepción de que la formación de nuevos focos locales no ocurre accidentalmente sino que está predeterminada por ciertas perturbaciones de los tejidos que tienen lugar con anterioridad, *observamos en primer término al riñón, con el objeto de producir artificialmente tales alteraciones en el organismo, pero sin tocar directamente ni el órgano, ni su aparato nervioso autónomo.*

En nuestros experimentos nos guiamos por las siguientes consideraciones: El riñón de los mamíferos es embriológicamente el metanefro, que se desarrolla de una porción especial de la lámina que existe entre las secciones ventral y dorsal del mesodermo. La porción circunvecina de la misma lámina da origen al parénquima del testículo (y del ovario). Como ya se sabe, existe una estrecha relación en el sistema circulatorio de estos órganos, y es probable que, su sistema nervioso esté también íntimamente relacionado.

Si esto es así, podemos esperar que, *actuando sobre los elementos nerviosos del testículo, podamos involucrar al sistema nervioso de los riñones.*

I. A. Pigalev y G. S. Epstein [3] realizaron estos experimentos inyectando el virus en el parénquima del testículo de un conejo con la misma cantidad usada previamente para la inyección realizada en otros lugares. Posteriormente, después de cuatro a cinco semanas, es decir, un período en el cual los riñones no suelen estar infectados cuando se usan otros métodos, se sacrificaba al conejo.

En esta forma tuvimos la infección tuberculosa de ambos riñones *en el cien por ciento de nuestros experimentos.* Por supuesto que aquí, la transmisión linfática del virus está fuera de dudas; porque si no tendríamos que suponer, no simplemente un reflujo de la linfa a partir de los conectores linfáticos que tienen en común con el testículo, sino también un reflujo de linfa dentro del parénquima renal. Además, debe señalarse que en la infección unilateral de los testículos, *siempre obtuvimos la afección bilateral de los riñones.*

Sin embargo, con el objeto de hacer absolutamente irreprochable este experimento desde el punto de vista técnico, realizamos otra variante.

Aquí argüíamos que el testículo desde el punto de vista de su origen y composición es un órgano complejo. Sus dos partes constituyentes —los elementos glandulares y los conductos— son completamente distintos en la ontogenia y en la filogenia. Se desarrollan a partir de diferentes orígenes y en distintas regiones del organismo, para unirse secundariamente. El sistema circulatorio es independiente en cada una de estas partes. *El mismo punto de vista debemos adoptar con respecto a su sistema nervioso.* En este caso la infección producida a través del epidídimo no debiera determinar la tuberculosis del riñón.

Esto fué precisamente confirmado por la experimentación. La tuberculosis de los riñones después de la introducción del virus en el epidídimo se observó sólo cuando, en el momento de la infección o después de ella, penetraba el virus tuberculoso en el parénquima del testículo. En tales casos siempre tuvimos,

[3] I. A. Pigalev y G. S. Epstein. *Arkh. Biol. Nauk,* Vol. 32, Nº 2, 1932.

no sólo un foco aislado en el epidídimo, sino también una infección adyacente del epidídimo y del testículo. Si la infección era realizada prolijamente, y el foco primario se localizaba en el epidídimo, el riñón permanecía sano.

Estos mismos experimentos fueron realizados por otros de mis colaboradores, el Dr. Feigel, en conejas, en las que usó cultivos estafilocóccicos de baja virulencia, en vez de virus tuberculoso. *La operación se realizó sobre el ovario.*

En estos casos, casi sin excepción, *la infección unilateral del ovario determinó el desarrollo de múltiples focos purulentos en el parénquima de ambos riñones (carbunclo de los riñones).* La diferencia entre estos experimentos y los anteriores, consiste en el rápido desarrollo del proceso (3 a 5 días).

Los experimentos de A. T. Dolinsky y D. S. Chetvertak, agregaron una solución final a la naturaleza de este fenómeno.

Después de confirmar los resultados obtenidos por Feigel con conejas, procedieron a modificar el experimento, para lo que inyectaban una o dos gotas de una solución al 2% de formalina en el parénquima de uno de los ovarios de la coneja. Tres semanas más tarde se inyectaba por vía endovenosa 0,1 c.c. de una suspensión de estafilococos de escaso poder patógeno. Un mes más tarde se sacrificaban los animales y se les hacía la autopsia.

En el ovario, en el lugar inyectado con formalina, se encontraba una fina banda de tejido conjuntivo y a veces un pequeño quiste con líquido transparente. No se observaban alteraciones en los otros órganos y cavidades del organismo, *con la excepción de los riñones, donde había tenido lugar la formación de múltiples focos purulentos que penetraban en el parénquima del órgano, principalmente en su región cortical.*

Este experimento combinado con los descritos más arriba, no dejan duda de que en las afecciones asociadas de las distintas partes del sistema urogenital, la relación de estas partes no puede tener lugar de ningún modo a través de ninguno de sus sistemas tubulares. La selectividad que se observa en la afección de algunos órganos, se encuentra en los procesos de naturaleza nerviosa. Si lo que se llama sensibilización fuera el simple resultado de influencias que afectan directamente a los tejidos, sin influencia del sistema nervioso, el ovario hubiera sido el primero o tal vez el único órgano implicado en el proceso patológico. Pero ya hemos

visto que las alteraciones que presentaban eran claramente distintas de las alteraciones que se producían en el riñón.

Si la irritación del ovario determina una alteración en el sistema nervioso del riñón, el sistema nervioso del ovario no puede permanecer indemne. No obstante, el riñón no estaba afectado por los estafilococos. De esto se sigue que, el proceso producido por *la irritación inmediata de un punto especial del sistema nervioso deviene la causa de alteraciones de carácter bioquímico de los distintos tejidos, en distintas partes del organismo.*

Otro experimento, resultado de la casualidad, se puede agregar a los experimentos anteriores, como demostración de la relación entre el punto de irritación primaria y el orden de desarrollo de los procesos distróficos en la red nerviosa. Cuando se hacen gran número de infecciones intraperitoneales en los conejos, es natural que haya alguna falla de técnica en algunos casos. Esto nos ocurrió unas pocas veces, en las que al hacer la inyección, y debido a una aguja algo roma, la pared del abdomen resultaba empujada pero sin llegar a penetrar en la cavidad abdominal, por lo que al inyectar la sustancia, *ésta permanecía en el tejido subperitoneal.*

Allí pudimos observar el desarrollo gradual de un foco aislado de tuberculosis. Después de cierto tiempo y cuando se sacrificaba al conejo se podía comprobar en la autopsia que, además de una leve tuberculosis de los pulmones, se había desarrollado *una afección aislada de la serosa y ligamentos de ambos testículos.* El proceso estaba netamente demarcado en el borde del ligamento testicular, como si existiera allí una barrera invisible entre dicho ligamento y el peritoneo parietal hacia el que no podía pasar. Otros órganos de la cavidad abdominal, sin excluir el epiplón, permanecían indemnes. Observamos tres casos semejantes, lo que nos indujo a reproducir el fenómeno intencionadamente, trabajo del que se encargó L. N. Fedorov.

Se infectó una serie de conejos con virus tuberculoso en el espesor de la pared abdominal a lo largo de la línea media en el punto medio entre el pubis y el apéndice xifoides. Se usaron cultivos de Vallée de virulencia atenuada, detalle que es indispensable en todos los experimentos que tengan por objeto estudiar las consecuencias en el desarrollo del proceso, ya que el uso de cultivos virulentos determina el desarrollo rápido de la enferme-

dad, lo que hace mucho más difícil rastrear las consecuencias buscadas.

La inyección de virus se realiza de tal modo que se provoque la infiltración de una parte de la pared, lo más próxima al tejido subperitoneal que sea posible.

Rápidamente comienza a aparecer un infiltrado en el punto de la inyección. Después de uno a uno y medio mes se sacrifican los conejos y se les hace la autopsia. Estando los animales aún en vida ya era posible, mediante la palpación, diagnosticar la afección tuberculosa de los testículos, lo que resultó confirmado en la autopsia. En todos los casos en que el infiltrado ocupaba todo el espesor de la pared abdominal y no sólo el tejido conjuntivo subcutáneo, *la serosa de los testículos y sus membranas se encontraban totalmente afectadas.* Durante un largo tiempo el proceso se mantiene aislado, apareciendo claramente interrumpido en el borde de los ligamentos testiculares. Además, se presentan tubérculos muy abundantes y desparramados *en el peritoneo parietal de la superficie interna del escroto, es decir, en la túnica propia.* Aquí también la afección *aparece repentina y claramente interrumpida en el borde del anillo inguinal interno,* las partes restantes del peritoneo parietal, aun las que están en la inmediata vecindad al anillo, permanecen absolutamente indemnes. En el epiplón, o no hay tubérculos, o son muy escasos; en todo caso está mucho menos afectado que el escroto, los testículos o sus ligamentos. Tuvimos casos en los cuales la afección de la serosa y de los ligamentos de ambos testículos habían llegado muy lejos, y *sin embargo no era posible determinar la presencia de tubérculos ni en el pulmón.*

Algunos puntos merecen atención especial. En los experimentos descritos previamente, la tuberculosis del testículo determinada por la inyección directa de virus en él, fué siempre acompañada de afección renal bilateral. En el caso presente sin embargo, cuando los testículos resultaron afectados por la tuberculosis secundariamente, los riñones no presentaban alteración. En consecuencia, los procesos son fundamentalmente distintos en ambos casos, a pesar de que ambos se manifestaran de una y misma manera, es decir, por el tubérculo tuberculoso.

Todos estos experimentos confirman una vez más que la forma de desarrollo de los procesos distróficos, *por lo menos en los pri-*

meros estadios, está relacionada grandemente con el lugar en que tuvo origen el proceso.

Debemos agregar al material dado, algunos experimentos que demuestran el distinto grado de la afección que presentan los tejidos y órganos separados en los que se desarrolla la enfermedad simultáneamente. Debemos incluir aquí dos series de experimentos realizados, una por I. A. Pigalev [4], y la otra por V. S. Galkin [5]. El primero de estos autores estudió la variación de las alteraciones en los órganos de la cavidad abdominal frente a la infección tuberculosa intraperitoneal; en tanto que el segundo trazó un cuadro de la distribución de la tinta china, inyectada también por vía intraperitoneal.

Para estos experimentos se usaron gatos y conejos, incluyendo perros en el caso especial de la tinta china. Después de un determinado período de tiempo, se sacrificaba a los animales comprobándose en la autopsia que las lesiones presentadas en estos dos tipos de experimentos tan esencialmente distintos, eran muy semejantes, al punto que *se podía sustituir uno por el otro, poniendo simplemente la palabra tinta en lugar de tubérculo y viceversa.*

La afección tuberculosa más intensa radicaba en la región del intestino grueso y del epiplón menor, en la serosa del estómago, y en el recto y su mesenterio. Además, siempre estaban afectados el testículo y el ovario y sus correspondientes ligamentos. Los ligamentos testiculares y el ligamento ancho del útero se encontraban siempre tachonados de gruesos tubérculos. El proceso aparecía claramente demarcado en los límites de estas estructuras. El intestino delgado y sus mesenterios aparecían casi libres de tubérculos, en tanto que la serosa del intestino grueso se hallaba intensamente invadida por aquéllos, aumentando a medida que se acercaban al recto.

Al enumerar los órganos en los cuales se acumula la tinta introducida en la cavidad abdominal se deben mencionar, *el epiplón mayor y menor, mesenterios del duodeno y del recto y también los ligamentos de los ovarios y del testículo.* El mesenterio del intestino delgado y de gran parte del intestino grueso, permanecen absolutamente libres de tinta.

[4] I. A. Pigalev. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 31, Nº 6, 1931; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 80, Nos. 3, 4, 1932.

[5] V. S. Galkin. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 94, Nos. 1, 2, 1934.

Es evidente que la distribución de estas sustancias tan diversas en los órganos de la cavidad abdominal, no puede ser relacionada sólo *con la existencia de propiedades especiales debidas a las sustancias propiamente dichas.* Además, es absolutamente evidente que tratamos aquí con *los mismos lugares que ya hemos mencionado más de una vez al describir las alteraciones distróficas que se producen a lo largo del canal gastrointestinal.*

Todavía queda la cuestión de las propiedades inherentes a los propios órganos. Estas propiedades son variadas, pero su variabilidad está relacionada con las influencias de naturaleza nerviosa. El virus, cuando se extiende desde el foco primario, no radica en un órgano o en otro sólo por accidente. Actualmente está bien establecido que la presencia de bacilos en la sangre de los organismos afectados es un fenómeno constante, tanto en condiciones de infección artificial de los animales, como en la tuberculosis espontánea del hombre. La presencia de estreptococos, estafilococos y de bacilos tuberculosos en la sangre de personas sanas, tampoco es rara. Sin embargo, esto no determina necesariamente la formación de focos inflamatorios. En la gran mayoría de los casos *el organismo se libera fácilmente de las impurezas bacterianas.*

Cuando infectamos un animal artificialmente, no sólo introducimos una cantidad de microbios vivos, *sino que infligimos un trauma.* Junto con los elementos de los tejidos de los distintos órganos, superficie de la serosa, tejido celular, capa interna de los vasos, etc., los elementos nerviosos que llegan a estos tejidos sufren también una irritación, es decir, *que se da un impulso al desarrollo de neurodistrofias.* En esta forma no sólo el microbio empleado para la irritación, sino también otros, por ejemplo, aquéllos que hasta ese momento circulaban inocuamente por la sangre, pueden adquirir un carácter "patógeno" local o general. Así, en los experimentos mencionados de A. G. Dolinsky y D. S. Chetvertak, los estafilococos demostraron ser patógenos *sólo para los riñones,* aunque en otras condiciones éstos hubieran sido los últimos en sufrir la agresión.

Observando el desarrollo de las úlceras tróficas simétricas en los perros, después del trauma químico unilateral del nervio ciático, observamos lo siguiente: *el proceso sólo rara vez comienza directamente en la piel.* Al comienzo, aparece por lo común, una hinchazón edematosa, que rápidamente se reblandece. Si en vez de espe-

rar la ruptura espontánea del foco, practicamos una sección de su superficie adelgazada, se encontrarán los tejidos en estado de desintegración. Aunque el foco no contiene pus, sin embargo, casi nunca es estéril. *No obstante, la apertura y limpieza del foco no determina la curación.* Tampoco aparecerá aquí un progreso de la lesión. Cuando llega a cierto tamaño se estaciona, aunque no haya microbios como antes.

En qué medida la presencia de microbios en estos focos de inflamación crónica es un hecho accidental, lo demuestran los experimentos del Dr. Kashkin de la clínica de A. G. Molotkov. Estudiando la microflora de los focos ulcerosos crónicos antes y después de la neurotomía, estableció el autor que la sección de los nervios correspondientes, por sí misma, *determina un cambio radical de aquella flora.*

Las formas que existían antes de la operación desaparecen y son reemplazadas por otras nuevas, las que por un tiempo son tan constantes como las anteriores. Así, de ser un participante activo o aun un agente productor, el microbio pasa a una posición subordinada.

Todo esto, sin embargo, no se debe tomar en el sentido de que los microbios no tienen ningún papel como iniciadores de la inflamación, o que no sean capaces de mantenerla.

Para que el microbio sea realmente tanto el productor como el sostén de la inflamación, deben llenarse simultáneamente ciertas condiciones. Ante todo, *debe ser un agente irritante,* y para la inflamación crónica debe ser además un agente irritante débil, por lo menos en lo que concierne a las células nerviosas. Si la irritación que produce es intensa, determinará una reacción violenta que podrá terminar rápidamente con el microbio o bien, y con la misma rapidez, con la vida del organismo.

Con irritaciones débiles, el proceso puede comenzar en forma imperceptible. Ya hemos visto más arriba que un agente irritante externo débil de esta especie es capaz de demostrarse mucho más peligroso, *como resultado final.* Las funciones del agente irritante son transferidas imperceptiblemente a la célula nerviosa, la que se transforma en fuente de nueva irritación que se desarrolla progresivamente dentro de la red del sistema nervioso. En este punto, no sólo el mantenimiento de la inflamación, sino también su tran-

sición hacia una forma crónica y la creación de nuevos focos locales *se realiza por otros mecanismos.*

Para que el microbio pueda retener posteriormente tan sólo el mero papel de *un indicador* que confiera caracteres especiales a la inflamación, debe encontrar las condiciones necesarias para su existencia en los tejidos alterados. Los nuevos focos locales que han aparecido en la periferia como resultado de la neurodistrofia, pueden en tal caso ser invadidos por el microbio que inició todo el proceso, sólo si las condiciones fisicoquímicas del medio ambiente son convenientes, *precisamente para este microbio* y no para otro. Si las cosas no son así, la enfermedad *que comenzó bajo la acción de un agente irritante continuará bajo la actividad de otro,* tal vez de la de uno completamente indiferente; mientras tanto el médico razonando lógicamente, atribuirá a este otro agente tanto la iniciación del proceso como la responsabilidad de todo lo que ocurra en el curso posterior de la enfermedad.

Sólo tenemos la oportunidad de cambiar el estado de inervación de un órgano que era hasta ese momento una "presa" fácil para el virus, por ejemplo seccionando los nervios vagos del estómago de un conejo para determinar el cambio de los procesos tuberculosos. El carácter temporario de estos cambios hacen el asunto todavía más evidente; sabemos por supuesto que, *precisamente, el sistema nervioso no puede ser alterado en forma definitiva y de una vez por todas.* Nuestra operación estimula una serie de procesos que se desarrollan progresivamente y que no terminan en forma rápida. *En los focos secundarios* la suerte del virus, y con él los rasgos característicos de todo el proceso, está relacionada con el estado de los tejidos existente antes de la aparición del microbio, que dan a este último la posibilidad de exhibir su actividad aparente o real. Pero el estado de los tejidos, tanto en lo que se refiere a su medio ambiente como en lo que se refiere a la energía de sus elementos vivos, depende de influencias móviles de naturaleza nerviosa; o sea que el factor nervioso en el proceso es decisivo desde el comienzo hasta el final.

Cuando se estudia la tuberculosis en experimentos de laboratorio, tanto el impulso del desarrollo del proceso como la infección de los focos secundarios se originan en una misma fuente. *En la clínica* el impulso puede ser paludismo, gripe, procesos de tipo reumático como el eritema nudoso, factores físicos, etc. La forma-

ción de focos secundarios no se relaciona aquí con la infección de la cual la enfermedad toma el nombre.

Esto hace posible entender la divergencia en el curso y comienzo de la tuberculosis espontánea y de laboratorio. *Sin embargo, en muchos conejos en los que usamos la misma forma de infección, el cuadro resultante de la enfermedad fué muy parecido.* Las diferencias a partir de las formas generales son raras y principalmente cuantitativas. *Aunque la clínica humana y animal no está familiarizada con ninguna otra enfermedad que se pueda comparar con la tuberculosis por su variabilidad en las formas, curso y comienzo.*

Deseo destacar que el análisis que hemos presentado aspira a enfocar la cuestión desde el punto de vista de la patología general. La tuberculosis no ha sido tomada por sí misma, sino solamente porque incluye los rasgos más típicos de la inflamación crónica en general. Un ejemplo semejante lo tenemos en la sífilis. En esta enfermedad, de acuerdo con el punto de vista generalmente aceptado, la espiroqueta es la causa del proceso desde el comienzo hasta el fin. Resolviendo la cuestión en una forma tan simple, parecería que no existen puntos dudosos para aclarar. Y, sin embargo, la misma necesidad de tener que recurrir a la espiroqueta a cada momento, hace que la interpretación corriente de la patogenia de la sífilis sea un ejercicio puramente verbal, que intenta escapar frente a una masa de contradicciones.

No daré ningún detalle de la patogenia de la sífilis ni de la inmunidad en esta enfermedad, pues ambas son muy conocidas para todo el mundo, o —más correctamente—, para nadie. El problema es aquí mucho más oscuro que en la tuberculosis, pues apenas si hay otros procesos en los cuales sea tan inevitable recurrir a las superestructuras verbales construídas sobre datos experimentales. No se puede evitar llegar a la conclusión de que existe algún error en los fundamentos mismos de la teoría, *no de la sífilis, sino de la inflamación en general,* que hace imposible ordenar los factores en una sucesión lógica.

Los éxitos obtenidos en la profilaxis y tratamiento clínico de la rabia, tétanos, ántrax y especialmente de la difteria, dan lugar a un empeño natural por aumentar el número de procesos que se relacionan con ellos. Estos esfuerzos no dieron los frutos que se anticipaban; sin embargo, los éxitos anteriores impiden que se sacudan las tesis básicas. Las alteraciones en los órganos durante los

procesos infecciosos se ven todavía como el resultado del contacto de dichos órganos con el agente irritante específico y también como prueba de la lucha mutua entre esos dos factores. Ya hemos visto repetidamente que tal concepción puede estar justificada. *La fuerza de uno de los factores —el microbio— es considerablemente menor que lo que se piensa habitualmente; por otra parte, el otro factor —el organismo injuriado— es capaz de infligir un daño a sus propios tejidos y órganos, mucho más grande que el producido por el microbio.*

El hecho más extraño en la patogenia de la sífilis es la ausencia "real" de inmunidad, aunque poseamos una serie de datos que revelan que la espiroqueta es un verdadero antígeno y que la inmunidad "teórica" ha sido demostrada in vitro e in vivo, mediante una serie de reacciones específicas.

Después de cierto tiempo de la infección, las inoculaciones hechas al conejo no van acompañadas de esclerosis, lo que significa que la espiroqueta ha dejado de ser el irritante específico que era antes y que en cierta medida se ha vuelto inocuo ("inmunidad infecciosa"). *¿No es sorprendente que el conejo después de desarrollar inmunidad y de convertir en inocua a la espiroqueta, pueda sin embargo, perecer a consecuencias de una destrucción "sifilítica" grave de sus tejidos, con desarrollo de una masa de focos locales que exactamente antes parecía incapaz de formar?* ¿Se puede quedar satisfecho con una explicación basada en la inmunidad hacia el chancro (*Schankerimmunität*) o de inmunidad especial para la piel solamente, explicación que *intenta legitimar el hecho sólo mediante una pura formulación verbal?*

También es notable el hecho de que con el continuo desarrollo de la sífilis en el organismo humano, los síntomas locales se hacen cada vez más graves (roseola, pápulas, pústulas, gomas), mientras la cantidad del agente inmediatamente irritante disminuye continuamente en las áreas infectadas; así por ejemplo: en los gomas, las espiroquetas se encuentran sólo rara vez.

La sífilis experimental de los conejos, en su cuadro general, es muy semejante a la del ser humano. Después de la inyección, *hay un prolongado período de incubación seguido de esclerosis y remitencia subsiguiente de la enfermedad.*

Los experimentos de Kolle, demuestran que las inoculaciones repetidas en los conejos durante los primeros 90 días siguientes a

la infección, también determinan la aparición de chancros. Si son producidos por diferentes cepas el período se prolonga a 120 días. Después de esto la "piel" a menudo pierde repentinamente su "sensibilidad" al virus, aunque durante todo el tiempo precedente su sensibilidad, por alguna razón iba en permanente aumento, a juzgar por el hecho de que el período de incubación de cada infección subsiguiente decrece progresivamente. *Para estos dos fenómenos no tenemos sino los conceptos verbalistas de anergia y alergia, en los cuales nos tenemos que refugiar en cada período de alteraciones de los fenómenos sifilíticos.*

Con respecto a la sífilis experimental en el conejo, debemos recordar otro hecho. Un cierto porcentaje de los animales inoculados no desarrollan ni esclerosis ni ningún otro sistema sifilítico, lo que desde luego, no significa que el animal no está infectado. Esto es sólo el *cuadro* de la enfermedad que faltaba; al mismo tiempo se puede encontrar la espiroqueta en los tejidos, y los ganglios linfáticos proveen excelente material para infectar a otros animales. A estos conejos se los llama "inútiles", y Kolle dió un método para producirlos a voluntad. Con este propósito introducía compuestos solubles de bismuto (creando un depósito de bismuto) en los tejidos de los animales. La infección de esos conejos no se acompaña de esclerosis ni de los consiguientes síntomas de sífilis, aunque es muy fácil descubrir la espiroqueta en los tejidos. Kolle llamó a este estado, infección asintomática *(symptomlose Infektion)*. Un fenómeno similar fué notado por Nicolle y Lebailly, en cobayos infectados con virus de tifus exantemático, al que llamaron *"infección inaparente"*.

Lo que se ha dicho no agota, sin duda, todas las perplejidades que se encuentran en el estudio de la patogenia de la sífilis, pero no creo necesario dar una completa enumeración de ellas. *No forma parte de nuestro trabajo estudiar este proceso como una forma patológica específica.* Después de observar en el caso de la tuberculosis los rasgos fundamentales de los fenómenos generales relacionados con el factor nervioso en la inflamación crónica, la dirección de nuestras investigaciones se orientó automáticamente.

Ya desde nuestros primeros pasos en los trabajos experimentales con sífilis, el problema de los "inútiles" atrajo nuestra atención, y los datos obtenidos por Kolle a este respecto, adquirieron especial significado para nosotros. Nuestra posición al respecto tuvo en

cuenta que: para obtener el cuadro completo de la enfermedad en el conejo, *es necesario tener no sólo la infección, sino también un foco de irritación primaria en el sistema nervioso.* En consecuencia el problema experimental consistía en establecer *si en la sífilis, el sistema nervioso participa en la formación de los focos primarios y secundarios, y si es así, en qué medida.* La solución de este problema nos proveyó de una clave para muchos otros problemas.

I. A. Pigalev, fué él encargado de realizar los experimentos en los que se usaron conejos y como material infectante el virus de Truffi, obtenido en el servicio del profesor V. M. Aristovsky. Las observaciones relativas a la sífilis de los conejos nos ocuparon por más de cuatro años, durante los cuales creemos haber dilucidado completamente sus elementos básicos.

Lo primero que debemos mencionar es que después de la inoculación del escroto de conejos normales, obteníamos la aparición de esclerosis típica, en el 95 por ciento de los casos, aun antes de transcurridos los 35 días. En un 3 a 4 por ciento, el periodo de incubación fué más largo y en un 1 a 2 por ciento obtuvimos los "inútiles". La esclerosis aumenta progresivamente hasta que llega a ciertas dimensiones, luego de las cuales persiste un tiempo para desaparecer gradualmente. Luego se sucede una pausa, pasada la cual comienza un período caracterizado por los fenómenos secundarios que empiezan en los lugares típicos (párpados, labios, nariz, región anal).

Teniendo así una idea del curso de los procesos en los animales normales, pasamos a experimentar con distintas formas de injuria nerviosa, que al principio consistían en la sección de los nervios que se dirigen al escroto.

Nuestro objeto no era la denervación de los tejidos, sino la producción de un trauma nervioso que causara la correspondiente perturbación móvil del estado de inervación de una región dada. La mayoría de las veces seccionábamos el nervio pudendo en la región glútea y el génitocrural en la pared dorsal del dorso (método extrapleural). En algunos casos incluíamos también el nervio subcutáneo abdominal. En otros casos se seccionaban sólo los nervios de un lado y en otros los de ambos lados; se encontró, sin embargo, que esto no tenía ninguna importancia especial con respecto a las consecuencias observadas, ya que en ambas instancias el resultado era el mismo. Esto nos fortaleció en nuestra convicción

de que *lo importante no es tanto la sección de los nervios elegidos, como la producción de un trauma nervioso en una región determinada.*

La operación se realizaba por medio de una incisión en la región lumbar glútea superior, es decir, bien lejos de la región que se iba a infectar: la piel del escroto. Cada experimento se acompañaba de su correspondiente testigo y la infección se realizaba en ambos entre 5 y 15 días después de la operación, bajo las mismas condiciones y *siempre en el mismo lugar de la piel del escroto del testículo izquierdo.*

Como era de esperarse, en estas nuevas condiciones, rara vez obtuvimos la forma corriente de respuesta.

En primer lugar había un marcado cambio en el período de incubación. Ya se señaló más arriba que en el 95 por ciento de los casos se desarrolla esclerosis en los conejos normales, después de los 35 días de la infección; *el período latente nunca dura más de 40 días.* En las nuevas condiciones de experimentación el período de incubación fué considerablemente más largo, *alcanzando de 50 a 70 días y en algunos casos 90* (conejo Nº 61). Posteriormente el desarrollo de la esclerosis seguía frecuentemente una forma abortiva. En vez de presentar el infiltrado compacto netamente delimitado del tamaño de una nuez, que es habitual, aparecía una callosidad chata de la piel, del tamaño y forma de un lenteja o tal vez algo más grande. Tal esclerosis no podía resultar útil para la inoculación. Después de poco tiempo el infiltrado comenzaba a regresar y dentro de las 3 ó 4 semanas se desvanecía sin dejar rastros.

Pero el fenómeno más interesante fué la aparición en casi la mitad de los casos, de esclerosis del lado derecho (que no había sido infectado), *en un sitio simétricamente análogo al de la esclerosis del lado izquierdo.* Este fenómeno ocurre a veces después de la infección de conejos normales, pero sólo como rareza. En efecto, trabajando con conejos normales, lo obtuvimos sólo dos o tres veces en varios años.

La esclerosis del escroto en el lado controlateral era habitualmente de dimensiones considerablemente más grandes que la lesión primitiva. Aparecía generalmente después de períodos de 45, 70, 80 *y aun 150 días,* cuando la esclerosis primitiva en el lugar de la infección ya se había desvanecido. Es interesante hacer notar que

la formación de tal esclerosis, tan tardía, se notaba en algunos conejos en los que la esclerosis primaria había aparecido sólo al nonagésimo día.

Otro caso interesante fué el del conejo Nº 15, que fué infectado en la piel del escroto del lado izquierdo 5 días después de la sección bilateral de los nervios pudendos y génitocrurales. Al décimotercer día apareció un pequeño engrosamiento en el punto de la inyección, del tamaño aproximado de una lenteja que persistió sin cambio hasta el centésimo décimo día en que apareció en sitio simétrico del escroto derecho, un infiltrado plano ligeramente ulcerado. A continuación, la primera esclerosis comenzó a crecer rápidamente, llegando en poco tiempo al tamaño de poroto grande.

Entre otras observaciones, vale la pena destacar que después de infectar conejos que han sufrido la sección de los nervios correspondientes, la hinchazón en el lugar de la inoculación, prácticamente falta durante los primeros días; mientras que en los animales testigo dura mucho tiempo, a menudo hasta que comienza la esclerosis.

Vemos entonces que cuando se agrega un trauma nervioso a la forma habitual de infección sifilítica, en los conejos, el desarrollo del proceso adquiere una marcha muy distinta. Esto está abonado por una serie de signos, el más importante de los cuales es el desarrollo de afecciones simétricamente situadas, que tienen todos los caracteres de la reacción primaria, es decir, la esclerosis, pero que se desarrolla en lugares en donde no fué inyectada. Estas lesiones no son accidentales, porque prácticamente no ocurren en los animales testigo.

El tiempo que tarda en aparecer la esclerosis secundaria —70, 90, 150 días— es también una prueba de que estamos aquí frente a una combinación especial de situaciones que no ocurren habitualmente.

Frente a esto surge una pregunta: *¿No ocurría lo mismo en todos nuestros experimentos con las formas comunes de neurodistrofias?* En estos experimentos obteníamos, después del trauma químico o infeccioso del sistema nervioso una afección segmentaria de dicho sistema con la formación de focos patológicos simétricos en los tejidos. *Los focos secundarios reproducen, en el lado sano, el cuadro exacto de las alteraciones originales del lado traumatizado.*

El Dr. I. A. Pigalev, realizó una segunda serie de experiencias modificando el método experimental.

Ya se ha dado más arriba una descripción del cuadro general del desarrollo de la tuberculosis en los conejos, en los casos en que se producía un foco primario artificial en los tejidos de la pared abdominal anterior, próximo a la línea media. En el desarrollo de la enfermedad, *uno de los primeros lugares que se afectan es el escroto, en su túnica propia.* El proceso se interrumpe bruscamente a nivel del anillo inguinal sin cruzar sus límites.

En otros experimentos, mientras estudiábamos la acción de ciertos irritantes de la piel, tuvimos la oportunidad de convencernos también del carácter específico de las reacciones que presentaba el escroto del conejo en respuesta a la irritación (experimentos de N. A. Astapov e I. P. Bobkov [6], I. A. Pigalev y A. K. Pukhidsky [7]). Los resultados obtenidos los resumimos brevemente.

Como se sabe, el escroto de los conejos consiste en dos mitades separadas que se fusionan sólo en la raíz. Si se coloca una lazada de hilo de platino con levisita en la parte distal del escroto derecho o izquierdo, después de cierto tiempo la superficie de aquél se mortifica en toda su extensión. La mortificación puede extenderse también al otro lado, *pero no se extiende hasta la piel del vientre, si se protege ésta del inmediato contacto con el lugar afectado.* Lo mismo exactamente se observa si la levisita se aplica a la raíz del escroto cerca del anillo inguinal. En este caso la mortificación se extiende hacia abajo e implica a todo el escroto, *pero sin cruzar el límite del conducto inguinal hacia el abdomen, a pesar de estar ésta tan próxima topográficamente.* Finalmente si se aplica a la piel de la región inferior del abdomen, muy cerca del anillo inguinal, la misma cantidad de levisita, la mortificación avanza hacia arriba e invade un extensa zona de la pared del vientre, *mientras el escroto permanece indemne.* (Láminas 40 y 42).

Es muy fácil cambiar todo esto; todo lo que se requiere para ello es hacer una laparotomía 1 y ½ a 2 semanas antes del experimento, para llevar al testículo a la cavidad abdominal, separándolo del escroto (*reliquia del gubernaculum de Hunter*). Se separan los

6 N. A. Astapov e I. P. Bobkov. *Med. Sanit. Vopr. Protivokhim. Zaschit. (Medico-Hygienic Questions of Anti-Chemical Defence)*, Symposium, Nº 1, 1932.

7 I. A. Pigalev y A. K. Pukhidsky. *Ibid.*

fascículos con un instrumento romo para no causar hemorragia y se termina la operación. *Esto sólo es suficiente para cambiar las propiedades del escroto.*

Los experimentos con tuberculosis del escroto dan elementos para considerar que los rasgos característicos del desarrollo de los procesos inflamatorios en el escroto del conejo están relacionados con el sistema nervioso. En todo caso, la pérdida de estos rasgos característicos podrían ser también las consecuencias de alteraciones nerviosas. De aquí que pensáramos tomar la operación de separar la cabeza del epididimo del escroto como una clase especial de trauma nervioso. Esto nos dió la posibilidad de establecer una comparación con nuestros trabajos anteriores en que el curso de un proceso particular revelaba algunas divergencias después de un trauma nervioso. *Nuestros trabajos con la sífilis nos dieron estos resultados.*

Ahora queríamos repetirlos sustituyendo la sección de los nervios por la separación de la cabeza del epididimo del escroto. En todo lo demás, los experimentos siguieron las mismas líneas generales. Como de costumbre se tomaron testigos, y a los animales experimentados se los inyectaba de 5 a 10 días después de la operación, en un lugar fijo y determinado de la piel del escroto. En la mitad de los animales se había realizado la separación del testículo del escroto en un solo lado y en la otra mitad en ambos lados. Los resultados no fueron muy diferentes por lo que los describo conjuntamente en esta revisión general.

Se practicaba la laparotomía en la línea media del vientre, es decir, en una región suficientemente lejana del punto de la infección. El testículo del conejo, privado de sus conexiones con el escroto, no vuelve nuevamente hacia abajo sino que queda en la cavidad abdominal, aunque aquél no se encoge y el trayecto permanece abierto como antes.

Estos experimentos *repetían en todo, los resultados de los primeros;* nuevamente encontrábamos el período de incubación dos o tres veces más largo que en el normal. El período latente en vez de durar 25 ó 30 días, se prolongaba por 50, 70, 90 y aun más días; *ésto era la regla,* ya que ocurría en más de la mitad de los experimentos. De acuerdo con esto observábamos una forma abortiva de esclerosis que regresaba poco después de su aparición. Por último, no sólo observábamos frecuentemente aquí el desarrollo de esclerosis en sitios simétricos del escroto sano, sino que obteníamos casos

en que la *esclerosis aparecía directamente en el lugar simétricamente situado del lado derecho, en tanto que en el lado izquierdo, en el lugar de la infección real, no se veían signos de reacción específica.*

En este sentido es especialmente interesante el caso de un conejo en el que ambos testículos estaban desconectados. La esclerosis primaria (en realidad la secundaria, por supuesto) se desarrolló aquí, no en el lado izquierdo en el punto de inoculación, sino en su opuesto simétrico. Su aparición se notó recién al nonagésimo día, fué aumentando gradualmente de tamaño hasta alcanzar el tamaño de un guisante, para luego regresar y desaparecer hacia los 180 días. A los 210 días comenzó a desarrollarse una esclerosis espontánea en el mismo conejo, la que tomó una forma absolutamente típica *y nuevamente en la raíz del escroto.*

Debemos decir que tuvimos varios casos en los experimentos de esta serie, en los que *el proceso resultó acelerado en vez de retardado.* Así, por ejemplo, en el conejo Nº 37, se notó la esclerosis en el lugar de la inyección, ya en el decimoséptimo día, apareciendo la esclerosis simétrica en el lado opuesto a los 40 días.

Cualquiera que sea el criterio que se aplique a estos experimentos, es claro que se puede obtener el cuadro general de la esclerosis sifilítica en el conejo, *no sólo en el lugar en que se introduce el virus, sino también en el lugar simétrico del lado opuesto.* Esta esclerosis, como la primera, es muy rica en espiroquetas. Sería difícil explicar el mecanismo de cómo llegan allí y cuál es su destino posterior, así como cuál es su participación en el desarrollo y mantenimiento de las alteraciones de los tejidos, aplicando el concepto de la inoculación directa; de la lucha de dos agentes, o sea del micro y del macroorganismo; de la victoria temporaria del primero y luego la del segundo; o recurriendo a cualquiera de los otros puntos de vista que generalmente se mencionan en las más o menos ingeniosas teorías de la génesis de la sífilis.

Hemos obtenido esclerosis típicas en tejidos intactos, a los que poníamos en relación con el punto de irritación primaria, por medio del sistema nervioso. Esta esclerosis era sin duda secundaria, pero desde que aparecía dentro de un corto período de tiempo y además en el mismo segmento nervioso, *repetía en todos sus detalles el cuadro general que se encontraba, o que se debiera haber encontrado en el foco primario.*

Cómo aparecía allí la espiroqueta, cómo se mantenía y cómo se multiplicaba es otra cuestión. No hay dudas de que en los tejidos alterados se habían producido nuevas condiciones favorables para ella, aunque no fuera la espiroqueta el único microbio habitante en esa región. En efecto, confirmamos experimentalmente que en las esclerosis de los conejos era siempre posible descubrir no sólo la espiroqueta, sino también una flora común, a menudo muy abundante. Es interesante que estos microbios comunes también *se confinan a los límites de los tejidos esclerosados, sin producir ningún síntoma inflamatorio adicional en la vecindad, a pesar de que determinan una abundante supuración si se los inocula en cualquier otro punto del organismo del mismo animal.*

Cuando los médicos quieren determinar, no sólo la causa, sino también la marcha de los fenómenos patológicos, adoptan, por alguna causa, distintos métodos en el estudio de ambos aspectos. *La causa se toma como algo invariable, que se da una vez para siempre, en tanto que el curso o desarrollo de la enfermedad, por el contrario, es tenida como una consecuencia de reacciones.* Al tiempo se lo tiene en cuenta concretamente, sólo en la segunda parte del trabajo, pero no en la primera. Esto es un error. *La causa como las consecuencias cambian con el tiempo.*

El desarrollo de la reacción es una cadena de eslabones separados, relacionados en un orden definido. Cada uno de los eslabones tiene la misma causa que su antecesor. Es claro que, *a medida que el proceso se desarrolla, su impulso dirigente también cambia continuamente.*

Para establecer que una célula muscular es una célula mesodérmica, es necesario pasar en revista mentalmente todo el ciclo de transformaciones que ésta ha experimentado. El primer estadio y el último de su desarrollo, si se toman separadamente, no son comparables, *ya que fuera de su historia no tienen nada en común.* Encontramos exactamente el mismo estado de cosas cuando tratamos de comparar las causas de las reacciones iniciales y finales en cualquier otro proceso biológico complejo. *Las relaciones entre ambos pueden, en verdad, haberse perdido completamente.* No conociendo las vías ni los estadios de la transformación de la causa, nos encontramos, en el presente, imposibilitados para entender por qué, por ejemplo, el común enfriamiento puede en unos casos producir gripe, en otro neumonía, en un tercero nefritis, en un cuarto in-

flamación de las meninges cerebrales o tuberculosis de la rodilla y en un quinto nada absolutamente.

Los materiales que analizamos demuestran claramente no sólo el desarrollo de los procesos patológicos, *sino también la evolución de sus causas.*

El trauma químico o infeccioso de las estructuras nerviosas determinan neurodistrofias; esto a su vez da el impulso para el desarrollo de otra clase de alteraciones patológicas de los tejidos, *incluídas aquéllas de carácter inflamatorio.* La disposición que adoptarán en la periferia *la podemos decir con antelación* y sus límites *permanecen estables,* a menudo durante largos períodos.

Se considera que la causa básica de la inflamación es alguna "influencia externa" dañina. De nuestros casos surge claramente que la influencia dañina es tal, sólo para algunos lugares determinados del organismo, siendo impotente aún para lugares inmediatos, lo que sería inconcebible si la "influencia dañina" viniera realmente de afuera. Por consiguiente, hay otras causas implicadas que yacen encerradas en las alteraciones primarias de los propios tejidos en un punto determinado.

La alteración local del estado del sistema nervioso, es ante todo, un cambio local de su medio ambiente, una destrucción del estado normal físicoquímico de una región dada. Sin embargo, cuando esta destrucción ocurre —ya sea por un agente externo o por un proceso de orden interno— el carácter de la reacción que se presenta será una misma, porque entonces *los elementos dañados del propio organismo se tornan en agente extraño para él.* Por lo que el mismo sistema nervioso es capaz de ser el provocador de inflamaciones, de crear la "influencia dañina" que produce la inflamación.

Me parece que las observaciones mencionadas deciden categóricamente la cuestión de la participación del sistema nervioso, *no sólo en el curso, sino también en la génesis de los procesos inflamatorios, y esto lo podemos considerar así incluso en lo que concierne a los principios.*

Un foco infeccioso o tóxico, exactamente igual que un agente irritante de naturaleza física, produce alteraciones en el organismo, tanto locales como a distancia. Estas alteraciones pueden pasar sin dejar rastros, pero esto no siempre ocurre así. Cuando el sistema nervioso ha sido arrastrado en el proceso, la suerte de los focos periféricos y de generalización del proceso mismo cesan de depender

de las causas locales solamente. Aquí aparece una nueva causa cuya actuación hace que la razón primera se oscurezca fácilmente para perder luego su importancia.

Esto es especialmente claro en los procesos de origen infeccioso, donde el agente irritante inmediato puede aniquilar o ser neutralizado por una serie de reacciones específicas y no específicas. Ya hemos visto que si los microbios permanecen largamente (a veces por años) en los tejidos alterados, esto no es una prueba de que el organismo no pueda con ellos. Por el contrario, el microbio es neutralizado y ya no irrita más a los tejidos, *siendo ésta precisamente la causa de que su destrucción física resulte imposible.* Por otra parte tal destrucción es innecesaria *ya que el microbio ha cesado de ser la causa de la enfermedad, y su destrucción no termina con ésta.*

Si en nuestro análisis del complejo general de las condiciones de la inflamación, de horas o días de duración, nos viéramos compelidos a poner al sistema nervioso en el primer plano, su papel en la inflamación crónica sería todavía más conspicuo. En la inflamación crónica es indudable que *el mantenimiento de los focos primarios y la formación de los secundarios es nada menos que una nueva función patológica del sistema nervioso.*

No hay dudas de que hasta el momento presente no hemos tenido una teoría de la inflamación crónica. Nos habían enseñado a creer que el sistema nervioso no tenía ningún papel esencial en este fenómeno. *¿Cómo podíamos adivinar que en último análisis sería el sistema nervioso la causa fundamental del proceso?*

CAPITULO XIX

REACCIONES ESPECIFICAS

Tenemos que analizar todavía una cuestión que hasta ahora hemos omitido deliberadamente. Esta cuestión se refiere al problema de la propiedad que tienen los agentes externos de producir en el organismo una reacción que se distingue por los caracteres típicos especiales de dicho agente externo. Es este un problema muy complicado y también fundamental, ya que *es precisamente el problema de la calidad el que forma el objeto de estudio de la patología especial, como forma distinta de la patología general.*

Las dificultades que surgen para su solución dependen no tanto de la complejidad del sujeto como de *la falta de proposiciones básicas concretas.* Ya hemos tenido la ocasión de señalar más de una vez que, a menudo se considera a las reacciones como el resultado directo de la acción del agente irritante sobre cada uno de los elementos reactivos, y que ésta es una concepción errónea. Hemos llegado al convencimiento de que el agente que comienza la reacción, rápidamente transfiere sus propiedades de agente irritante a otras partes del organismo.

En esta forma, una gran cantidad de reacciones surgen de un mismo punto, aunque no todas ellas sean específicas. Para que el investigador pueda escoger aquellos procesos que están relacionados realmente con una acción especial definida, es necesario comenzar excluyendo todo elemento accidental y subsidiario; en otras palabras, hay que limpiar el campo de trabajo. Esto naturalmente, nos impidió el proceder directamente al estudio de las reacciones específicas, y durante varios años retuvo nuestra atención concentrada *en el estudio de sus caracteres no específicos.*

Ya hemos visto que la rabia, una úlcera de decúbito en el tuber cinereum producida por una esfera de vidrio, la irritación de cual-

quier rama del trigémino con aceite de crotón, la inyección de formalina en la cavidad pulpar de un diente, o de bilis en el ganglio cervical superior, la introducción de proteínas extrañas o de distintas vacunas en la sangre, el envenenamiento por sales de metales pesados como el sublimado corrosivo, etc., son capaces de producir alteraciones en distintos órganos, *alteraciones que son constantes* y tan semejantes que es imposible distinguirlas unas de otras. Es evidente que no podemos relacionar la producción de estas alteraciones con propiedades especiales de los irritantes usados, ya que tendríamos que comparar una esfera de vidrio con el sublimado corrosivo y a éste con el virus de la rabia. Es claro que la presencia del irritante, por ejemplo, el sublimado corrosivo, en el foco de una afección local aguda, no puede alterar el punto de vista con respecto a este asunto, ya que obtenemos exactamente el mismo foco, en la misma forma y en el mismo lugar, sin usar ninguna sustancia venenosa.

No debe atribuirse su importancia al hecho de que en los casos de envenenamiento crónico (mercurio o plomo) se depositen partículas de los metales pesados en los focos inflamatorios crónicos. Es interesante hacer notar que estos lugares son muy constantes. La prueba principal de la teoría del "tropismo" se basa en este hecho, pero como ya lo hemos demostrado *esta constancia topográfica despierta sospechas sobre toda la interpretación*. Hemos visto en nuestros experimentos, que una esfera de vidrio colocada en la silla turca "elige" como foco periférico local exactamente los mismos sitios que el plomo o el sublimado corrosivo. ¿No se justifica entonces el pensar que estos lugares hayan sido preparados por otro proceso y que su *origen esté solo históricamente relacionado con el agente irritante*?

Esta es la razón que hace necesario conocer desde el comienzo los caracteres constantes, que no dependen de las propiedades del agente irritante y que se presentan igualmente en todos los casos de irritación.

Analizando este aspecto del problema, encontramos que el factor tiempo tiene una importancia primordial, porque si no se lo tiene en cuenta todos los resultados que se obtengan pierden su valor. Las irritaciones agregadas por parte del sistema nervioso, convierten rápidamente la reacción en un complejo de acciones directas y reflejas. Resulta entonces imposible hablar de propieda-

des especiales de los agentes irritantes, desde el momento que su eliminación completa es a menudo incapaz de interrumpir el proceso.

Sin embargo, este proceso de algún modo extraño es capaz de conservar sus particularidades cualitativas durante muchos meses y años. La explicación de esta contradicción es simultáneamente también, la llave del problema de la calidad en patología.

Los trabajos concretos sobre este asunto pueden reducirse al análisis de dos proposiciones.

La primera está relacionada con la estimación del factor tiempo. Si las características cualitativas son inherentes a un proceso patológico (como se ha demostrado por ejemplos tomados de la esfera de la inflamación crónica) entonces dichas características deben poder comunicarse al proceso *en los primeros estadios de la acción del agente irritante.*

La segunda proposición es de una importancia teórica más grande. Ya hemos visto que el agente irritante puede ser extraído del organismo, o neutralizado, y sin embargo el proceso conserva sus caracteres específicos. En consecuencia, durante cierto tiempo, las alteraciones producidas en el organismo por el agente irritante, pueden permanecer en él, *no simplemente bajo la forma de irritación ordinaria, sino también como una forma especial —cualitativamente distinta— de esta irritación.*

Se cree generalmente que esta forma peculiar de irritación se conserva especialmente en los elementos que ya han entrado en contacto inmediato con el agente irritante.

Las principales pruebas que apoyan este punto de vista, derivan del estudio de la experimentación en tumores malignos. Actualmente existen métodos para transformar cultivos de tejidos normales en cultivos productores de tumores malignos, lo que se consigue por medio de la irritación química (Fischer, Carrel, Laser). Como resultado de varios pasajes consecutivos un cultivo de células normales se transforma en "cancerosas", con todas las características inherentes implicadas en el proceso; características que se conservan aunque el irritante no actúe más. Todo esto tiene lugar in vitro, sin que se requieran influencias nerviosas. Los experimentos mencionados dan una respuesta negativa al problema del papel del sistema nervioso en este proceso y toda tentativa de probar que tiene alguna intervención aquí, está condenada al fracaso.

Sin embargo, esto es así si se lo mira a la ligera. Experimentando en tuberculosis encontramos que en los cultivos de tejidos in vitro, ocurría un fenómeno esencialmente similar. Esto no detuvo nuestro estudio acerca del papel del sistema nervioso en la tuberculosis y, como fué demostrado, *condujo a un hecho positivo respecto a este problema.*

La premisa básica consiste en la inadmisibilidad de analogías entre los procesos que tienen lugar en un organismo complejo y en los cultivos de tejido. Aun en el caso de que una célula epitelial se convierta en una célula cancerosa como consecuencia del contacto inmediato con un irritante, es todavía necesario descubrir *si existe algo en el organismo que sea capaz de facilitar o impedir tal transformación.*

Los primeros datos experimentales sobre la cuestión de la relación de los neoplasmas con un estado funcional definido del sistema nervioso, fueron aportados por Spiess. En el caso del cáncer de las lauchas, o del cáncer de la garganta en el hombre, pudo demostrar que, la anestesia local repetida inhibía el crecimiento de los neoplasmas y en algunos casos conseguía hacerlos desaparecer.

Los experimentos con el cáncer provocado por el alquitrán, prueban experimentalmente, que el sistema nervioso debe poseer alguna influencia sobre el desarrollo de los mismos. Ischikawa y Kotzareff, y posteriormente Tsunoda, fueron los primeros que, seccionando distintos nervios de las orejas de un conejo, obtuvieron, a veces, un aumento considerable en el crecimiento de los papilomas provocados por el alquitrán, y otras veces por el contrario, observaron inhibición del desarrollo de los mismos. Ya antes de esto A. G. Molotkov obtuvo en algunos casos, curas rápidas del cáncer de la mejilla y del labio superior en el hombre, seccionando la segunda rama del trigémino. Ricker presentó también algunas de sus observaciones que revelaban la relación de los neoplasmas con las alteraciones del sistema nervioso. Las investigaciones histológicas de Argaut e Ischikawa, revelaron la presencia de nervios dentro de la masa cancerosa. Martynov, probó su considerable desarrollo en los estadios que preceden a la formación del cáncer por alquitrán en el conejo. La clínica conoce desde hace mucho, que el cáncer va freuentemente acompañado de síntomas de carácter nervioso.

En consecuencia, no hay dudas de que existen algunas relaciones entre los neoplasmas y el sistema nervioso. Sin embargo, la

indicación formal de la participación y el sistema nervioso en este proceso, no es suficiente. El sistema nervioso, estando relacionado con casi todas las células del organismo, debe de estar implicado en todos los procesos patológicos. *El problema es determinar la forma y grado de su participación.*

Los experimentos descritos en los capítulos anteriores de este libro, han demostrado que el sistema nervioso no está sólo implicado, sino que organiza y determina muchas formas patológicas que hasta ese momento se habían mirado como independientes de toda influencia nerviosa. Teniendo estas concepciones en la mente, abordamos el estudio del cáncer por alquitrán.

Realizamos nuestras operaciones en distintas partes del tracto gastrointestinal del conejo, usando como irritante el alquitrán de hulla, obtenido de las minas de gas de Moscú (experimentos de I. A. Pigalev[1]).

En primer lugar probamos la acción del alquitrán en *aquellas regiones del tracto gastrointestinal que habían atraído previamente nuestra atención durante el estudio de otros procesos.*

No nos asombró que en esta nueva forma de experimentación obtuviéramos, aparentemente, los mismos resultados. La introducción de una gota de alquitrán debajo de la mucosa del estómago, determinaba a las tres o cuatro semanas la aparición de un tumor con aspecto de coliflor, que se desarrollaba invadiendo las regiones vecinas, y que adquiría a veces, un tamaño considerable. El examen microscópico demostró la presencia de adenomas con crecimiento atípico del epitelio, que invadía la muscularis mucosae, la que había perdido su estructura morfológica (ausencia de las células principales y pavimentosas; el epitelio había tomado el aspecto de células cilíndricas). El crecimiento de los adenomas se producía a veces muy rápidamente; obtuvimos casos en los que, dentro de los veinte o veinticinco días, a partir del momento de la inyección, el adenoma alcanzó un tamaño de 5 a 8 centímetros cuadrados, con un espesor de 1 cm.

En otros casos más raros, el proceso se limitaba a una pequeña úlcera de la mucosa en el punto de la inyección.

Nunca observamos alteraciones inflamatorias ordinarias en los centenares de experimentos en que inyectamos alquitrán debajo

1 I. A. Pigalev, *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 28, Nº 4, 1928; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 63, Nos. 5, 6, 1928.

de la mucosa del intestino delgado o del grueso. Sólo la aplicación repetida de alquitrán en el recto de los conejos, nos permitió obtener en dos o tres casos la formación de pequeños adenomas en el espesor de la membrana mucosa y papilomas en la piel de la margen del ano.

Para aclarar esta cuestión, era necesario ponerse en rigurosas condiciones experimentales. Esto implicaba obtener una contestación a la pregunta de si el epitelio reacciona realmente al alquitrán sólo como resultado de su contacto directo con él.

La mucosa del estómago es muy sensible a este irritante: a las tres o cuatro semanas obteníamos a menudo un adenoma de tamaño considerable. En consecuencia, la reacción debía haber empezado aquí desde el comienzo mismo. *Si se pudiera demostrar de que ya en el primer estadio la reacción estaba dominada por alteraciones en el estado de la inervación local, la cuestión hubiera quedado automáticamente aclarada.*

Los experimentos fueron dispuestos en la forma ya conocida que se había revelado como apropiada (experimentos de I. A. Pigalev). En ellos se hicieron una serie de observaciones en conejos, a los cuales seccionábamos ambos nervios vagos a la altura del esófago, antes de inyectar el alquitrán en la pared del estómago. Los animales eran sacrificados en forma sucesiva, variando de tres semanas a un mes y medio. *No se obtuvo un sólo caso en el que se hubieran desarrollado crecimientos atípicos del epitelio.* A veces aparecía en el lugar de la inyección una ulceración débil y de cicatrización lenta. Más adelante pudimos observar la formación de porciones rugosas como lija, de la mucosa, pero que en ningún caso llegó a formar un adenoma.

Quisiéramos destacar una vez más la semejanza entre los resultados de estos experimentos y los que obtuvimos repetidamente en los anteriormente mencionados.

Esa semejanza va todavía más lejos. Se confirmó una vez más que no se debe a la denervación de los tejidos, que la vagotomía tiene su influencia en los procesos del desarrollo del adenoma por alquitrán. *Esta es una cuestión de trauma nervioso,* es decir, de alteraciones temporarias del estado del sistema nervioso. Se encontró que después de la vagotomía el desarollo de los adenomas está sólo retardado pero no abolido. Cuando decidimos sacrificar los co-

nejos después de un período más largo (dos y medio a tres y medio meses), descubrimos en muchos casos crecimientos atípicos del epitelio en el lugar de la vieja úlcera, que presentaba su base callosa. Los bordes de la úlcera estaban levantados, dando el aspecto de coliflor. El análisis microscópico demostró que se trataba de adenomas con crecimiento atípico del epitelio. Debe recordarse que en nuestros experimentos en que estudiábamos la inflación aguda y crónica, se observó una cosa muy similar, que nos obligaba a relacionar el resultado con una alteración en el carácter de las interrelaciones nerviosas. *En consecuencia, ambas categorías de procesos tienen una cosa en común: su componente nervioso.* Si hay una cosa que se debe demostrar, no es la participación del sistema nervioso en este proceso, sino por el contrario, nuestro derecho a ver a los elementos locales (epitelio, músculo, tejido conjuntivo, etc.) como originadores independientes de formas especiales de respuesta a la irritación.

Los experimentos sobre el desarrollo de propiedades "malignas" en las células cultivadas in vitro, bajo la influencia de acciones químicas, no contradicen de ningún modo esta tesis. El efecto que se produce en los cultivos de tejido in vitro, cuando se introduce un agente químico externo, es realizado in vivo por un agente distinto, aunque sea externo y también de naturaleza química, pero que surge en este caso, como resultado de un estado anormal del sistema nervioso.

Todos están familiarizados con los casos en que después de haber frotado varias veces la oreja de un conejo con alquitrán, esta operación queda interrumpida. En estos casos, los fenómenos inflamatorios de la piel que aparecen bajo la forma de descamación, desaparecen rápidamente. El conejo permanece sano durante varios meses, pero a veces, sin causa visible, aparecen repentinamente papilomas por alquitrán y formaciones chancroides genuinas. *Así el rastro de la irritación primaria demuestra haber persistido aquí exactamente en la misma forma que originalmente.*

El hecho de que el carácter de la reacción esté determinado durante los primeros estadios de la irritación y de que el sistema nervioso juegue un papel decisivo en este proceso, nos permite contestar la preguntа que hicimos al comienzo del capítulo: ¿cuáles son los elementos en los que se conservan los rastros de la forma especial de irritación?

Supongamos que en condiciones de laboratorio cuando un agente extraño real, introducido artificialmente desde el exterior comienza la reacción, el sistema nervioso sólo crea condiciones accesorias, pero sin embargo esenciales para el curso del proceso. Esto significa que, si las condiciones nerviosas locales de cualquier punto del organismo cambian por una u otra causa, *pero en la misma forma que por la acción del agente extraño, las consecuencias serán inevitablemente idénticas.*

De esto podemos sacar dos conclusiones:

1) La cualidad de un agente irritante se expresa en su capacidad de provocar una forma especial de irritación nerviosa,

2) El sistema nervioso puede retener por algún tiempo restos de tal irritación sin cambiar las características de la misma.

Es necesario probar estas proposiciones por la investigación de algunos procesos en los que las propiedades específicas de un agente irritante son incuestionables.

El proceso más conveniente para este objeto es el tétanos. Si no hubiera sido por la toxina tetánica, la idea de la calidad de un agente irritante no hubiera llegado nunca a su forma presente. La toxina tetánica es a este respecto mucho más interesante que la toxina diftérica. El uso de esta última en los animales produce un cuadro atípico de la enfermedad "general" que termina en la muerte. La toxina tetánica también produce la muerte, pero antes de esto da lugar a una serie de síntomas que son muy característicos *y que comprenden un ciclo definido de síntomas patológicos.*

Actualmente se incluye toda la patogenia del tétanos en el resultado del contacto directo de cada elemento reactivo con el agente irritante.

De acuerdo con el punto de vista generalmente aceptado, la toxina avanza a lo largo de los nervios desde su lugar de formación o introducción, hasta las estructuras celulares correspondientes de la médula espinal. Actuando directamente sobre ellas, aumenta intensamente su excitabilidad refleja. Al comienzo se puede observar esto dentro de los límites de uno o dos segmentos nerviosos, pero a medida que llegan nuevas cantidades de toxina, ésta se extiende hacia arriba y hacia abajo de la médula, implicando los elementos correspondientes de las regiones vecinas. El proceso termina con la generalización de los síntomas tetánicos a todo el sistema nervioso central.

De aquí que todo el problema se reduzca casi a un simple factor mecánico; todos los elementos nerviosos involucrados en el proceso están relacionados directamente con la toxina; si la toxina no se moviera a lo largo del nervio y de la médula espinal, no sabríamos que es el tétanos. En completo acuerdo con este criterio, *se cree que el único camino para terminar con los síntomas del tétanos es la eliminación o neutralización de la toxina.*

Como ya se dijo, este criterio goza de general aceptación. Se basa en experimentos absolutamente directos, el principal de los cuales puede ser dividido en dos series: la primera comprende los experimentos que demuestran la acumulación progresiva de la toxina en distintos niveles de los troncos nerviosos, relacionados con el lugar de la inyección. La segunda establece que la sección previa de los nervios espinales correspondientes, salva al animal de la enfermedad, aun en el caso de que se hayan inyectado en los tejidos dosis activas y fatales de la toxina. Otras investigaciones se han dirigido sólo a complementar estos datos con nuevos detalles.

El problema pareció resuelto sin dejar lugar a dudas ni a motivos para nuevas investigaciones. Tal era el estado de cosas antes de que nos viéramos abocados a la necesidad de dividir el mecanismo del tránsito de las distintas sustancias a lo largo de los troncos nerviosos en dos formas, pasiva y activa.

Si la forma activa del movimiento es el resultado de la interacción química entre la toxina y el tejido nervioso, entonces *la irritación comenzaría desde el primer estadio del proceso y no desde el momento en que la toxina alcanza la célula nerviosa y entra en combinación con ella.* Esta circunstancia se ha menospreciado. Prestamos atención a este problema por primera vez, en los experimentos descritos más arriba, realizados en perros, en los que inyectamos la toxina en los músculos de la rodilla después de la extirpación uni o bilateral de la cadena simpática abdominal. Resultó entonces evidente la influencia del nuevo estado así creado en la evolución del proceso tetánico, y resultó evidente también, que permaneciendo iguales las demás condiciones, *las alteraciones aun de regiones nerviosas alejadas, son capaces de alterar pronunciadamente la forma de respuesta de los elementos en los cuales el proceso parece desarrollarse selectivamente.* Todo esto nos hizo dudar respecto a la corrección del concepto ortodoxo de la patogenia del tétanos.

Las pruebas directas para afirmar estas dudas las obtuvimos por

una observación casual descrita en los trabajos de la Dra. S. I. Lebedinskaya [2], perteneciente al período en que me encontraba estudiando las consecuencias del trauma nervioso, repetido después de distintos intervalos de tiempo. Como ya se ha señalado la reacción obtenida no correspondió indudablemente y siempre al carácter de la irritación repetida. Frecuentemente daba lugar a un proceso que se desarrollaba o debía desarrollarse como resultado de la irritación primaria.

En una ocasión un perro se recuperó después de la inyección de una pequeña dosis de toxina tetánica dada en los músculos de la rodilla izquierda. Durante su enfermedad sólo sufrió de tétanos en la extremidad izquierda posterior, la que se desarrolló siete días después de la inyección y aumentó progresivamente, pero no pasó a otras regiones musculares, aunque persistió unos veinte días. Después de esto el animal readquirió la posibilidad de usar el órgano afectado.

Cinco días después de la extinción de los síntomas de la enfermedad, se incluyó accidentalmente al perro, en otro experimento que hasta ese momento no tenía ninguna relación con el estudio del tétanos. El animal fué sometido a la trepanación del cráneo, colocándosele una esfera de vidrio en la región situada por detrás de la silla turca (tuber cinereum). Las consecuencias de la operación, como se ha descrito repetidas veces más arriba, consiste en distintas formas de distrofia generalizada a través de ciertos órganos y tejidos. En este caso particular, *la consecuencia de la operación fué la reiniciación de los síntomas tetánicos, que habían desaparecido poco tiempo antes.* Dentro de las 24 horas tuvo contracciones tónicas principalmente en las extremidades posteriores, las que se manifestaron 48 horas después con el típico síndrome de tétanos segmentario. A continuación apareció una exageración de la excitabilidad refleja, rigidez de la columna vertebral, opistótonos y muerte.

No hay dudas de que aquí el tétanos reapareció *sin ninguna participación de la toxina específica.* La "operación de la esfera de vidrio" se realizó algo más de un mes después de la inyección de toxina, es decir, después de un período suficientemente largo como para que se desarrollara la inmunidad en ese animal. Además, el perro había estado enfermo y se había curado, considerándose co-

2 S. I. Lebedinskaya. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

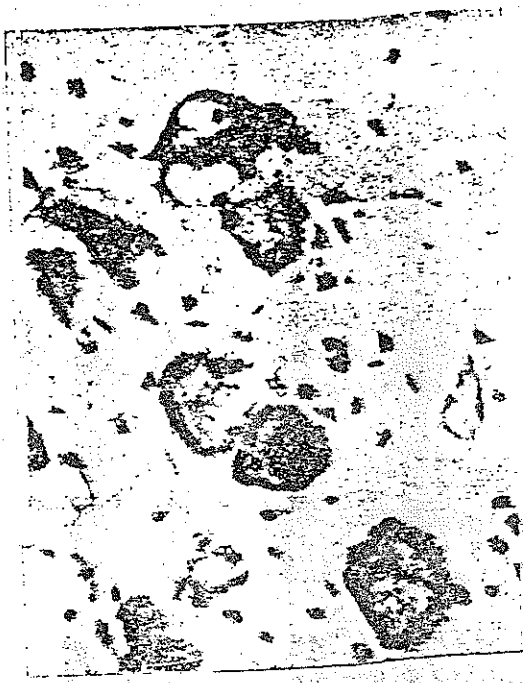

LÁMINA 29. — Degeneración de las células del ganglio cervical superior, consecutiva a la "operación de la esfera de vidrio".

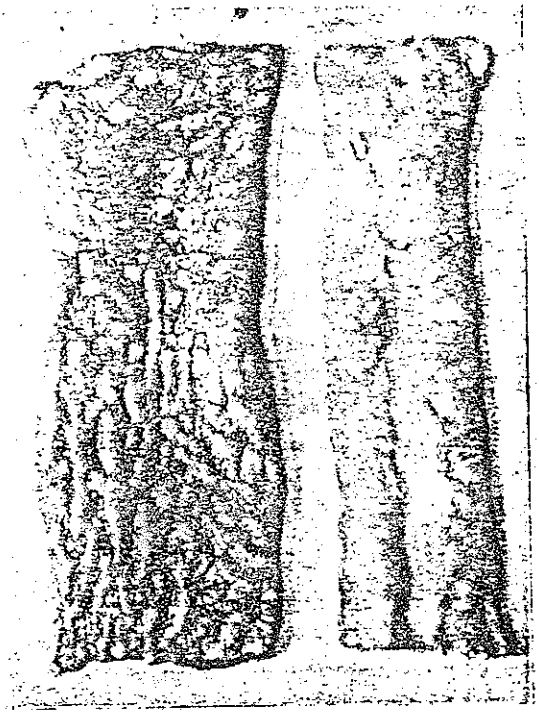

LÁMINA 30. — Recto e intestino delgado de un perro envenenado con cloruro de mercurio.

rientemente que la cura es posible sólo en los casos en que se ha eliminado o neutralizado la toxina.

Pero el hecho más importante es que obtuvimos aquí *algo más que una simple recaída*. El carácter original de la enfermedad consistió solamente en un tétanos localizado en una de las extremidades posteriores. La recaída no sólo dió una repetición del mismo síntoma, sino que trajo también un tétanos segmentario y a continuación la generalización del tétanos.

Surge de esto una conclusión inevitable que es la siguiente: *que el tétanos local puede pasar a ser un tétanos generalizado sin que haya una invasión de la toxina desde la región del foco primario, por medio del sistema nervioso central.*

En nuestro caso, el síntoma local fué meramente el primer estadio de un proceso nervioso complejo, que tenía *su propio ciclo definido de desarrollo*. Con una irritación original de pequeña magnitud, el proceso pudo detenerse a mitad de camino. Sin embargo, cuando la intensidad de la irritación excede un cierto límite, el proceso se desarrolla hasta el fin. Por lo tanto, hay un proceso subyacente, que es el mecanismo nervioso preexistente, *donde cada nueva parte que va a entrar en acción determina así el funcionamiento de la parte subsiguiente.*

Si este caso particular se puede explicar de esta manera, seguramente es posible extender la explicación, a todas las otras formas de tétanos espontáneos o de laboratorio. Así la cuestión planteada adquiere una importancia excepcional no sólo para explicar la patogenia del tétanos, sino también *para la patología en general*. Era natural entonces que tomáramos esto como tema de investigación especial.

En primer lugar, fué necesario probar si un trauma nervioso o de origen accidental (un "segundo golpe"), aplicado poco después de no existir síntomas tetánicos, era realmente capaz de restablecer el proceso en una u otra de sus formas.

Las investigaciones correspondientes fueron conducidas por I. P. Bobkov y A. L. Fenelonov [3], que usaron gatos como animales de experimentación, porque en los perros es en general difícil escoger la dosis de toxina que determine sólo un tétanos local sin su generalización subsiguiente. En los gatos el proceso se desarrolla más

3 Manuscrito no publicado.

lentamente, terminando fácilmente en el estadio de tétanos local y a menudo en la curación.

Con experimentos preliminares se estableció que inyectando la toxina tetánica *en la cámara anterior del ojo y especialmente en el cuerpo vítreo, los gatos dominan la enfermedad, aunque la toxina se inyecte en cantidades superiores a la dosis mortal.* Además, la enfermedad pierde sus rasgos característicos. Faltan los síntomas del tétanos local o de un modo extraño *se transfieren al extremo opuesto del sistema nervioso central.* De este modo observamos frecuentemente el primer síntoma local en la región caudal y en los músculos de las extremidades posteriores. Al golpear al animal, aumenta la rigidez hasta llegar a las contracciones tónicas. A continuación aparece la rigidez de la columna vertebral, la que sin embargo, rara vez alcanza un grado muy intenso.

Todos estos síntomas persisten corrientemente por un período de tiempo comparativamente corto de 3 a 7 días, y desaparecen sin dejar rastro alguno. De 9 gatos *sólo uno murió.* Cuando la misma toxina, en una dosis de sólo un sexto a un octavo de la dosis anterior, se inyectó por vía intramuscular a otros 9 gatos, se obtuvo siempre un tétanos local y a veces hasta un tétanos generalizado. *De esta serie sólo cuatro gatos se curaron.*

Unos 3 a 5 días después que los síntomas convulsivos habían desaparecido, *se infligía un nuevo trauma a ambas series de animales:* en algunos casos se inyectaba bilis en el nervio ciático derecho o izquierdo, al que luego se seccionaba; en otros casos se inyectaban las gotas de bilis en el ganglio cervical superior. Ambas formas de operación resultaron mortales para casi todos los animales. Muchos de ellos murieron en las horas siguientes a la operación, en tanto que otros vivieron después de 2 a 6 días. En este experimento se vió que el fenómeno convulsivo que había desaparecido algunos días antes, *reapareció y tomó una forma más pronunciada que originalmente.* Aquí también se notó que al tocar al animal se producía una mayor rigidez de la cola, de las extremidades posteriores y de la columna vertebral, con contracturas de los músculos espinales, etc.

Los animales normales toleraron fácilmente una inyección de bilis en el nervio ciático, cuya consecuencia fué una distrofia de los tejidos, desarrollada después de un período comparativamente largo. Habíamos realizado operaciones de este tipo tan a menudo

que no tuvimos necesidad de repetirlas, especialmente en este caso. En lo que respecta a la inyección de bilis en el ganglio cervical superior de gatos normales, realizamos una serie de experimentos testigo. De 5 gatos, 3 murieron entre el sexto y el séptimo día, y 2 quedaron vivos. *Ninguno de los animales presentó síntomas convulsivos.* En todos ellos sólo se observó tos y debilidad general.

Computando todos estos datos debemos reconocer que un trauma nervioso, aplicado a diversas regiones del sistema nervioso de un animal que acaba de curarse de un tétanos, *es capaz, en algunos casos, de repetir el cuadro primitivo de la enfermedad en todos sus detalles.*

Así encontramos aquí una repetición del fenómeno que ya habíamos encontrado muchas veces al investigar los procesos que presentamos en este libro bajo el título general de distrofias nerviosas. Si dentro de la red nerviosa quedan rastros de una irritación que existía previamente, una nueva acción, aun accidental, puede despertar una reacción correspondiente en su forma, a la irritación primaria.

Por lo tanto no podemos, en todos los experimentos sin excepción, conseguir la reproducción del cuadro original por medio de un segundo golpe. El segundo golpe puede despertar la reacción que nos interesa *sólo cuando esta última no se ha extinguido todavía.* En consecuencia, es necesario tener en cuenta aquí el factor básico tiempo, el que, sin embargo, no se encuentra completamente a disposición del investigador.

Hemos visto que *no sólo el resultado de la reacción debe ser restablecido, sino todo el curso de la misma.* Esto significa que el proceso nervioso, desarrollado en tiempo y consistente en un intrincado complejo de estadios que se desarrollan sucesivamente, está contenido en el sistema nervioso *en forma de un mecanismo preestablecido.* El agente externo se necesita solamente, para aportar la fuerza suficiente que inicia la reacción. Posteriormente, este agente puede ser completamente neutralizado o eliminado, pero el proceso seguirá, sin embargo, hasta llegar a su final natural.

En los datos proporcionados más arriba, se presta atención al hecho de que los síntomas locales son transferidos de la región del segmento inmediatamente irritado, al punto opuesto final del sistema nervioso central. Este hecho no ha sido todavía objeto de investigación en la patogenia del tétanos.

Hasta ahora se conocen tres formas de curso y desarrollo del tétanos. La enfermedad comienza habitualmente por el segmento nervioso correspondiente al lugar de la inyección de toxina. Desde aquí el proceso se extiende gradualmente a la médula espinal y al cerebro. Esta forma se observa en perros, gatos, conejos, cobayos, ratones y algunos otros animales.

En los hombres y en el caballo se presenta una segunda forma, en que el tétanos comienza en seguida con el fenómeno general, omitiendo el estado local.

Una última forma descrita por Roux, se puede obtener sólo en condiciones artificiales cuando la toxina tetánica se introduce directamente en el sistema nervioso central. Esta forma se conoce con el nombre de tétanos cerebral.

Los fenómenos que observamos inyectando toxina en el cuerpo vítreo del ojo del gato, *no encuadraban en ninguno de los cuadros descritos*. Esto nos indujo a dedicarnos con más atención al estudio del síndrome tetánico en los gatos inyectando la toxina en distintos órganos.

El objetivo en vista era probar la influencia ejercida por *el lugar de la inyección inicial de toxina* sobre la forma de la enfermedad y sobre el sucesivo desarrollo de los síntomas.

I. P. Bobkov, A. L. Fenelonov, M. O. Ossipov y S. L. Lebedinskaya, realizaron una serie de experimentos a este respecto. Las observaciones de Lebedinskaya y Ossipov [4], revelaron que con la inyección unilateral de toxina en los músculos de la rodilla, *el primer síntoma local fué frecuentemente el tétanos caudal*. La cola se presentaba rígida y fuertemente volcada del lado de la inyección, fenómeno éste que persistía aun cuando la enfermedad hubiera tomado ambas mitades del segmento nervioso.

Con la inyección suboccipital de toxina, los primeros síntomas se presentan, nuevamente, en la cola y en las extremidades posteriores. Se podría pensar que el sistema nervioso de la cola es especialmente sensible a la toxina tetánica. Esto provoca un deseo natural de encontrar cómo se desarrollaría el tétanos si se eligiera directamente la cola como lugar de introducción de la toxina.

Los resultados fueron inesperados. *Cuando se hacía la inyección en el extremo distal de la cola; la rigidez comenzaba, frecuente-*

4 Manuscrito no publicado.

mente, por las extremidades posteriores. La cola era invadida sólo más tarde. Si se tomaba una pequeña dosis (pero suficiente como para producir la muerte inyectada en otras partes del organismo), y se la inyectaba en la porción distal de la cola, a veces era posible que no se obtuviera síntoma alguno. Es interesante hacer notar que en algunos casos, tales animales morían muy rápidamente pero sin desarrollar síntomas tetánicos ni locales ni generales. En estos casos la toxina provoca, aparentemente, una nueva forma de reacción no típica de la enfermedad.

Desearía recordar aquí algunos experimentos de Doinikov, Suslov y Zhabotinsky, que ya describimos más arriba, en el capítulo sobre la generalización de los fenómenos distróficos. Cuando se aplica un trauma químico al nervio ciático, las alteraciones morfológicas más pronunciadas se observan en los elementos nerviosos del segmento correspondiente. Desde aquí la afección se extiende hacia arriba a lo largo de la médula espinal, *disminuyendo más o menos uniformemente en intensidad.* Se obtiene un cuadro enteramente diferente si el trauma se aplica a uno de los nervios del plexo braquial. La uniformidad está reemplazada aquí por la discontinuidad. El proceso pasa rápidamente de la región cervical a la región caudal de la médula, *dejando intacta su porción torácica.* Un análisis de esta falta de correspondencia nos llevó a reconocer las diferencias en el curso de los procesos propiamente dichos. El agente irritante era el iniciador de todos los fenómenos, pero no tenía ninguna función posteriormente.

Investigando los síntomas tetánicos se obtuvieron datos semejantes. Es imposible explicar la extraña anarquía que reina aquí *si se parte meramente de las concepciones de la circulación de la toxina en el sistema nervioso.*

Finalmente nos convencimos de esto por los materiales proporcionados por los trabajos de Bobkov y Fenelonov [5], investigando la influencia que tiene el lugar de la inyección sobre el cuadro general de la enfermedad. Entre otros experimentos, empezamos a inyectar la toxina en el ganglio simpático cervical superior, que cuando se hace en gatos, desarrolla casi regularmente *un llamativo cuadro de tétanos sagital.* La enfermedad comienza con los músculos del cuello, lo que determina una inclinación de la cabeza hacia el

[5] Manuscrito no publicado.

lado correspondiente al sitio de la inyección. Esto se sigue de tétanos de las extremidades anteriores y posteriores del mismo lado y también de rigidez muscular del mismo lado del tronco.

Si se inyecta la toxina en el lado izquierdo, el cuerpo del animal también se inclina hacia la izquierda, en tanto que las extremidades anterior y posterior de ese lado se presentan tiesas como estacas. Al mismo tiempo, *las extremidades del lado derecho se mantienen flexibles y retienen casi su movilidad normal.*

En algunos casos el cuadro general se revela en forma intensa, en tanto que en otros lo hace sólo débilmente. Habitualmente, la transmisión del proceso al lado opuesto del sistema nervioso está retardada y el proceso mismo raramente alcanza un grado intenso en ese lado, ya que el animal muere antes de que esto pueda ocurrir.

En otros experimentos con gatos se inyectó la toxina en el esternocleidomastoideo o subcutáneamente, en las caras laterales del cuello. También aquí pudimos observar algunos casos de tétanos sagital, pero muy poco pronunciado.

Nuevamente recordamos aquí nuestros experimentos anteriores cuyo objeto era estudiar las consecuencias morfológicas de los traumas químicos de las distintas estructuras nerviosas. Observamos entonces que las alteraciones en los ganglios de la cadena simpática de los conejos, después del trauma químico del nervio ciático (por el aceite de crotón) *se extienden principalmente por el mismo lado del nervio que fué sometido al trauma.* El análisis de las causas de este proceso conduce también a negar que el agente irritante tome, por sí mismo, parte en dicho proceso.

Si comparamos ahora las diversas formas de generalización de los distintos procesos tetánicos, tendremos que dividirlos en dos categorías: frontal y sagital. Ambas formas pueden desarrollarse en animales de la misma especie. Así por ejemplo, inyectando toxina en las extremidades posteriores, los gatos presentan habitualmente la forma frontal de desarrollo de la enfermedad. El primer síntoma aquí será el tétanos local, primero de una extremidad posterior y luego de la otra, seguidas por rigidez de la columna vertebral y de las extremidades anteriores, opistótonos, etc. Si se inocula al mismo gato en el ganglio cervical superior, desarrolla un tétanos sagital. La causa de la diferencia indicada yace solamente *en el punto de irritación primario elegido.* De todas maneras, en

el primer período, él determina el curso del proceso de irritación dentro de la red del sistema nervioso.

¡Sería, sin duda, una tarea difícil intentar una explicación de los fenómenos descritos, desde el punto de vista de la circulación de la toxina dentro del sistema nervioso central, y definir las vías y las fuerzas de esta circulación!

Hemos visto que *el proceso de generalización de los síntomas tetánicos a través del sistema nervioso central puede ser independiente de la presencia de toxina dentro de los elementos reactivos.* Y en tal caso, ¿qué pruebas hay de que los síntomas locales primarios estén necesariamente relacionados con la toxina, la que moviéndose a lo largo de los troncos nerviosos alcanza las células correspondientes en la médula y las afecta?

Este concepto se basa en los hechos bien establecidos, de que la toxina tetánica se mueve a lo largo de los nervios y penetra en el bulbo. Sin embargo, este hecho no es suficiente, pues ya hemos visto que sustancias absolutamente indiferentes, también son capaces de entrar en el tronco nervioso y moviéndose a lo largo de él, llegar al sistema nervioso central. Debe haber algunas pruebas adicionales que agreguen una significación especial a este proceso.

Tales pruebas existen realmente, y las más importantes de ellas son los bien conocidos experimentos de Meyer y Ransom. Estos autores inyectaban toxina tetánica en una de las extremidades del conejo, inyectando simultáneamente una pequeña cantidad de antitoxina en el nervio correspondiente; en estas condiciones los síntomas tetánicos, o no se presentaban o lo hacían con retardo con respecto a los animales testigo. La conclusión que se sacó fué que el tétanos no se produce si se establece una barrera en la vía de circulación hacia la médula espinal, neutralizando sólo una parte de la toxina que ha penetrado en el tronco nervioso.

Nosotros hemos repetido los experimentos mencionados y los hemos confirmado ampliamente. Por ese entonces, sin embargo, ya estábamos muy familiarizados con la significación del acto operatorio en sí. Cuando inyectaban la antitoxina, es decir un suero, un complejo de proteínas extrañas, los autores trataban de establecer una barrera "específica" para la toxina; *pero sin tener en cuenta que al mismo tiempo sometían al nervio a un trauma.*

Haciendo así, ellos cerraban el camino a todos los procesos que pudieran tener lugar a lo largo del nervio, pues tanto el sustratum morfológico como el fisiológico estaban alterados. No es sorprendente entonces que el proceso del tétanos normal se hubiera destruído. En efecto, seccionando el nervio correspondiente, como ya se sabe, se evita ciertamente el desarrollo del tétanos.

En consecuencia, consideramos necesario realizar una nueva serie de experimentos, que desde un punto de vista formal estaban dirigidos a repetir en condiciones experimentales las experiencias de Meyer y Ransom. Pero *en vez de usar suero específico para obstruir las vías nerviosas, empleamos suero normal.* (Experimentos de A. V. Aristovsky y de A. V. Ponomarev [6]).

Las observaciones se realizaron en conejos, en distintas combinaciones, en uno o varios animales, con uno o dos testigos, inyectando pequeñas cantidades de antitoxina diluída o de suero normal en el nervio ciático, para obstruir la circulación de la toxina. No sólo no hubo diferencias en los resultados, sino que frecuentemente el tétanos se desarrolló con más atraso y fué menos pronunciado en estas extremidades, cuando la barrera era el suero normal, que cuando se empleaba el suero específico.

Con el objeto de llegar a una solución final decidimos repetir los experimentos, en una forma, por decirlo así, grotesca y *obstruir las vías para la toxina tetánica, con toxina tetánica.*

Como testigos se hicieron experimentos análogos con antitoxina y suero normal. La toxina usada para formar la barrera fué diluída varias veces con suero fisiológico. La cantidad y forma de inyección en el nervio de todas estas sustancias fué siempre la misma.

Como era de esperarse, *las consecuencias del uso de la toxina fué el mismo que el que obtuvimos con ambos sueros.* En algunos casos se obtuvo un efecto aún más pronunciado usando la toxina. En consecuencia, el propio acto de inyectar sustancias extrañas en el nervio, cualquiera que sea su naturaleza, tiene un papel fundamental en el proceso que consideramos.

En otra serie de experimentos realizados en perros por S. I. Lebedinskaya, la toxina se inyectó algunas veces en el nervio ciático y otras veces en los músculos de la rodilla. En dos casos el experimento se realizó en un mismo animal.

6 Manuscrito no publicado.

De 6 casos, sólo una vez el proceso comenzó simultáneamente en el animal experimentado y en el testigo. En los restantes, los fenómenos locales fueron extremadamente retardados en el lugar de la inyección de la toxina en el nervio, comparado con los inyectados en el músculo. Esto ocurrió tanto en los experimentos realizados con animales diferentes, como en el mismo animal. Se notó una diferencia aún mayor, respecto al tiempo de transición del tétanos localizado al tétanos generalizado y de la duración de toda la enfermedad. Después de la inyección intramuscular de toxina, siguió un curso más rápido y grave. Debemos agregar que la dosis usada en ambas formas de experimentos fué casi la misma. En todo caso, la toxina en esta cantidad, no es capaz de penetrar en los espacios del tronco nervioso desde los tejidos periféricos, sea en condiciones espontáneas o en las experiencias del laboratorio. Además, cierta cantidad de toxina refluye a través de la punción desde la región del nervio que queda hinchada después de la inyección. Por consiguiente, la causa de la enfermedad en este caso sería debida, no sólo a la toxina dentro del tronco nervioso, sino también a la porción de la toxina que se pone en contacto con las terminaciones nerviosas situadas dentro de los tejidos.

Más arriba hemos llegado a la conclusión de que la presencia de toxina dentro del sistema nervioso central, no es indispensable para la generalización de los síntomas tetánicos. Ahora, *lo mismo debe repetirse respecto del tétanos localizado*; en el curso de nuestro trabajo gradualmente llegamos cada vez más lejos, partiendo de los elementos del sistema nervioso central, hasta llegar *sólo a unas pocas estructuras nerviosas dentro de los tejidos*, que nos faltaban por estudiar. Entonces concentramos la atención en ese problema.

Así, el problema del tétanos fué formulado como un problema de reacción específica de la irritación nerviosa, que surge en la región de los nervios receptores y que es transferida de allí al centro, donde se manifiesta posteriormente bajo la forma de una reacción compleja lista a entrar en acción.

Si las cosas son así, podíamos esperar que separando las terminaciones nerviosas de las partes del sistema nervioso más centralmente situadas, *o bien, simplemente haciéndolas inexcitables*

durante el tiempo en que se encuentran con la toxina, debíamos de poder evitar el desarrollo del tétanos.

El valor profiláctico de la sección de los nervios era conocido desde hace mucho en el estudio de la patogenia del tétanos local. Desgraciadamente, esta forma de experimentación no proporciona ninguna prueba en este caso, ya que al mismo tiempo interrumpe la circulación de la toxina. Sin embargo, la tarea puede realizarse fácilmente agregando un anestésico a la toxina, especialmente la novocaína. El único inconveniente residiría en la posibilidad de que la novocaína tuviera un efecto directo sobre la toxina, neutralizándola; por esto la doctora S. I. Lebedinskaya comenzó sus experimentos con la aclaración de este punto.

Se establecieron las dosis corrientes de toxina y luego se procedió a diluírlas con novocaína, dializándolas a la temperatura ambiente, cuidando de que estas preparaciones no aumentaran su contenido acuoso por hidratación. La diálisis se continuó hasta que fué imposible encontrar rastros de novocaína en el agua. A continuación se hizo una prueba de la acción de la toxina dializada en perros y conejos seleccionados especialmente en yuntas, para poder hacer una comparación con una dosis semejante de la preparación original. Se encontró que *la toxina no había cambiado absolutamente durante su contacto con la novocaína.* Los animales experimentados enfermaban y morían más o menos al mismo tiempo que sus testigos —algunas veces, un poco antes, algunas veces un poco después. Así llegamos a la conclusión de que la novocaína y la toxina tetánica eran indiferentes recíprocamente y no formaban ninguna clase de reacción mutua.

Entonces pasamos a los experimentos básicos, también en perros y conejos. Un animal de cada par recibía una inyección subcutánea en la rodilla, de una cantidad determinada de toxina tetánica; el otro, la misma dosis mezclada con novocaína. El volumen del líquido inyectado era el mismo en ambos casos. Como nuestro propósito era estudiar la génesis, especialmente de los síntomas tetánicos locales, las dosis de toxina usadas se mantuvieron siempre dentro de los límites de una D.M.M. o menos.

Los resultados fueron los siguientes: *En más de la mitad de los casos, los animales que habían recibido una mezcla de toxina y novocaína no enfermaban,* en tanto que sus testigos presentaban el síndrome completo del tétanos local y a menudo tam-

bién, del tétanos general de terminación fatal, inevitable en tales casos. En otra parte de los experimentos, el desarrollo de los síntomas tetánicos locales en el grupo experimental de animales fué retardado hasta dos y tres veces más que en los animales testigos. Finalmente, en un cierto número de casos, la diferencia fué insignificante, pero esto ocurrió o bien cuando se usaba una dosis creciente de toxina, o bien un porcentaje decreciente de novocaína.

Es fácil entender la razón por la que, aumentando la dosis de toxina se eliminan las diferencias entre los resultados obtenidos en uno y otro animal. Estudiando el tétanos en condiciones de laboratorio, vemos que se inyecta la cantidad necesaria de toxina de golpe, y dentro de los pocos minutos, la hinchazón subcutánea en el lugar de la inyección desaparece, la toxina comienza a ser absorbida por el organismo y a pasar a la circulación general, donde, como es sabido, su acción se debilita considerablemente. Sólo una pequeña porción de la toxina permanece en el lugar donde fué introducida. Si en este momento, las estructuras sometidas a la irritación pierden su capacidad de reaccionar debido a la anestesia, una nueva cantidad de toxinas tendrá tiempo de ser eliminada. En el momento en que se restablecen las condiciones normales nerviosas, *la cantidad de toxinas en el lugar será menor que el mínimo necesario y el tétanos no se desarrollará.*

No hay duda de que es precisamente la dosis umbral del agente irritante la que tiene importancia aquí, ya que no toda la toxina tetánica es arrastrada fuera del lugar de inyección. Es fácil convencerse de esto realizando experimentos con un porcentaje de novocaína igual o mayor, pero aumentando la dosis de toxina. En este caso, la reacción del animal será sólo retardada y a veces ni siquiera se consigue este retardo.

La toxina tetánica es un coloide que es retenido por los elementos de los tejidos más enérgicamente que las sustancias cristalinas. *Cuanto más grande sea la dosis inyectada, más importante será la porción remanente.* Después de un corto período, la novocaína desaparece y también el fenómeno anestésico, pero la cantidad de toxina remanente en el punto de la inyección será suficiente para producir la irritación, determinando la reacción correspondiente.

En otra serie de experimentos, reemplazamos la novocaína por

otros anestésicos como la cocaína y la quinina. Los resultados obtenidos fueron fundamentalmente similares a los que acabamos de describir.

Queda todavía otra cuestión para examinar, a saber; si la adición de novocaína no impide la penetración de la toxina tetánica en el nervio, y si no sería posible, quizá, explicar de este modo el retardo y aun la prevención de los síntomas tetánicos.

Los experimentos realizados en este sentido no dieron apoyo a ese criterio.

Introdujimos una mezcla de toxina al 5 % de novocaína en los músculos de la pata de un perro o conejo a los que luego se sacrificaba en distintos períodos. Se preparó una emulsión con trozos de los nervios ciáticos, tomados a distintos niveles, que luego se inyectaba subcutáneamente a las lauchas blancas. *Todas las lauchas enfermaron de tétanos.* En consecuencia, la toxina no perdió su capacidad de dirigirse a los nervios y de circular por ellos, debido al agregado de un anestésico. Desde que la enfermedad es evitada por los anestésicos, resulta claro que, *no debe su origen* a la parte de la toxina que penetra en el tronco nervioso.

La conclusión lógica *es que, la toxina tetánica se extiende a lo largo del tronco nervioso, pero que esta invasión no tiene ningún papel esencial en la patogenia del tétanos local ni general.*

La reacción compleja que conocemos bajo el nombre de tétanos es producida *tan pronto como la toxina encuentra las terminaciones nerviosas periféricas.*

Tiene su ciclo de desarrollo que es constante para cada animal, en los que cada paso está determinado por el precedente, y en los que las variaciones dependen de las diferencias fisiológicas de las estructuras nerviosas que fueron el punto de partida del proceso.

Esto no quiere decir que la penetración de la toxina en el sistema nervioso central, por medio de los nervios, deba considerarse como una acción enteramente indiferente. Sabemos muy bien, cuán fácil es producir el tétanos mediante la inyección subaracnoidea de toxina, pero esto se debe a que hay un número suficientemente grande de terminaciones nerviosas receptoras en los espacios subaracnoideos de la médula y del cerebro, capaces de comenzar la reacción bajo la influencia de la irritación. *La*

irritación de las células nerviosas por la toxina que penetra en ellas no es absolutamente indispensable en este caso.

En consecuencia, la causa del tétanos es la toxina tetánica, pero esto no significa que la toxina tetánica sea directamente responsable de todos los fenómenos tetánicos, desde el comienzo hasta el fin.

Esto explica por fin, un hecho extraño que ha sido durante largo tiempo un motivo de perplejidad fundamental en la patogenia del tétanos. El hecho es éste: tenemos a nuestra disposición muy pocos sueros cuyas propiedades específicas sean indudables. Entre éstos, dos son los más importantes: el suero antidiftérico y el suero antitetánico. Mediante distintos procedimientos técnicos, se ha conseguido elevar considerablemente la concentración en anticuerpos de cada uno de ellos. Sin embargo, el suero antitetánico *no tiene ningún efecto curativo.* Su empleo es de suma importancia, *pero sólo como profiláctico,* es decir, en condiciones que no se diferencian en nada de las reacciones in vitro; el suero específico simplemente neutraliza la toxina, convirtiendo al agente irritante en una sustancia indiferente, por lo que se evita la posibilidad misma de irritación.

Aunque en la clínica humana es posible notar de vez en cuando el efecto útil de la inyección intratecal, siempre quedan dudas acerca de la causa precisa de su acción —*si se debió a las propiedades específicas del suero, o al acto operatorio.* En condiciones de laboratorio, sin embargo, cuando la enfermedad aparece después de la inyección de una dosis dada de toxina, la presencia de los primeros síntomas locales de tétanos es por lo general, un signo inevitable de muerte, cualquiera sea la cantidad de suero que se inyecte después y cualquiera sea la vía utilizada. En nuestros experimentos con el "bombeo" tampoco obtuvimos ningún resultado positivo.

Hace algún tiempo hicimos una serie de observaciones clínicas muy interesantes, en cinco casos de tétanos espontáneo humano, muy graves. En estos casos, se inyectó el suero por vía intrarraquídea después de la extracción de la cantidad máxima posible de líquido cefalorraquídeo. La extracción del líquido se hizo en forma gradual, extrayendo según los casos de 40 a 110 c.c. La operación fué repetida cada 1 ó 2 días, hasta la aparición de evidentes signos de mejoría (3 a 5 veces en total). Al mismo

tiempo se administraba el suero por vía endovenosa. *En todos estos casos, los síntomas tetánicos desaparecieron gradualmente.* En un sexto caso, en el que no se obtuvo líquido después de la punción (punción seca), y en que el suero se inyectó sin el vaciado previo del conducto raquídeo, no obtuvimos ningún resultado y el paciente murió. Posteriormente estos experimentos fueron repetidos con éxito en la clínica del profesor Y. Y. Janelidze.

Esto parecía muy bien al principio, pero ciertas observaciones que hiciéramos en el curso de nuestras experimentaciones, hicieron tambalear nuestra confianza: en muchos casos los síntomas tetánicos, después de ceder durante algunas horas después de la inyección del suero, se renovaban con la misma intensidad que al comienzo, para persistir después de una segunda operación.

Es imposible explicar esto si se parte de la idea de una reacción entre anticuerpos específicos. Si el debilitamiento de la intensidad del tétanos se relaciona con la neutralización de la toxina, ¿de dónde podría venir la nueva porción que produce la renovación del proceso? La cantidad de suero usada excedía con mucho, al máximo posible del contenido en toxinas del organismo, de modo que, aunque inyectáramos una sobredosis enorme de toxina, ésta no se hubiera manifestado. En todos nuestros casos, la cantidad de antitoxina presente en la sangre y en el cerebro fué siempre muy grande. Sin embargo, esto no impidió la renovación del proceso con sus características habituales. *Es claro que aquí la antitoxina no tiene ningún papel.* La reacción era simplemente la respuesta a la agresión operatoria, o sea, a una extra o contrairritación. Esto alteraba las condiciones dentro de la red nerviosa y creaba durante un tiempo un nuevo estado nervioso que impedía el desarrollo del proceso preexistente.

La falta de fe en las propiedades curativas del suero antitetánico, ha llevado a la clínica a volver a los métodos de tratamiento sintomático. Así, volvimos nuevamente al empleo de la narcosis, la que de todas maneras asegura al paciente un alivio temporario de sufrimiento; se probó con el magnesio, inyecciones intrarraquídeas de novocaína y también de soluciones de ácido carbólico (Synn Suvansa). Se encontró que la novocaína y el ácido carbólico tienen un indudable efecto curativo. Es verdad que este efecto no se presenta en todos los casos; *pero sin embargo, es considerablemente más constante que el efecto de la antitoxina*

específica. La antitoxina específica, tiene por supuesto, la ventaja de que puede neutralizar la toxina en el conducto raquídeo, cuando se la inyecta por vía intrarraquídea. En esta forma, la intensidad de la irritación adicional puede estar y estará algo disminuída. Sin embargo, esto no elimina aquellos síntomas tetánicos que ya se han desarrollado.

La única conclusión que se puede sacar es que, *el tratamiento sérico del tétanos no es específico, ya que la causa de la enfermedad cambia con el desarrollo del proceso.* Por otra parte, las influencias que la clínica toma como sintomáticas, adquieren ahora el derecho de llamarse causales. El suero no presenta ninguna acción curativa en el tétanos, porque el proceso aun durante el período de incubación, pierde aquellas propiedades que la inmunología incluye en la esfera de las reacciones específicas.

El problema de la ausencia de propiedades curativas en el suero no es el único punto de perplejidad en la patogenia del tétanos. Indudablemente que tales dudas son más bien numerosas, pero no creo necesario enumerarlas todas en vista de que no es nuestro trabajo estudiar el tétanos como una forma patológica especial. Mencionaré solamente ciertos rasgos que pueden usarse para dilucidar los problemas con los que estamos en contacto más directo. Un hecho extraño e inexplicado es *la excepcional sensibilidad de los caballos a la toxina tetánica.* Esta sensibilidad no es sólo relativa, sino absolutamente más grande que la que presenta el cobayo, aunque este último se cuenta dentro de los animales más sensibles. Aquí no tenemos en cuenta las relaciones de peso.

Esta es otra prueba de que el tétanos no se puede explicar como el puro resultado del contacto directo de cada uno de los elementos reactivos con la toxina, porque si fuera así, el efecto dependería de las relaciones de peso entre la toxina y el sustrato. Sólo la concepción de este proceso como una forma específica y compleja de reacción nerviosa, *en la que el umbral de la irritación está determinado por la sensibilidad del sustrato reactivo,* es capaz de introducir la claridad necesaria.

Otro hecho se hace comprensible, nos referimos a la observación clínica repetida más de una vez, de que es inútil operar a los pacientes tetánicos. En aquellos casos en que se extirpa la fuente indudable del proceso (por ejemplo por amputación) los

síntomas tetánicos *no sólo no ceden sino que a menudo se hacen mucho más intensos.*

Si la toxina, después de penetrar en el sistema nervioso central a través de los espacios perineurales, participa también en el desarrollo del proceso, lo hace sólo como factor auxiliar; tenemos que tener en cuenta este factor, *pero en la práctica esto no es necesario, ya que el proceso no se detiene aunque se elimine la toxina de las células nerviosas.* En uno de los primeros capítulos de este libro, dedicado al papel del líquido cefalorraquídeo en la patogenia del tétanos, presenté datos que demostraban el retardo considerable en el desarrollo de los procesos patológicos en los animales a los cuales se extraía periódicamente el líquido cefalorraquídeo. En la descripción que hacíamos allí, lo relacionábamos con los problemas de la circulación y con el hecho de que, la extracción de líquido crea un obstáculo mecánico a la invasión de la toxina. *Actualmente, aquellos resultados experimentales, pueden ser explicados de otra manera.* La extracción de grandes cantidades de líquido cefalorraquídeo puede ser considerada como una acción directa sobre el sistema nervioso, que inicia una cadena de irritaciones adicionales. Esto determina una alteración temporaria de las relaciones mutuas de las distintas partes del sistema nervioso. *Entonces, cuando el estado del sistema nervioso está alterado, el proceso que sirve de indicador se desarrollará también en una nueva forma.*

Aquí, encontramos, y no por primera vez, una contradicción. La irritación adicional intensifica en algunos casos los procesos existentes y en otros casos los debilita o aun los extingue. Sin embargo, por muy extraño que esto parezca, es un hecho innegable; por consiguiente, lo único que resta es reconocerlo.

La causa reside en el hecho de que el sustrato sobre el cual actúa es el sistema nervioso, cuyos elementos están interrelacionados en forma muy lábil. Si la irritación que surge en esta red nerviosa es débil, se extinguirá sin extenderse. Las formas desusadas de irritación, tales como las que se ven en patología, se extienden sobre áreas nerviosas considerables y producen una transformación temporaria de las relaciones interneurales que van más allá de los límites del contacto inmediato con el agente irritante. La respuesta a la irritación aquí es siempre compleja, *la reacción procede siempre, no sólo a lo largo de una, sino*

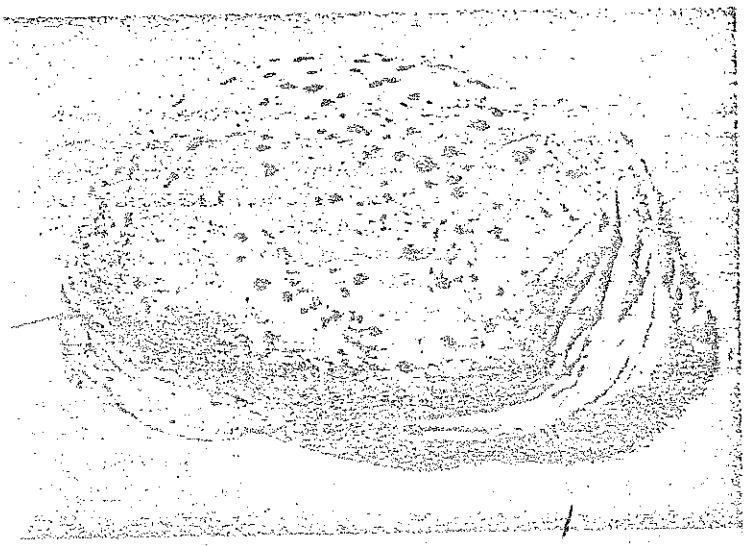

LÁMINA 31. — Hemorragias en el estómago de un conejo, consecutivas a la injuria del nervio ciático.

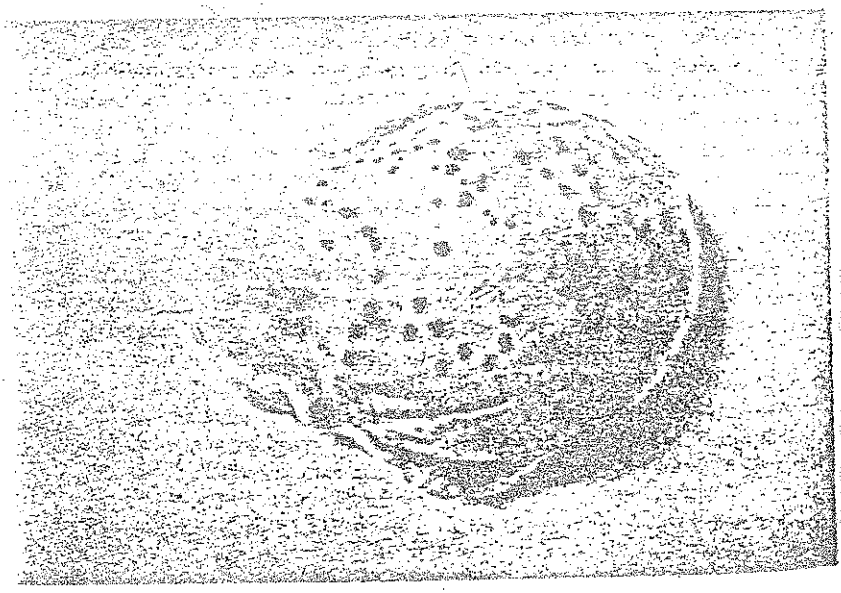

LÁMINA 32. — Hemorragias en el estómago de un conejo rabioso moribundo.

LÁMINA 33. — Papilomas de la mucosa bucal de un perro.

de varias y diferentes vías y es por esto que se manifiestan en distintas formas y en distintos grados. La intensidad de la reacción, el tiempo y número de otros factores que dependen de la conformación individual de una red nerviosa dada, hacen que, una u otra parte de la reacción adquiera mayor preponderancia y, oscurezca las otras partes, determinando la forma externa del proceso. De aquí que, la diferencia en la respuesta en una u otra dirección no se deba a la reacción de comienzo.

El grado de irritación tiene aquí un papel muy importante. Como resultado de nuestras observaciones, encontramos que, cuando el grado de irritación era más grande, tanto más rápido se producía la intensificación del proceso ya existente.

Tengo en mi poder los resultados de una serie de experimentos que pueden servir de prueba parcial de que la toxina si penetra en la región del sistema nervioso central, no permanece indiferente (experimentos de A. V. Ponomarev [7]).

Se inyectaban dosis iguales de toxina tetánica al mismo tiempo en los músculos de la pata izquierda, en dos perros del mismo peso y tamaño. Luego se colocaba a uno de ellos en una celda tan baja que mantenía al animal echado. Al otro, inmediatamente después de la inyección, se lo ataba a un carro cargado con piedras y se lo obligaba a arrastrarlo durante dos o tres horas. En algunos de estos experimentos se obligaba al perro a arrastrar el carro nuevamente, después de un intervalo de doce a quince horas. Los resultados demostraron que, *el tétanos local se desarrollaba antes en el perro que había arrastrado el carro que en el testigo.* La diferencia era considerable, en algunos casos alcanzaba hasta 20 y 26 horas. Es verdad que, en animales especialmente elegidos, el tiempo de aparición de los primeros síntomas, no siempre coincidía. En los experimentos arriba descritos, sin embargo, apareció en todos los casos y lo más importante fué que reveló ser proporcional al periodo durante el cual el perro había estado trabajando.

Se notó también otro fenómeno interesante en estos experimentos. En el perro que había arrastrado el carro, el tétanos generalizado se desarrollaba simultáneamente o inmediatamente después de los síntomas locales. Trismus, rigidez de la columna ver-

7. A. V. Ponomarev, *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 28, Nº 1, 1928.

tebral, etc., aparecían casi inmediatamente después de presentarse los primeros síntomas locales. Tuvimos casos en que, en el momento en que el animal testigo enfermaba, el perro experimentado ya había muerto o estaba a punto de morir.

Los experimentos descritos en otro capítulo de este libro, han demostrado que, el trabajo muscular promueve y acelera la circulación de la linfa (y de las sustancias incluídas en ella), a lo largo del tronco nervioso. Parecería que, la aparición inmediata de síntomas de tétanos generalizado en nuestros perros estaba relacionada con este hecho. Pero aquí surge la duda nuevamente. El trabajo realizado por los músculos de la región del segmento nervioso irritado por la toxina, es también un *trabajo suplementario* para los elementos nerviosos correspondientes, y ahora sabemos cuál es el papel de la irritación adicional en la patogenia del tétanos.

De todos modos, *esto es sólo una cuestión de interés académico*. Si la toxina penetra en el sistema nervioso central o no, los rasgos fundamentales del proceso no se alteran.

Antes de que el punto de vista actual de la patogenia del tétanos fuera confirmado y recibiera reconocimiento general, sólo existían expresiones aisladas que fijaran el centro de gravedad del proceso en los nervios periféricos (Goldscheider, 1894, Courmont y Doyen, 1899). Actualmente son pocos los que recuerdan la existencia de estos puntos de vista, los que fueron aplastados bajo el peso de las llamadas pruebas "oculares" aportadas por la nueva teoría. Esta última como ya hemos visto, no respondió en igual forma a las demandas que se le hicieron y nos hallamos nuevamente en el punto de partida. Por supuesto que esta posición tampoco nos satisface, ya que tiene en cuenta sólo el mecanismo reflejo del tétanos inicial y focal y que es enteramente incapaz de resolver el problema de la generalización de los síntomas tetánicos. Las objeciones presentadas por Ransom y Meyer (1903) siguieron estas líneas generales. Los autores señalaban que, fuera de la corriente eléctrica, la ciencia contemporánea no conocía ningún medio que, originándose en un punto pudiera alterar la excitabilidad de todo el arco nervioso. Veían ellos en esto un obstáculo adicional para reconocer "la invasión dinámica", a través del sistema nervioso, de los cambios que se producen en la periferia. Reconocer tal cosa decían, significaría

"entrar en contradicción con todos los experimentos contemporáneos" [8].

Parafraseando las palabras de Hegel podemos decir aquí: "Tanto peor para los experimentos". Los hechos, y especialmente los hechos tomados del campo de la biología, no siempre tienen un significado independiente del sistema creado por ellos. La transferencia del material de un sistema a otro con el objeto de aportar una prueba a este último, es sólo posible siempre que el material tenga un valor objetivo, confirmado en todas direcciones. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos cada uno de nuestros hechos es sólo un fragmento del fenómeno.

La referencia que hacen distintos autores a la ausencia de datos correctos en la ciencia contemporánea no significa la ausencia real de tales datos en la naturaleza, como se prueba en este libro. Hemos presentado una cantidad suficientemente grande y variada de material, que ponen fuera de discusión precisamente la "invasión dinámica" de la irritación a partir de la región del aparato nervioso terminal periférico hacia todo el complejo de la red nerviosa. Con esto llegaré al final en el examen del material relativo al tétanos como forma patológica especial.

Nuestro trabajo ha perseguido un fin diferente. Ya en el comienzo mismo de este capítulo, aclarando el papel del componente nervioso en el origen de los neoplasmas por alquitrán en el conejo, formulé dos proposiciones previas:

1) La calidad específica de un agente irritante es su capacidad de provocar una forma desusada de irritación nerviosa, poniendo en acción determinados mecanismos nerviosos. Esto se expresa en la periferia por cierto número de perturbaciones funcionales y estructurales que se desarrollan sucesivamente de acuerdo a un plan constante.

2) El sistema nervioso tiene la propiedad, durante un cierto período, a veces largo, de conservar rastros de tal irritación, sin alteración alguna de los rasgos característicos de la misma.

8 Es extraño que olvidaran aquí el tan conocido experimento de Türck, de la estimulación de la pata de la rana decapitada, mediante los ácidos, con el cual se consigue una reacción muy completa y completamente coordinada, que consiste en una serie de etapas.

Ahora estamos en condiciones de confirmar ambas proposiciones. La cualidad específica de la toxina tetánica es su capacidad de provocar una forma constante y característica de reacción nerviosa compleja, mediante la simple irritación del aparato nervioso periférico.

Pasando a la estimación de la naturaleza de esta irritación, debemos mencionar los siguientes puntos:

1) No debe ser referida a ninguna de las categorías conocidas, tales como la táctil, térmica, etc.

2) Su período de incubación característico tiene una duración que no se encuentra en ninguna otra reacción nerviosa más o menos simple.

3) Surgiendo en un punto e intensificándose progresivamente, el proceso implica cierto número de elementos del sistema nervioso en un orden determinado, poniéndolos en un estado en que es imposible la vida.

4) La forma habitual y constante de este proceso puede ser alterada sólo en parte y sólo durante los primeros períodos, como por ejemplo, por la transferencia del punto de irritación primaria desde una región nerviosa a otra.

5) La eliminación del agente irritante puede detener la generalización de la irritación sólo en el comienzo mismo. Si el proceso ha alcanzado un cierto estado, la eliminación del agente irritante ya no lo puede detener.

6) La desaparición de los síntomas externos del proceso no es siempre una prueba de su completa liquidación. El sistema nervioso conserva rastros de la irritación especial primitiva, durante algún tiempo. En muchos casos, si surge una nueva acción, aun un trauma común, que actúe sobre el sistema nervioso, puede restaurarse todo el proceso en su forma típica.

Aun una rápida mirada a estos seis puntos nos permite reconocer que engloban todos los rasgos característicos de todos aquellos grupos de procesos ya descritos en distintas páginas de este libro.

Sin embargo, el tétanos específico puede parecer, con respecto a muchos de sus caracteres, muy semejante a lo que hemos agrupado bajo el nombre de neurodistrofias.

Esta diferencia reside en que, las influencias inespecíficas que dan lugar a las distrofias nerviosas pueden ser de naturaleza muy diversa. Las variaciones aquí están relacionadas sólo con el grado de irritación y con el lugar en que comenzó el proceso. Este hecho fué el que nos dió la idea de la existencia de formas comunes de neurodistrofias. No se debe olvidar sin embargo, *que esta idea es sólo relativa.* Si fuera posible producir el tétanos, no sólo con la toxina tetánica, sino también con toda una serie de sustancias y métodos, incluiríamos al tétanos en el grupo de las reacciones comunes (standard). La única cosa que aparece como realmente específica es el punto del proceso en aquellos casos en que la enfermedad, comenzando con síntomas locales, pasa por toda una sucesión de estadíos. El ser humano y los caballos, comienzan habitualmente de inmediato con los síntomas de tétanos generalizado. *En esta forma, el proceso puede ser fácilmente reproducido en el laboratorio,* empleando distintas influencias; esto ha sido demostrado repetidamente en la primera parte de este libro dedicada a los estados convulsivos.

En consecuencia, una reacción específica es también una reacción de grupo; sólo el número de influencias externas conocidas capaces de producirlas es comparativamente muy pequeño.

También para la difteria ocurre lo mismo. Nadie duda, me parece, de que la difteria es un proceso específico. Ahora que ¿por qué lo llamamos exactamente específico?

Aquí tenemos que distinguir dos aspectos del asunto: el primero se refiere a las manifestaciones externas del proceso; el segundo a las reacciones inmunobiológicas.

Más arriba ya se dió una descripción de los experimentos de Nikitin y Ponomarev[9] que estudiaron el efecto de la inyección de toxina diftérica en el sistema nervioso central del cobayo. Los animales habían recibido previamente enormes dosis de antitoxina específica por vía endovenosa. Esto no los salvó de la muerte, la que se presentaba durante las primeras veinticuatro horas. En la autopsia, se encontraron alteraciones características de las glándulas suprarrenales y de los ganglios cardíacos, aunque *en las condiciones señaladas ni siquiera una molécula de toxina pu-*

9. N. N. Nikitin y A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 30, Nº 1, 1930; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 70, Nos. 3, 4, 1930.

do llegar ni a las suprarrenales ni al corazón. Es claro que estas alteraciones en las condiciones habituales no dependen tampoco del contacto entre la toxina y los elementos de los órganos mencionados, y que el agente productor consiste en procesos de naturaleza nerviosa. Sin embargo, las alteraciones antes mencionadas en el ganglio cardíaco, y especialmente en las suprarrenales, *son tenidas como precisamente típicas* de la difteria.

En otra investigación, también ya mencionada, de G. F. Ivanov[10], que estudió las consecuencias morfológicas de la estimulación de la región del tuber cinereum en los perros, mediante la "operación de la esfera de vidrio" notó que en todos los casos en que hubo un desarrollo violento de alteraciones distróficas en los tejidos, y en que el animal moría dentro de los dos o tres primeros días, se presentaban *alteraciones graves* de las suprarrenales, con pronunciada lipoidosis. Las células de la capa cortical estaban casi enteramente llenas de grasa, lo mismo o más, que lo que ocurre en la difteria.

I. A. Pigalev[11], realizó otra serie de experimentos. Lo que se trataba de probar era si el mecanismo de origen de la alteración diftérica está relacionado con el mecanismo que determina el desarrollo de los síntomas locales en el tétanos. Fué posible sospechar algo semejante, puesto que ya habíamos visto por ejemplo, que el dolor de garganta en la escarlatina era un proceso de naturaleza nerviosa, que reflejaba el proceso nervioso en los tejidos de la periferia.

Gibier obtuvo la inflamación "diftérica" de los tejidos en los conejos, introduciendo toxinas en el recto mediante un tapón o un enema. Esta forma resultaba inconveniente para nuestros propósitos, en vista de la relativa dificultad de operar sobre las relaciones nerviosas del recto, por lo que, realizamos nuestros experimentos en la oreja.

Producíamos una úlcera artificial en la mitad distal de la cara dorsal de la oreja en dos conejos. Con este fin, se preparaba una superficie de tres o cuatro cm. cuadrados de piel y se la cortaba. Hay que ser muy cuidadoso en la separación de la piel

10 G. F. Ivanov. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 74, Nos. 5, 6, 1930.

11 I. A. Pigalev. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 27, Nos. 4, 5, 1927; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 63, Nos. 5, 6, 1928.

de los tejidos subyacentes, ya que la capa que separa a aquélla del cartílago, es muy fina. Posteriormente "o anteriormente" se seccionaban los nervios auriculares, occipitales y faciales por fuera de la región de la oreja, mediante un simple corte en la nuca, en uno de los conejos, cuidando de dejar intactos los vasos y su sistema nervioso. En el segundo conejo, que servía de testigo, no se seccionaban los nervios. Luego se colocaba una torunda de algodón cosida sobre la oreja a la que se mojaba periódicamente con toxina diftérica, durante 24 horas.

Así se encontró que, aun antes de las 24 horas, aparecía en la oreja del conejo normal un depósito blanquecino y fuertemente adherente. El fondo y los bordes de la lesión presentaban una apariencia "grasosa" y sucia. Al retirar la gasa del vendaje, salía junto con una parte del depósito formado sobre la lesión, lo que producía una ligera hemorragia en ese lugar. Al segundo día el fenómeno descrito se intensificaba y al tercero y cuarto días, si el conejo no había muerto, aparecía una intensa supuración debida a la infección secundaria, lo que impedía toda comparación.

En más de la mitad de los conejos en que se habían seccionado los nervios, *la herida de la oreja conservaba su aspecto fresco durante 24 a 48 horas, desarrollando entonces una supuración común.*

En algunos casos la diferencia no fué tan pronunciada. Es interesante hacer notar que para obtener una diferencia marcada, es necesario cortar los nervios inmediatamente antes de aplicar la toxina a la herida. Si se deja pasar un tiempo más largo entre las dos operaciones, el efecto se hace gradualmente menos evidente. Yo he citado más de una vez hechos de esta naturaleza y dado su explicación al describir otras observaciones de la misma especie.

Así por ejemplo, una misma preparación de toxina diftérica tiene efectos distintos sobre los tejidos, *según la integridad o alteración del estado de los nervios de la región correspondiente.* Vemos aquí una semejanza indudable con el tétanos. Esta semejanza va todavía más lejos. Así por ejemplo, los conejos en los cuales se había aplicado toxina diftérica a la superficie denervada de una herida, sobrevivían siempre a sus testigos por

tres a cinco días, lo que para la difteria es un período muy considerable.

En lo que se refiere a la difteria en el hombre, el síndrome en sí tampoco tiene nada de definido, cuanto más de categórico. La decisión final de esta cuestión depende enteramente del análisis bacteriológico. *Una respuesta negativa transfiere la enfermedad al grupo de enfermedades comunes, a pesar de la presencia en la garganta de las membranas características de la difteria.*

De todo esto podemos concluir que, en la difteria, tampoco tenemos pruebas concluyentes que nos permitan ver en las manifestaciones locales de la enfermedad, el resultado del contacto directo de la toxina con cada uno de los elementos que han sufrido. Por el contrario, todo nos induce a pensar que la mayoría de estas manifestaciones, deben su origen a las alteraciones que provoca la toxina dentro de la red del sistema nervioso. Este último tampoco cambia en forma difusa, sino siguiendo una forma más o menos definida, y ésta es la razón de la constancia del orden en el cual se desarrollan los síntomas externos de la enfermedad. Sin embargo, nuevamente debemos decir que, esta constancia no puede ser vista como un carácter específico, ya que, también aquí la reacción tiene un carácter de grupo.

Así hemos decidido la primera cuestión, la de la naturaleza de las manifestaciones externas del proceso diftérico.

La segunda cuestión se refiere a las reacciones inmunobiológicas de esta enfermedad.

Comencemos por el hecho de que el suero antidiftérico revela sus propiedades tanto in vivo como in vitro. Además *su efecto no es solo profiláctico, sino también curativo*, por lo que parecería más favorable para distinguirlo, que el suero antitetánico.

Sin embargo, ¿es esta diferencia realmente tan grande? Veamos la experimentación en animales. Como ya se demostró más arriba (experimentos de Ponomarev[12]), es cómodo elegir las relaciones de la toxina diftérica con la antitoxina; ya que esta última no salva al conejo, a pesar de que se la inyecte sólo 45 minutos después, y en dosis cien veces más grandes que las necesarias para neutralizar la dosis de toxina. Cuando acompañamos

12 A. V. Ponomarev. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 28, Nº 4, 1928; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 64, Nos. 1, 2, 1929; *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, Vol. 97, 1927.

esto de "bombeo", es decir, *cuando creamos las condiciones para que se produzca la penetración de la antitoxina en el sistema nervioso central*, los conejos, por regla general, sobrevivían. Sin embargo, es suficiente prolongar el tiempo entre la inyección de toxina y de antitoxina por unas pocas decenas de minutos, para que el "bombeo" pierda su efecto útil, y los animales mueran.

Hace tres años repetimos nuevamente estos experimentos, pero variando el tiempo intervalo dentro de límites mucho más amplios (experimentos de N. N. Nikitin). Los conejos fueron divididos en dos grupos. La toxina se inyectó en dosis de cerca de una D.M.M., por vía endovenosa, porque estábamos interesados en asegurar la más larga duración posible del proceso. En el primer grupo, la antitoxina se inyectó en la sangre después de 10 horas, en el segundo grupo de 30 a 40 horas después y a continuación todos los animales fueron sometidos al "bombeo".

El resultado fué opuesto al observado por Ponomarev, en sus experimentos. La duración de la vida fué mayor en los conejos sometidos al bombeo después del intervalo más largo. El procedimiento que en los experimentos de Ponomarev, era la condición indispensable para la conservación de la vida, *ahora aceleraba la muerte.*

La penetración de la antitoxina en el sistema nervioso central, ya fuese después de 10 ó de 40 horas, resultó retardada en ambos casos. Pero el hecho de que en el segundo grupo el trauma habitual causado por el "bombeo", fuera considerablemente retardado dió al conejo de uno a tres días más de vida. Estas consecuencias traumáticas de la operación en los experimentos de Ponomarev, quedaron completamente ocultas por la neutralización de la toxina dentro del sistema nervioso central. El trauma fué el proceso menos importante. En los experimentos de Nikitin, la neutralización de la toxina fué ya innecesaria y por lo tanto *el efecto de la operación probó ser debido puramente al trauma.* No obstante, la utilidad del efecto del "bombeo" por sí mismo, depende de haber creado en el sistema nervioso, condiciones capaces de impedir el curso del proceso patológico básico. En el caso considerado, el resultado fué diferente; como sucede en muchos otros experimentos descritos en este libro, el nuevo trauma intensificó el proceso patológico que ya existía en el sistema nervioso.

En la clínica humana, vemos esencialmente lo mismo; en primer lugar, no es extraño que hasta ahora no se haya tomado *ninguna resolución definitiva respecto del suero, como agente realmente específico del tratamiento de la difteria.* E. Friedberger, en uno de sus artículos ha reunido un considerable número de contradicciones de distintas clases relacionadas con este tema. Analizando las distintas estadísticas de mortalidad debidas a la difteria, señala por ejemplo, que en la epidemia ocurrida en Prusia Occidental, de 1885 al 88, fué un tercio menos que en los años anteriores, a pesar de la ausencia de tratamiento sérico, en tanto que en 1926 al 27, aumentó grandemente pese a la amplia administración de grandes dosis de sueros muy concentrados. El autor cita también las estadísticas de Bingel, que se refieren a 937 casos de difteria observados por él en la epidemia de 1913 al 16, en la cual el suero antidiftérico y el suero normal se emplearon en la misma proporción. Las estadísticas de mortalidad en ambos grupos fué semejante.

Friedberger, no establece una relación entre la elevación y la caída en la mortalidad en la difteria por la adopción de medidas profilácticas específicas y terapéuticas, explicándolas por otras leyes que rigen en las epidemias; no considera tampoco probado que el complejo de influencias nocivas en la infección diftérica, pueda ser identificado con la toxina diftérica. Otros autores (Cruveiller, Roux, Kraus, etc.), señalan que no hay paralelismo entre el contenido en antitoxina y el efecto curativo del suero. Gottstein, presenta la teoría de que la inmunidad a la infección diftérica espontánea está asegurada por la presencia de antitoxina en la sangre. Esta teoría citada por Friedberger, es "una hipótesis inspirada pero aún no probada". Finalmente todo el mundo conoce casos de recaída de la difteria *dentro de un corto período después de la curación.* Sin mayores explicaciones se los cataloga simplemente, como casos de reinfección.

Si dejamos de lado los hechos y conclusiones mencionados más arriba, se encuentra que en la clínica humana *el criterio básico respecto de la acción curativa del suero antidiftérico, reposa, no en la cantidad de anticuerpos específicos sino en el factor tiempo.* Las estadísticas demuestran que el efecto curativo disminuye en proporción con el retraso del momento de la inyección del suero. Por lo tanto, a este respecto la clínica coincide con los

datos del laboratorio. La acción curativa del suero antidiftérico, exactamente igual que en el caso del suero antitetánico, *debe ser juzgada a través del prisma del tiempo.*

Por supuesto que debemos adherirnos al significado antiguo del término "especificidad" aplicándolo a las propiedades inherentes a un agente irritativo dado. No obstante, en tal caso, el proceso que comenzó por medio del agente específico, tendrá el derecho de ser llamado específico, en tanto que los anticuerpos específicos sean capaces de abolirlos. Tan pronto como esta neutralización pierde su influencia en el curso del proceso, este último debe ser incluído en la categoría de proceso no específico. Sin embargo, no se puede hacer esto por la sencilla razón de que aun cuando ha perdido su conexión con el agente irritativo, el proceso retiene todavía los rasgos característicos de su desarrollo. Por consiguiente, *el concepto de "especificidad" debe ser definido por otros conductos.*

Un análisis de los datos obtenidos durante el estudio del tétanos, me permitió definir mi punto de vista respecto de este tema. La relación patogénica entre tétanos y difteria es evidente. La diferencia depende de la estructura nerviosa que debido a su sensibilidad, entra primero en combinación con la toxina, y comienza así el proceso.

Se sabe muy bien que para producir un efecto, *es ventajoso inyectar la toxina tetánica en los tejidos (tejido celular, músculos) y no en la sangre, en tanto que con la toxina diftérica sucede lo contrario.* Al mismo tiempo, nuestros experimentos con el "bombeo" revelan que bajo ciertas condiciones, si la antitoxina alcanza al sistema nervioso central, se asegura la curación del animal que de otro modo estaba destinado a morir. Surge claro de estos experimentos, que *en la difteria experimental los receptores de la forma especial de irritación, deben encontrarse en algún lugar de la médula espinal o del cerebro.* Otro mecanismo nervioso, diferente al del tétanos, resulta involucrado en el proceso patológico.

Cualquiera que sean las diferencias en los detalles entre la difteria humana espontánea y el proceso artificial provocado por la toxina, no tienen ninguna importancia en la decisión de la cuestión desde el punto de vista de los principios.

La difteria humana también puede ser fácilmente dividida en dos períodos, relacionados ambos con procesos de naturaleza nerviosa.

Al comienzo la toxina es el agente irritante, que determina alteraciones patológicas en el sistema nervioso, que en el período inicial tienen un carácter funcional. Esto indica que el proceso patológico es mantenido sólo por el foco en que los elementos nerviosos están directamente irritados por la toxina, pero *ésta última* todavía no ha podido infligir un daño irreparable a aquéllos. La eliminación del agente irritante es aquí la extirpación de la irritación, y entonces el suero específico tendrá, ciertamente, un efecto positivo.

El segundo período comienza con una alteración en el curso del proceso, es decir, desde el momento en que *los propios elementos nerviosos dañados resultan la fuente de irritación.*

El momento de transición de la difteria, de un período al otro no debe ser calculado de una manera formal, ya que tanto las particularidades individuales como los factores epidémicos, en el más amplio sentido socio-biológico de la palabra, pueden alargarlo o acortarlo. Es sumamente probable que en muchos casos el segundo período comienza casi simultáneamente con el primero, lo que explica los fracasos en el tratamiento específico aunque se aplique en dosis heroicas y a tiempo.

Desde el comienzo del segundo período el curso del proceso diftérico depende del grado de la lesión infligida a los elementos nerviosos. La curación es todavía posible en este período. El proceso decrece gradualmente tal como lo hemos visto en otras formas de neurodistrofias descritas más arriba. *La enfermedad puede también sufrir una recaída, es decir, repetir repentinamente el síndrome completo de la enfermedad, terminada no mucho antes,* dando lugar así a muchas conjeturas y perplejidades respecto a la causa de la reinfección. Finalmente puede tomar un curso gradualmente progresivo y matar al animal dentro de un período más o menos largo.

Aparentemente el aparato nervioso del corazón resulta inevitablemente involucrado en el desarrollo del proceso dentro del sistema nervioso, por lo que la muerte se produce antes de que el proceso propiamente dicho llegue a tomar una de las formas comunes de la distrofia generalizada. Sin embargo, en nuestros

animales que perecieron después de períodos más largos, entre 20 y 30 días después de la inyección de toxina, siempre fué posible encontrar algunos de los síntomas de la distrofia extensiva característica: emaciación, pérdida de pelo, alteraciones inflamatorias de las mucosas de la boca y de la nariz, hemorragias de los órganos internos, etc.

La producción de grandes alteraciones por dosis mínima de toxina siempre ha parecido desconcertante. Hasta se ha ideado una teoría para explicarlo, en la que las toxinas eran incluídas entre las enzymas.

Sea o no correcto, el hecho es que *esta teoría no es necesaria para entender los procesos en un organismo complejo.*

Para terminar este capítulo, deseo reiterar que el empleo de suero antidiftérico en el segundo período de la difteria es inútil. Estamos aquí frente a un fenómeno idéntico al del tétanos, en que la acción profiláctica de los sueros específicos puede ser separada de la acción curativa sólo sobre bases de consideraciones básicas. *En principio no hay diferencias entre estos dos conceptos;* los síntomas característicos de la enfermedad son ya observables en los primeros períodos de la difteria, en tanto que estos períodos en el tétanos se desarrollan sin síntomas externos. Si se encuentran en el futuro algunos indicios que permitan hacer el diagnóstico más precoz del tétanos, aunque fuera por algunas horas *no hay dudas de que tendremos que reconocer propiedades curativas también al suero antitetánico.*

El punto de vista que hemos expuesto es nuevo, no sólo en el sentido formal sino también en su esencia, ya que *no es explicable por los elementos que la fisiología tiene a su disposición.* Sin embargo, creo necesario adherir a este punto de vista.

En lo esencial, hay un sólo obstáculo para su reconocimiento: *el estado actual de la cuestión en lo que se refiere a la calidad de la excitación.* La opinión que sostiene la mayoría es de que el estado de excitación, conducido por los nervios en cualquier dirección, es siempre semejante y que no presenta ninguna característica especial.

Lo que hemos visto en nuestras experimentaciones con la toxina tetánica despierta muy serias dudas a este respecto.

No hay dudas de que aquí ocurre alguna clase especial de irritación en los centros, que luego sirve de origen a una reac-

ción compleja con ciclo definido de desarrollo. Ya se estableció que el carácter de esta reacción *está determinado por el momento en que la toxina se pone en contacto con el aparato nervioso periférico*. La participación de las otras partes nerviosas está condicionada por este proceso. Por consiguiente, desde el comienzo mismo *alguna forma especial, o hablando figuradamente, "forma tetánica" especial de excitación pasa por el tronco nervioso.*

Debemos mencionar que recientemente la cuestión de la calidad de la excitación, ha perdido sensiblemente la calma con que se la consideraba cuando se formulaba el principio del "todo o nada". Ya en 1892, el profesor N. E. Vedensky, reunió datos capaces de sacudir las sagradas bases de este asunto. Posteriormente en el laboratorio del profesor A. A. Ukhtomsky, que desarrollaba la teoría de los dominantes, se obtuvieron muchos datos nuevos que apoyaban el punto de vista de que "el nervio no es un aparato desacostumbradamente lábil... sino un aparato de labilidad variable, diseñado para la reproducción fiel de distintas formas de ritmos de excitación". El profesor Ukhtomsky y su escuela, defienden esta proposición contra la teoría de la uniformidad de los impulsos nerviosos y contra el principio del "todo o nada". Garten, enunció puntos de vista estrechamente relacionados con ésto, hablando de la presencia de "ritmos inherentes" de la excitación en los distintos tejidos, conceptos a los que adhirieron Lapicque y Piéron.

En 1932, apareció un nuevo trabajo de Paul Weiss, con datos de sus experiencias en el trasplante de extremidades y de músculos aislados en batracios. Sus comunicaciones, al comienzo, despertaron perplejidad, pero la experimentación las confirmó íntegramente. El fenómeno básico era el siguiente: Se trasplantaba un músculo aislado de un animal a otro, y en su nuevo lugar se le hacía llegar una rama nerviosa tomada directamente del nervio más próximo. En esta forma se establecía gradualmente una relación entre el músculo y el sistema nervioso central. Cuando ésto ha tenido lugar, el músculo comienza a contraerse, *pero en una forma absolutamente distinta a la que podría haber sido anticipada*: la contracción del músculo trasplantado se realiza ahora simultáneamente con la del músculo del nuevo huésped. Así cuando se trasplanta el gastrocnemio a una extremidad anterior y se lo pone en contacto con un nervio del plexo braquial, se contraerá,

no al mismo tiempo que los músculos de la extremidad anterior, sino cuando se contraiga el gastrocnemio del nuevo huésped.

El experimento se puede hacer con numerosas variaciones, pero éstas no aportan nada esencialmente nuevo. Para explicar este fenómeno, Weiss propuso la "teoría de la resonancia", encarando la interacción mutua de las estaciones de despacho y de destino, desempeñando esta última la parte principal, por que ella *tenía que "contestar la llamada", cualquiera que fuera la ruta —directa o indirecta— por la que la onda de excitación se extendiese.* Es claro que esto es posible sólo presumiendo diferencias cualitativas en el carácter del proceso que procede a lo largo del nervio y que termina con la excitación.

Los hechos que he mencionado, sin ser idénticos a estos que acabo de describir, deben ser referidos a la misma categoría de fenómenos.

CAPITULO XX

REVISTA GENERAL

Los DATOS que presentamos en este capítulo, lo mismo que los dedicados a la inflamación aguda y crónica, pueden ser aplicados a la interpretación de la patogenia de otras enfermedades infecciosas.

Ya hemos visto que el tiempo es uno de los factores básicos a tener en cuenta cuando se quiere valorar las propiedades curativas de un suero, específico. Pero esto sólo es válido *cuando no nos equivocamos con el indicador*, es decir, cuando el proceso toma su nombre de la causa que realmente lo produce, lo que desgraciadamente no es siempre así. Como ya se ha demostrado, en los experimentos de A. T. Dolinskaya y D. S. Chetvertak, obtuvimos sólo la infección aislada de un riñón por los estafilococos, la que asumía la forma llamada carbunclo; pero la causa del proceso era una gota de formalina inyectada en un ovario tres semanas antes. *Afortunadamente, sabemos de esto para nuestro análisis; si este mismo experimento hubiera sido realizado por la naturaleza, la evidencia falaz nos hubiera hecho ver en el estafilococo la causa de todos los síntomas.*

No cabe ninguna duda de que hechos semejantes son muy abundantes en la clínica humana. *La enfermedad toma su nombre de la causa, pero sólo de una de sus numerosas consecuencias*, y demasiado a menudo, de aquélla que en todo el proceso es, quizá, la menos importante. Ya hemos tenido ocasión de detenernos sobre ésto describiendo nuestras experiencias clínicas en casos de meningitis cerebroespinal.

Se sabe bien que mientras se reconoce a la meningitis como una enfermedad infecciosa, casi no tenemos en qué basarnos

para considerarla contagiosa. Los raros casos de meningitis familiar no prueban nada, ya que encontramos aquí, además de la infección, una larga serie de otros fenómenos coincidentes. El contacto con los meningococos no es suficiente, por sí mismo, para provocar la enfermedad. Otros procesos se desarrollan previamente preparando el campo en que tendrá lugar la interacción de los microorganismos con el macroorganismo. Ahora bien, si el caso es así ¿qué conclusiones prácticas podemos sacar de nuestro conocimiento del meningococo? ¿Nos ayuda eso a explicar algo?

Recurriendo al uso del suero específico en el tratamiento de la meningitis, esperamos liquidar al microbio. Pero éste sólo aparece como consecuencia de otra causa. Eliminar el microbio y dejar las condiciones que lo hacen patógeno, es una hipótesis de trabajo que difícilmente satisface, sobre todo si se considera que la tarea de eliminar al microbio no es nada fácil de lograr.

Las reacciones específicas privan al microbio, simplemente, de su capacidad de actuar como agente irritativo; lo neutralizan y lo convierten en un saprófito. De ningún modo se consigue destruirlo materialmente. Es precisamente este factor el que ha dado lugar al temor del peligro que representan los portadores de bacterias y las constantes precauciones que se toman para la esterilización, en los casos de pacientes que han curado de escarlatina, tifoidea, etc.

Han pasado casi treinta años desde que se hicieran las primeras tentativas de tratamiento con suero para la meningitis (Kolle y Wassermann). Este período de tiempo ha sido suficiente tanto para perfeccionar el preparado original, como para aclarar su valor real. Sin embargo, aún no hemos logrado salir de la esfera de los experimentos primitivos. Cada año probamos un nuevo suero, preparado por medio de antígenos nuevos, accidentales, y cada año después de un corto período de entusiasmo, tenemos que lamentar la pérdida de nuestras ilusiones.

A veces el deseo de obtener a toda costa algún efecto con el suero en la meningitis, llevó a los médicos a una posición totalmente falsa. Por ejemplo, yo conozco casos en que se dió de seis a nueve inyecciones de suero a niños de 3 a 6 años de edad. Durante ese período los pacientes recibieron cantidades que iban de 600 a 900 cc. de suero. La curación de esos niños fué cargada en

la cuenta de los triunfos de la terapéutica específica, a pesar de que el momento decisivo favorable del proceso, comenzara después de la sexta o novena inyección. Se podría preguntar entonces, ¿por qué fracasaban las primeras inyecciones? ¿Por qué la porción X del suero, que hasta ese momento había sido indiferente, adquiere rápidamente propiedades de acción específica tanto sobre la enfermedad, como sobre el microbio?

Dudas de esta naturaleza parece que encuentran su camino también en la clínica; de todos modos la conducta de los médicos prácticos es una prueba suficientemente clara de tales dudas. Sin renunciar al suero y conjuntamente con él, la clínica hace el más amplio uso de toda otra forma de operaciones terapéuticas en el tratamiento de la meningitis. Es prácticamente imposible encontrar casos claros entre su material, a pesar de lo cual, la clínica está atada a la tradición. Si el momento favorable de la enfermedad coincide en tiempo con una de las numerosas inyecciones de suero, el resultado es atribuído precisamente a ésta, a la que se considerará específica. La esperanza surge de nuevo, el trabajo se concentra en la búsqueda del microbio necesario y en la diferenciación de sus propiedades, se preparan nuevos sueros y se inician nuevas series de experiencias.

El laboratorio apoya a la clínica con todas sus fuerzas. Mediante experimentos contraloreados, prueba que mezclando meningococos virulentos con distintas dosis de suero específico, no pueden producir meningitis en los conejos aunque se los inyecte por vía suboccipital o intracerebral. Así fueron, por ejemplo, los recientes experimentos del Prof. P. F. Zdrodovsky y sus colaboradores. Estos experimentos son indudablemente interesantes, pero éllos sólo prueban que es posible producir meningitis en el conejo por la inyección directa de virus en el sistema nervioso central y que *en tales casos, cantidades aun mínimas de suero antimeningocóccico tienen efecto específico real.* Sin embargo, estos hechos sólo contribuyen a hacer aún más incomprensible por qué el mismo suero, empleado en dosis enormes, se demuestra inútil en los casos de meningitis espontánea del ser humano, a pesar de ser inyectado directamente en la región afectada.

El hecho de que es posible producir meningitis en los conejos, experimentando con inyecciones intracerebrales de meningococos, no tiene ninguna significación especial. La producción de

infecciones en las mismas condiciones, con muchos otros microorganismos, determinan el mismo proceso y aun con mucha mayor constancia. No es sorprendente que los sueros específicos tengan algún efecto en estos casos, ya que *el microbio ha sido hecho aquí el iniciador real del proceso.* Sin embargo, el efecto se obtiene sólo durante el primer período, cuando el suero es inyectado o junto con el microbio o en las horas que siguen inmediatamente a la infección.

El proceso que enfrentamos en la meningitis espontánea del hombre puede ser enteramente diferente. Cuando el riñón se encuentra en el camino del desarrollo de los procesos distróficos, provocado por la irritación del aparato nervioso del ovario o del testículo, *es el primer órgano que se afecta de tuberculosis.* Si el mismo proceso surge en otro lugar, *el riñón permanece sano hasta el fin.* Ya sabemos por la clínica humana que la tuberculosis simultánea del testículo y del riñón es de ocurrencia frecuente, pero que no es de ningún modo la regla. En nuestros experimentos, sin embargo, la inyección del virus en el testículo dió el 100 por ciento de afecciones renales. Es claro que *la tuberculosis del testículo que se desarrolla espontáneamente, es distinta del proceso artificialmente producido.* Pueden estar estrechamente vinculados en lo externo, pero son esencialmente diferentes. En el primer caso el virus es el *indicador* de una forma de estado patológico; en el segundo caso es el *iniciador*, de otro.

El sistema nervioso en sí mismo es centro y periferia. Los procesos bioquímicos que tienen lugar en él están sujetos a la misma regulación nerviosa que en el hígado, corazón, músculos estriados, etc. La creación de combinaciones patológicas temporarias o permanentes, determinan el desarrollo de procesos patológicos en distintos órganos, incluidos los del mismo sistema nervioso. Aquí como sucede en otros lugares *el proceso distrófico posee particularidades cualitativas.* Estas como hemos visto dependen tanto del lugar de origen del proceso, como del carácter de la irritación primaria. Como resultado, el proceso se manifiesta por los meningococos, en otros por bacilos de la tuberculosis y en fin en otros, por fenómenos degenerativos. Las reacciones inmunobiológicas, no son capaces en ningún momento de alterar ni el origen ni el desarrollo de los procesos de esta categoría. Lo más que podemos esperar aquí, es la supresión de la irritación adicio-

nal por la eliminación del microbio; *pero es precisamente esto lo que no garantiza la inmunidad*. El microbio perece en los tejidos normales, aun en la vecindad inmediata de las zonas patológicamente alteradas, donde es capaz de mantenerse a sí mismo, tanto tiempo como esta vecindad retenga su estado biológico normal, y por lo tanto el funcional también normal. Si las primeras alteraciones que eran la causa de la distrofia de los tejidos son temporarias y pasan gradualmente, las alteraciones de los tejidos también desaparecen y con ellas los microbios. Para esto no se requiere ninguna forma de inmunidad especial.

Sabemos muy bien que los sueros correctamente preparados poseen propiedades específicas, y sin embargo hay casos en que no producen ningún efecto en el organismo; ¿no es esto una prueba de que las reacciones mencionadas no tienen papel alguno en los procesos que nos ocupan? Es difícil renunciar a los puntos de vista habituales y ya antiguos, sobre todo para decidirse a tomar una nueva línea de conducta. Pero esta elección se hace de una manera inconsciente; ya que la preparación de suero contra la difteria y el tétanos es una tarea a la que se dedican todos los institutos que trabajan en inmunidad. La producción de otros sueros se hace sin ningún plan, de acuerdo con las inclinaciones individuales del investigador, quien accidentalmente tiene o pierde interés por un asunto particular.

Ha llegado el momento de hacer una revaluación de toda la situación desde su comienzo mismo. Lo que hemos observado, nos hace dudar legítimamente, y nos aventuramos a negar que la curación de una meningitis cerebroespinal sea el resultado de reacciones inmunobiológicas. Aun cuando el suero antimeningocóccico tenga un efecto terapéutico aparentemente claro, éste puede depender no sólo de las propiedades específicas del suero, sino también de la irritación adicional que ha demostrado ser útil en algunos casos dados, determinando la transformación necesaria del estado del organismo.

El hecho de que la meningitis cerebroespinal se presente a menudo en forma epidémica no altera el asunto. El conocimiento del microbio —*iniciador indudable— de muchas formas de enfermedades individuales y colectivas*— fué un gran adelanto en la investigación de la patogenia de la infección; en ésto consistió el magnífico servicio prestado por Pasteur. Pero al mismo tiempo

ello ha simplificado artificialmente la realidad, haciendo posible la unión de procesos entre los cuales sólo existe una semejanza externa, basada en una característica particular y a menudo accidental.

Sabemos por los datos que ofrece la epidemiología del cólera, que esta enfermedad es precedida, acompañada y seguida por las enfermedades llamadas cólera símiles. En su aspecto externo estas enfermedades no difieren prácticamente del cólera (diarrea, vómitos, convulsiones, enfriamiento de las extremidades, bradicardia, etc.); pero el microbio del cólera no aparece en el organismo de estos pacientes. *En consecuencia, el aspecto externo de la enfermedad aquí no está necesariamente relacionado con el vibrión colérico.* El conjunto de esta reacción compleja debe relacionarse con la categoría de reacciones de grupo; ya que tiene una composición definida de partes que se desarrollan sucesivamente y que pueden ser puestas en movimiento por la influencia de otros agentes.

En el capítulo sobre las formas comunes de las neurodistrofias he descrito nuestros experimentos sobre la llamada "predisposición". *Esta condición ha demostrado ser una alteración temporaria o permanente de la configuración de un sistema nervioso dado, en el cual han aparecido puntos separados de excitación patológica.* Si durante los períodos de cólera epidémico, todo el complejo de síntomas coléricos se revela sin participación del microbio correspondiente, éllo significa que numerosas personas que viven habitualmente en una localidad y a menudo en circunstancias sociales semejantes, están sometidas simultáneamente a la influencia de irritaciones similares pero desusadas, que determinan una forma definida de "predisposición" del organismo. La irritación adicional (en nuestra terminología, el "segundo golpe") *transforma el estado de predisposición oculta en un proceso claramente visible.* Es probable que no todas las irritaciones sean capaces de actuar como este "segundo golpe" y que el vibrión colérico tenga una cierta preeminencia a este respecto, porque las estadísticas revelan que su acción determina realmente una agravación del proceso. Sin embargo, es más probable todavía que el vibrión colérico no sea el único factor patognomónico del cólera, ya que el mismo cólera en su conjunto, no puede ser considerado como una "unidad nosológica" simple. La actividad del microbio

en este caso resulta simplemente *la actividad de un agente catalítico.*

¿Puede el microbio del cólera producir el síndrome típico de la enfermedad en el organismo sano? Por supuesto que hablo aquí de los seres humanos, ya que el vibrión no es, en general, patogénico para la mayoría de los animales.

Es curioso que sea difícil aclarar este problema. Los casos de infección de laboratorio no dan una respuesta definitiva, primeramente porque existen muy pocos casos de esta naturaleza y luego porque los resultados obtenidos son contradictorios. El experimento más conocido es el realizado en el laboratorio de I. I. Mechnikov. Muchos de sus colaboradores tomaron cierta cantidad de cultivo puro de vibrión colérico por boca. Uno de ellos enfermó rápidamente con síntomas de gastroenteritis permaneciendo los demás sanos. Aquí vemos que no existen datos decisivos para juzgar cuál es exactamente la forma de acción del microbio —es decir, si es el iniciador real del proceso, o si sólo facilita su más rápida aparición.

De esto no se debe concluir que el vibrión colérico sea inocuo en general y que el peligro de su presencia, por ejemplo, en los depósitos de agua sea exagerado, ya que sus propiedades como agente catalítico y su capacidad de agregar algo que agrava el proceso básico se revelan en las estadísticas de la morbilidad y mortalidad del cólera. Pero en patología, es decir, en la teoría del origen y formación de las enfermedades, es necesario destronar este concepto o para decirlo más correctamente, *asignarle su valor real;* sino, no encontraremos el camino para salir de este punto muerto al cual ha sido llevada la patología por la acumulación de tantas contradicciones.

Lo que se acaba de decir no coloca a la meningitis, cólera o enfermedades cólera símiles, en una posición aislada especial. No dudamos por ejemplo que la infección tiene un papel aún menor en la epidemiología de la gripe. Por supuesto que las afecciones de tipo inflamatorio común de las cavidades oral y nasal, de los pulmones y del tracto gastrointestinal (formas intestinales y pulmonares de la gripe), *son la forma más común de la distrofia nerviosa que hemos observado en nuestros experimentos.* No es sorprendente que en esta extraña infección no haya signos de inmunidad, y la recaída es posible ya dentro de los pocos días

después de la convalescencia. Es precisamente esta inclinación a la recaída lo que caracteriza el proceso de tipo neurodistrófico y es precisamente en tales procesos donde este fenómeno es perfectamente comprensible. Los casos de gripe familiar se explican fácilmente por la uniformidad de constitución y similitud de condiciones de vida y de medio ambiente. Finalmente, la epidemiología de la gripe incluye formas de contagio que son incompatibles con la idea de la infección. Así por ejemplo, una vez la gripe que parte de Berlín se extiende por alguna razón hasta París, en tanto que la vez siguiente cambia su dirección en 180 grados y de Berlín pasa a Moscú. La teoría de la infección no responde a estos problemas; en consecuencia, la solución debe buscarse por otros caminos.

El viejo término ruso "*povetrye*"[1] ha sido reemplazado por el término "epidémico". Sin embargo, aquella vieja denominación tiene una partícula de verdad. Nuestros experimentos revelan que, los agentes bacterianos, químicos y físicos son igualmente capaces de comenzar los procesos distróficos dentro de la red del sistema nervioso; en su curso posterior, estos procesos no quedan indefinidos, sino que por el contrario, toman rápidamente una forma cualitativa particular. En el enorme complejo de influencias comprendido en las palabras clima, estación, meteorológico, etc., el análisis del significado de las distintas partes y de sus distintas combinaciones, está muy lejos de haberse completado. Es más que probable que, muchos de ellos no actúen, tal como se lo supone en general, "minando la resistencia del organismo"(?) pero si se lo considera particularmente, *es posible que produzcan una forma definida de transformación en el sistema nervioso de los animales de una misma especie.* Volviendo al punto básico de nuestra exposición, pregunto: ¿significa todo ésto que la meningitis cerebroespinal, el cólera y ciertas otras enfermedades epidémicas no pertenezcan a la categoría de los procesos específicos? Por cierto que no. Estas enfermedades son específicas, indudablemente, pero la especificidad debe, como lo hemos dicho más de una vez, *ser considerada en forma muy distinta a la que lo ha sido previamente.*

Los procesos infecciosos llegan a su forma definitiva y cum-

[1] Este viejo término popular tiene su origen en la palabra *Veter*, viento. (Ed.)

plen su curso cíclico *como resultado de la constancia del mecanismo nervioso sobre el cual se desarrollan.*

El microbio que se descubre en los focos de las partes afectadas, puede tener una participación de *triple aspecto.* O bien es el agente productor, es decir, el iniciador real del proceso (como en la peste, ántrax, muermo, etc.); o bien actúa como agente catalítico específico, es decir, facilita la aparición de procesos preexistentes, mediante la acción de otros agentes; o bien, finalmente, hace su aparición casual en los tejidos cuya situación biológica ha sido alterada en forma tal que favorece precisamente la pululación de este microbio y no de otro. En este último caso, el microbio es sólo un indicador del proceso ya presente.

El microbio como iniciador puede subsiguientemente convertirse también en el indicador del estado patológico provocado por él. Esto es especialmente claro en el caso de la sífilis.

Estudiando la patogenia de la sífilis es necesario tener presente dos procesos absolutamente distintos *que coinciden en tiempo,* lo que los hace aparecer como inseparables. Sin embargo, están realmente unidos sólo por un momento y sólo en el comienzo mismo.

Ambos procesos comienzan con el momento de la infección.

El primero consiste en la penetración de la espiroqueta en los tejidos y desde aquí en el sistema circulatorio, a través del cual alcanza a todo el organismo, multiplicándose y quedando fijada en algunos lugares más o menos definidos. Se ha establecido que esta distribución de la espiroqueta tiene lugar rápidamente, en el curso de pocas horas. Como antígeno, la espiroqueta provoca una fuerte reacción de inmunidad.

Disminuyendo gradualmente el poder patógeno de la espiroqueta hasta hacerla inocua, es decir, privándola de sus propiedades de irritante, el organismo es igualmente incapaz de matarla. En esa forma puede vivir en perfecta armonía con el organismo, tal como éste vive con los bacilos de la tuberculosis y con muchos otros microbios patógenos y no patógenos. *En estos estados tenemos espiroquetosis, pero de la espiroquetosis a la sífilis hay un largo trecho.*

El segundo proceso, cuyo comienzo coincide con el primero, se refiere a la irritación de los elementos nerviosos de los tejidos en el lugar de la infección.

Para obtener la esclerosis en los conejos, es imprescindible hacer la inoculación en el espesor de la piel. La importancia de esta circunstancia ya ha sido destacada repetidas veces, cuando he analizado la génesis de muchos otros procesos. *Es precisamente aquí, en la región del aparato nervioso periférico, donde tiene su iniciación el proceso que luego ha de recibir el nombre de sífilis.* En este punto, la espiroqueta irrita al organismo no simplemente como un antígeno. La reacción que provoca en el lugar no tiene nada que ver con las reacciones de inmunidad. Entrando en íntima asociación con el aparato nervioso, se convierte en un irritante específico operando la palanca que inicia el mecanismo fatal que ya conocemos; una vez que este mecanismo se ha puesto en marcha, continúa en forma cronológica y el proceso se desarrolla paso a paso, implicando gradualmente a todo el organismo. Si en el momento de la infección, la espiroqueta penetra sólo en el sistema circulatorio mientras el aparato nervioso periférico permanece, por alguna razón indemne, la sífilis no se desarrollará y todo el proceso no irá más allá de una espiroquetosis y obtendremos así un "inútil".

La aptitud de la espiroqueta para ser un irritante nervioso y sus funciones antigénicas están relacionadas mutuamente. Desde el momento en que se logra la inmunidad, es imposible una nueva infección por sífilis, en el sentido de una repetición de todo el síndrome; sin embargo, se puede producir una nueva invasión hemática, es decir, que se puede producir una nueva generación de espiroquetas en el organismo inmune, tal como fuera demostrado hace ya mucho por los experimentos de Kolle. Es evidente que el organismo no impide que las nuevas espiroquetas invadan sus tejidos, pero aquél ya no reacciona mediante el desarrollo de una reacción especial. Por otra parte, durante el primer período, cuando todavía no se ha alcanzado la inmunidad, la espiroqueta no sólo conserva sus propiedades de irritante de la célula nerviosa, sino que cada nueva irritación infligida a esta última, encuentra un terreno ya preparado por la acción de la irritación primaria. La rapidez de la respuesta ha aumentado, es decir, que el período de la incubación se ha acortado.

Como la espiroqueta es un agente irritante muy débil pone a la célula nerviosa en condiciones de reaccionar dando la correspondiente forma de esclerosis de los tejidos periféricos, sólo después de

largos períodos (3 a 4 semanas). Durante todo el período precedente de incubación, la espiroqueta es incapaz de multiplicar estos focos. Por el contrario, *se puede presumir fácilmente que el foco quede estéril dentro de cierto período después de la infección, lo mismo que los tejidos estériles de un perro antes del desarrollo en ellos de síntomas distróficos que terminan en una úlcera trófica.* En el momento en que se desarrolla la esclerosis, aparece la espiroqueta en ese lugar, en el que se multiplica y vive en forma saprofita. Se radica sólo en el área en que las condiciones físico-químicas y biológicas están alteradas en tal forma que permiten su entrada. Si ella agrega algo que facilita el mantenimiento de la esclerosis, no se sabe; probablemente su presencia no tenga ninguna significación especial. Tan pronto como los fenómenos distróficos de una determinada región disminuyen, la esclerosis desaparece por sí misma y con ella también la espiroqueta, quedando los tejidos nuevamente estériles.

De esto podemos sacar tan sólo una conclusión: *la relación entre la espiroqueta y la esclerosis no es unilateral.* La dependencia mutua es aquí evidente. Si la espiroqueta produce la esclerosis, ésta a su vez crea las condiciones para la aparición de aquélla.

La irritación determinada por la espiroqueta en cualquier punto de la red nerviosa no muere sino que pasa a una forma de proceso remitente característico. Así, cuando la esclerosis ha aparecido, alcanza rápidamente su tamaño o mejor dicho un *tamaño límite*, más allá del cual no va y luego de persistir por un tiempo más o menos corto, desaparece, se haya hecho tratamiento o nó. Entonces comienza una pausa seguida por un rash roseólico, que es seguido de otra pausa y así sucesivamente a través de una serie de nuevos focos locales y de nuevas pausas. El resultado es *un ciclo característico de período de enfermedad y de intervalos libres.* Esto sólo debe llamar la atención hacia el sistema nervioso para el cual la forma rítmica de actividad es característica.

Esta enfermedad afecta al comienzo sólo la piel y las mucosas, pero el proceso se generaliza a todos los órganos y tejidos, aunque siempre conservando sus caracteres específicos, tanto en lo que se refiere a sus localizaciones "favoritas" como en lo que se refiere al carácter de las alteraciones de los tejidos. *Las peculiaridades cualitativas de la irritación original se mezclan dando*

una forma definida de proceso neurodistrófico de desarrollo progresivo.

La espiroqueta es un irritante indudablemente débil, lo que explica por qué la reacción original se retrasa de 3 a 4 semanas. Pero ya hemos visto más de una vez que, cuando se consideran las consecuencias alejadas de ciertas formas de trauma nervioso, *los agentes irritantes débiles se encuentran siempre en su origen.* La terrible devastación que a veces graba la sífilis en el organismo durante sus últimos estadios, está relacionada precisamente con este hecho.

La cura de la sífilis significa detener el progreso de los procesos neurodistróficos dentro del sistema nervioso. Luego la espiroqueta desaparecerá por sí misma, lo mismo que desaparece la esclerosis sin ningún tratamiento durante el "desarrollo regresivo" de esta última, como resultado de los cambios de los tejidos de la región.

En lo que respecta a la tuberculosis las cosas son más complicadas.

Ya he señalado que las variedades habituales del síndrome tuberculoso en el hombre, en contraste con el carácter estereotipado de la infección de laboratorio en los animales (conejos, cobayos), es notable. Esto, conjuntamente con otros hechos, descritos en el capítulo sobre inflamación crónica, nos llevó a dudar de que muchos procesos que en clínica se rotulan bajo el nombre de tuberculosos, *tengan en realidad, derecho a tal designación.*

En sentido clínico, hay personas que desarrollan tuberculosis a pesar de ser inmunes a ella. No estamos aquí frente al caso en que el virus actúa como antígeno, salvo quizá, en lo que se refiere a algunos niños. Por lo tanto, en clínica humana, los bacilos de la tuberculosis, *sólo rara vez son los iniciadores de la enfermedad.* Por supuesto que el tubérculo, como reacción local de los tejidos, está específicamente relacionado con el agente irritante, pero ésto no es suficiente como para caracterizar todo el proceso.

Por otra parte, en la tuberculosis experimental producida infectando animales sanos, *el virus es el iniciador de la enfermedad,* y es lógico que siendo un agente irritante específico, dé una forma constante de respuesta. Las diferencias dependen casi exclusivamente de la fuerza del agente irritante y del lugar en que co-

mienza el proceso. Como resultado, *obtenemos aquí, en principio, la misma forma de reacción que en el tétanos.*

En los casos de tuberculosis espontánea, es una futilidad aumentar la inmunidad inyectando gérmenes vivos o muertos o anticuerpos específicos. En nuestros experimentos en que inyectábamos distintos lugares del tracto gastrointestinal de los conejos, con tuberculosis, vimos que, *en un mismo* animal y *en un mismo* sistema de órgano, los microbios se comportaban diferentemente en dos *lugares casi vecinos.* En un lugar, producían generalización del proceso más allá de los límites de la inyección; en el otro, en cambio, morían a veces tan rápidamente que se hacía difícil encontrar el lugar inyectado. Ningún atributo de los microbios, ni siquiera su resistencia a los ácidos, ni su cubierta cérea los salvan de la muerte. Es claro que el papel de la cubierta cérea del bacilo tuberculoso como factor absoluto en su capacidad de resistir, *es una leyenda que es tiempo de echar al olvido.*

La inmunización artificial puede actuar sólo contra la tuberculosis activa, pero no tiene acción alguna contra la tuberculosis pasiva en la que el microbio sólo inicia otro proceso. *El peligro de la tuberculosis es el peligro de esas formas de distrofias con las cuales el microbio se asocia secundariamente.* Todo lo que sea capaz de intensificar la distrofia aumenta tanto la extensión como la intensidad de la tuberculosis, aunque esos mismos medios eleven la inmunidad específica a sus más altos niveles.

En el caso de la sífilis vemos que las propiedades antigénicas de la espiroqueta y su capacidad de ser un agente irritante nervioso están relacionadas; en lo que respecta a la inmunidad, la nueva inoculación de virus no produce ninguna reacción visible. *Esto no ocurre en la tuberculosis.* La inmunidad no priva al antígeno de sus propiedades de ser un irritante nervioso y la tuberculina puede intensificar fácilmente los procesos distróficos ya existentes. En vez de ser eliminados los viejos focos, se forman nuevos porque la existencia de inmunidad no afecta la capacidad del microbio para vivir en los tejidos del animal inmune. Actualmente la clínica conoce tantos casos de fracasos en la aplicación de la terapéutica específica en la tuberculosis, que ya ha sido casi enteramente abandonada. Sólo en el campo de la oftalmología se emplea todavía en algunos casos como medio terapéutico. Pero, si la tuberculina es útil sólo en el caso de la tuberculosis del

ojo, *lógico será buscar la solución de este acertijo, no en la tuberculosis, sino en el ojo.*

Para resumir: el mejor tratamiento de la tuberculosis consiste en reposo, alimentación conveniente y clima, es decir, medios que son igualmente efectivos en un gran número de enfermedades crónicas que externamente no tienen nada en común con la tuberculosis.

La patogenia de la tuberculosis puede ser sometida a un análisis más detallado. Lo mismo puede hacerse con la patogenia de ciertas infecciones que no han sido mencionadas en el curso de nuestra exposición. Sin embargo, me abstendré de hacerlo, porque un análisis semejante anticiparía un trabajo experimental que todavía no ha sido hecho. Las proposiciones que se anticipan aquí, relativas a la naturaleza de las relaciones específicas en patología apuntan no sólo a las formulaciones de una nueva forma de interpretación de estos procesos, sino sobre todo, a convertir el problema en discusión, en el sujeto de un trabajo concreto.

Hasta el presente, ésto no se puede hacer, porque al término "especificidad" se le ha asignado el papel de indicador de una regularidad de orden muy limitado, de fenómeno señalador "sui generis", presumiendo la imposibilidad de análisis posterior. *Para llamar específico a un proceso sólo hace falta rotularlo.*

Este procedimiento es admisible en lo que respecta a procesos biológicos, dado que juzgamos sobre las cualidades específicas de un agente por las reacciones del sustratum sobre el cual actúa; por ejemplo, por las reacciones de un sistema complejo de partes exactamente reguladas. O bien renunciamos a reconocer toda la historia del desarrollo en conjunto, o bien, en caso contrario, debemos sacar las conclusiones apropiadas. ¿Cómo es posible que creamos que el protoplasma vivo haya retenido su capacidad de desarrollo progresivo a pesar de la infinita variedad de formas de resistencia a las que ha estado sometido durante millones de años, dando lugar finalmente al hombre, y que haya permanecido, sin embargo, dependiente de innumerables agentes específicos listos para provocar en cualquier momento la renovación de propiedades sin precedentes?

Los agentes extraños, procediendo del exterior, provocan en este sistema una reacción en elementos que no son indepen-

dientes, en ningún momento de su existencia. Cada forma se origina en múltiples y definidas unidades activas, y estas últimas a su vez están ligadas unas a otras por todo un sistema de conexiones. Estímulos fisiológicos ponen en acción mecanismos definidos durante un período definido. Posteriormente el proceso termina o es transferido automáticamente a otra región, porque el orden en que se incluyen las nuevas ligazones de todo el sistema, están ya predeterminadas en la propia función.

Por otra parte, ¿cómo puede surgir un organismo complejo?

Encontramos similitudes muy estrechas en patología; las diferencias estriban en el carácter inusitado de la irritación y en los puntos en que se origina. Es natural que en estas condiciones, el funcionamiento de los mecanismos fisiológicos sufran una profunda alteración, aunque, sin duda, en forma anárquica. El proceso tiene *su propio orden y su propio plan*, y como ya hemos visto repetidamente, este plan es efectivo y estricto. Entre su comienzo y su desaparición, el proceso pasa sucesivamente a través de distintos estados, los síntomas aparecen siguiendo un ciclo definido que permite el registro de las distintas enfermedades y su sistematización. Sin embargo, la individualidad o especificidad del proceso no es absoluta. Ya sabemos cuán largo es el tiempo que transcurrió antes de que el viejo concepto de "fiebre" fuera diferenciado en las distintas formas de tifus —abdominal, exantemático y remitente— y cuán difícil es todavía diagnosticar ciertas formas patológicas y sobre qué minúsculos detalles descansa a veces la decisión correcta.

Lo mismo puede decirse de los síntomas separados. Tomemos por ejemplo el rash del sarampión o de la escarlatina. Ambos podrían considerarse como reacciones estrictamente específicas, si no fuera por los casos en que interviene la llamada idiosincrasia, en que un mismo agente irritante produce en distintos sujetos distintas clases de rash; en un caso el tipo escarlatinoso, en el otro el tipo sarampionoso. Cada día la clínica encuentra hechos semejantes en los distintos campos de su actividad.

Por esto, no hay reacciones específicas genuinas relacionadas con un solo agente irritante específico. Todas pertenecen a la categoría de reacciones de grupo, *sólo el número de los agentes productores en cada grupo es el diferente.*

Nuestra tarea era la de dilucidar el mecanismo básico común de todas las enfermedades; y el lector ha visto que los resultados de cada uno de nuestros experimentos llamaba invariablemente nuestra atención hacia el sistema nervioso. Lo mismo pasaba con respecto al problema de las reacciones específicas. *La calidad de un agente irritante es su incapacidad de producir en el sistema nervioso el desarrollo cíclico de un proceso definido, cuyas leyes básicas están estrechamente relacionadas* con las leyes de los fenómenos reunidos en este libro bajo el nombre de procesos neurodistróficos.

Un agente irritante específico no provoca sólo una forma de reacción en la red del sistema nervioso. El trauma nervioso ordinario, se agrega siempre a la irritación especial. La forma especial de procesos distróficos se acompaña de la forma común, y a menudo puede esta última oscurecer totalmente a aquélla; o bien, la forma común puede comenzar su aparición mucho tiempo después que la forma especial ha sido eliminada. *Aquí reside el peligro de esos métodos específicos de tratamiento que se usan comúnmente en la práctica diaria.*

Más de una vez, se han alzado las voces aisladas de algunos médicos, advirtiendo contra la seducción que ofrecen las inoculaciones de las pruebas diagnósticas (reacción de Pirquet, Shick, Dick, etc.), de tan amplio uso en las escuelas y clínicas pediátricas. Tales voces no han sido escuchadas como debieran, sólo porque señalaban hechos aislados que no podían explicar. Ciertamente que ellos se oponían a las numerosas objeciones opuestas por parte de los que sostenían el punto de vista de que las inoculaciones cutáneas son inofensivas, basándose en el hecho de que *en la gran mayoría de los casos tales operaciones no van seguidas de ningún trastorno.*

Vemos ahora que estos argumentos son inadecuados. Sólo es posible hablar de la inocuidad de las reacciones específicas, en los casos en que el agente productor posea realmente sólo propiedades específicas; pero tales casos son prácticamente imposibles. *El otro proceso se desarrolla lentamente y transcurre inadvertido.* Sus consecuencias pertenecen a otra categoría de fenómenos y nosotros no estamos acostumbrados a relacionarlos causalmente con el agente específico primario. Los hechos presentados en este libro afirman esto definitivamente, y querer escapar de la solución del

problema así presentado, sería cerrar los ojos conscientemente (y quizá criminalmente) a la realidad. El proceso puede comenzar después de varias semanas o meses y manifestarse en forma inesperada estando, sin embargo, *relacionado causalmente con una operación de la cual ni el médico ni el paciente tienen ya recuerdo alguno.*

Por supuesto que las consecuencias mencionadas no son ni inevitables ni necesariamente trágicas. No debe exagerarse el peligro a este respecto, pero tampoco debe ser subestimado, especialmente en los casos en que se inflige un trauma más de una vez a *animales jóvenes.*

Un rasgo característico de los procesos neurodistróficos es su capacidad de dejar por detrás, en la red del sistema nervioso, rastros escondidos que posteriormente resultan fuente de estímulos patológicos adicionales, que dan lugar a la aparición de nuevos focos patológicos. Es precisamente de este modo que el proceso se extiende a través de toda la red nerviosa. La repetición de una irritación procedente del exterior, no sólo da origen a nuevos procesos sino que puede determinar la reactivación de uno anterior que hasta ese momento parecía totalmente extinguido. Tal es la base de nuestros experimentos con el "segundo golpe", que sirvió de material a nuestro concepto de la "predisposición", concepto que los médicos nunca han intentado explicar y al cual se le dió previamente el nombre de "*Locus minoris resistentiae*".

Nuestros trabajos posteriores acerca de los procesos neurodistróficos, demostraron que el problema de la intensidad o debilidad del agente irritante no es tan simple como se creía, y que depende de la combinación de muchos factores, ya que *un agente irritante puede ser débil con un estado del sistema nervioso, y fuerte con otro.* Finalmente se estableció que, en cierto número de casos, podíamos hablar de la intensidad o debilidad de un agente irritante, sólo en relación con las reacciones que se producían poco tiempo después de la irritación: ya que estimando los resultados al final del proceso, incluídas las consecuencias alejadas, *los conceptos de intensidad o debilidad podían cambiar de lugar.* La aparición de nuevos focos de irritación transforma la red del sistema nervioso. Nuevas combinaciones patológicas extienden gradualmente las perturbaciones conduciendo a síntomas de distrofia general. Elevando el análisis hasta sus últimas con-

clusiones, podemos ubicar aquí a la vejez. En muchos de nuestros experimentos hemos observado repetidamente el envejecimiento como una de las consecuencias alejadas.

En dos o tres ocasiones estas observaciones presentaron un interés especial. Obtuvimos *los efectos más pronunciados* trabajando con perros jóvenes, de 6 a 8 meses de edad, los que eran sometidos al trauma nervioso bajo la forma de irritación "débil" prolongada; por ejemplo, inyección de emulsión de cerebro en uno de los nervios ciáticos, con o sin sección subsiguiente del nervio. Los animales continuaban su vida en el laboratorio sin sufrir ninguna otra operación. Si en el período siguiente, los procesos neurodistróficos que comenzaban así, no producían ninguna consecuencia grave del tipo de las ya descritas, el animal se recobraba muy rápidamente y durante un largo período aparecía sano. En otros casos, se desarrollaba emaciación y sequedad de la piel, en forma gradual, el pelo se adelgazaba y perdía el lustre, aparecían manchas de alopecía, el hocico se tornaba gris, los ojos supuraban y lagrimeaban frecuentemente, los dientes se cubrían de una capa de sarro y se careaban, la marcha se desorganizaba, había alteraciones de conducta, etc. Al año o al año y medio, se presentaban todos los signos de la vejez, como si el animal ya hubiera recorrido todas las etapas de la vida de sus congéneres (12 a 14 años).

Este resultado no se obtiene, por supuesto, en todos los casos, *ya que el proceso de generalización de los síntomas distróficos se desarrolla con distintas velocidades;* sin embargo, ellos aparecían en un gran número de nuestros casos. Una vez creado artificialmente este punto *único* de excitación patológica en el sistema nervioso del joven animal, se lo dejaba tranquilo, *pero este punto activo servía de estímulo para el desarrollo progresivo de nuevos focos.* En estas condiciones, hasta las irritaciones débiles de la vida cotidiana que son inoperantes en un animal sano, provocan una reacción inusitada del sistema nervioso patológicamente alterado, participando en el avance posterior del proceso.

Desde este punto de vista no hay diferencia entre la "inmortalidad" de la ameba y la "mortalidad" de los animales superiores. *En principio* ambos son "*inmortales*", pero avanzando en la escala de la perfección, los animales superiores pierden la posibilidad de hacer uso de esta propiedad, ya que bajo condiciones com-

plicadas de vida, no hay medio ambiente que garantice contra el accidente que representa una irritación inusitada. *Es suficiente que esto suceda una sola vez.* El sistema de relaciones acumulativas por sí mismo hará el resto. Como resultado tendremos que el último rasguño o pinchadura es capaz de ser un estímulo para la senectud. El efecto resulta aumentado si el arañazo se acompaña de irritación química, especialmente si procede de una sustancia de naturaleza proteica que tenga la propiedad de provocar formas especiales de irritación.

Uno de los más grandes especialistas en higiene, ha señalado que el arte de prolongar la vida consiste en no acortarla. A medida que se complica la vida civilizada surgen mayor número de nuevos factores cuya inocuidad biológica no puede ser establecida de inmediato. Sería triste que la medicina llamada a prolongar la vida del individuo en la sociedad, creara peligros de esta naturaleza. En consecuencia, la clínica, y especialmente la clínica pediátrica, deben estimar acertadamente la necesidad real de una prueba cutánea y de toda suerte de inoculaciones aclarando debidamente si son en realidad inofensivas; por otra parte *las llamadas "conquistas de la ciencia" pueden convertirse fácilmente en métodos para invalidar la humanidad.*

El problema adquiere especial importancia debido a que existen métodos de inmunización activa de los seres humanos que no son unánimemente aceptados. En este terreno tenemos más esperanzas que conquistas.

Hasta la propia interpretación de los resultados de las inoculaciones en masa son extrañamente contradictorios y ambiguos. Se lee frecuentemente que aunque la inmunización activa no disminuye el porcentaje de casos de enfermedad entre los inoculados, alivia sin embargo, la forma y curso del proceso. Suponiendo que esto fuera verdad ¿dónde comienza la inmunidad específica? *La forma de un proceso patológico dado puede ser leve o grave, pero una vez que ha comenzado, significa que no hay inmunidad.*

En los casos de infección espontánea, digamos por ejemplo la escarlatina, el organismo puede no quedar de golpe bajo la influencia de una cantidad de virus que neutralice el total de los anticuerpos presentes; por eso el animal puede no enfermar. Si todos los anticuerpos hubieran sido neutralizados, el organismo

perdería su inmunidad y el alivio del proceso patológico resultaría incomprensible.

El tifus abdominal, más a menudo que otros, presenta recaídas *que comienzan inmediatamente después de la mejoría*; en estas recaídas, se repite el síndrome con todo el ciclo de la enfermedad que acaba de terminar. Si la mejoría se debió tan sólo al desarrollo de inmunidad específica (como se acepta generalmente), ¿por qué se pierde entonces tan repentinamente esa inmunidad?

Hace dos años uno de mis amigos, el profesor B., presentó un tifus abdominal de forma clásica, relativamente raro en nuestros días. A partir de la tercera semana, necesitó ser sondado diariamente, operación que tuvo que ser continuada aun cuando la temperatura había tornado a la normal y habían desaparecido los otros síntomas. Como resultado de este procedimiento, el paciente presentó una cistitis leve, a consecuencia de la cual reapareció el síndrome tifoso, nuevamente en su forma clásica, durante exactamente tres semanas. *La enfermedad reproduce en la forma más precisa, todo el curso del proceso que acaba de terminar.*

Me abstendré de dar un juicio categórico acerca de las causas de las recaídas que acabamos de describir, pero no puedo evitar el pensar que ellas se deban al "segundo golpe" recibido por el sistema nervioso, en el cual el proceso que nos ocupa no había terminado completamente. El estudio cuidadoso de casos análogos, que no son raros en los casos de tifus harían posible, por supuesto, obtener una idea más exacta respecto de este problema. Sin embargo, nos hallamos actualmente interesados en un problema distinto.

Si en las condiciones excepcionales de inmunización que aparecen después de haberse sobrellevado una enfermedad, no hay garantías contra las recaídas graves inmediatas, es claro que la severidad del proceso no está relacionada con las reacciones de inmunidad, y que *el efecto de las inoculaciones mencionadas más arriba, no depende solamente de los anticuerpos específicos.* La acción repetida del agente específico en pequeñas dosis, determina un aumento en la resistencia del sistema nervioso hacia una forma dada de irritación y quizá también hacia algunas otras irritaciones de la misma especie. Simultáneamente, sin embargo,

puede surgir otro proceso neurodistrófico y nunca podremos decir con anticipación si desaparecerá sin dejar rastros.

Las estadísticas revelan aparentemente, que mediante la inmunización activa al tifus abdominal, neutralizamos realmente este agente irritante, haciéndolo indiferente. El sujeto no contrae el tifus o bien lo sobrelleva fácilmente. Pero este efecto no puede llamarse absolutamente positivo si se obtiene mediante un procedimiento que crea un foco de excitación patológica, *capaz de actuar posteriormente, como fuente de otro proceso patológico.* En este caso, debemos de contemplar la aplicación de antígenos específicos con el propósito de obtener una inmunidad específica, *como un punto de trabajo inevitable pero temporario.*

En la profilaxis de la infección, nuestra tarea consiste en asegurar tal estado del macroorganismo para que en el momento de su encuentro con el microorganismo, su sistema nervioso no resulte envuelto en el proceso, y para que *tanto las irritaciones ordinarias como las específicas, resulten demasiado débiles para provocar la enfermedad.* En el momento actual, este desiderátum ha sido logrado disminuyendo la intensidad del agente irritante; pero esto mismo se podría haber conseguido en otra forma: aumentando la capacidad de resistencia del macroorganismo mediante el ejercicio de su sistema nervioso, lo que daría el mismo efecto y todavía en un grado mayor. En consecuencia, la tarea del investigador es establecer las condiciones concretas mediante las cuales este ejercicio no resulte dañino para otras partes del organismo.

No podemos terminar este capítulo sin mencionar la incubación. Este problema ya ha sido mencionado más de una vez en este libro, por lo que me queda tan sólo resumir los resultados.

El período de incubación o período latente de un proceso es un fenómeno biológico muy extendido, que, en la teoría de la infección y de la inmunidad atrae especialmente la atención. Actualmente, muchos ven en este período un momento de "la lucha escondida" entre el microorganismo por un lado y el macroorganismo por el otro. Este punto de vista es insuficiente, *porque no aclara cuál es la forma* de las relaciones mutuas entre el micro y el macroorganismo, durante la incubación.

Toda esta concepción es un eco verbal de las tan conocidas ideas biológicas surgidas de la teoría de la evolución. Hay por

supuesto, una partícula de verdad, siempre que su valoración se haga sobre la base del desarrollo histórico, probando entonces tan sólo *la evolución de las propiedades del organismo complejo*. El organismo complejo, como ya se sabe, es capaz de elaborar distintas formas de adaptación a las condiciones de su medio ambiente, entre las que están incluídas las reacciones a los antígenos. La diferenciación de esta capacidad del organismo es sumamente sutil. Por eso, es evidente que esta capacidad del organismo *es una vieja función excelentemente construída, y de ningún modo inferior a la secreción de saliva, circulación de la sangre, etc.* El encuentro entre el micro y el macroorganismo es el impulso que provoca esta función, lo mismo que el pan colocado en la boca provoca la secreción de saliva. En ambos casos la cualidad y cantidad de la respuesta corresponde al carácter del agente que la provoca.

¿Pero dónde comienza aquí la enfermedad? Hasta ahora hemos hablado de una *función fisiológica normal* encaminada a mantener activamente el equilibrio entre el organismo y su medio ambiente.

La enfermedad como hemos visto, es algo completamente diferente. Sus manifestaciones que *desbordan los límites de la fisiología*, no son necesarias para el organismo. Además, los signos externos de la enfermedad, a menudo comienzan mucho después de que el agente extraño haya estado actuando. *En este momento la reacción al antígeno ya puede estar presente*. Sabemos, por ejemplo, que en el acmé del tifus abdominal la reacción de Wiedal, es una prueba diagnóstica digna de confianza para el diagnóstico. En consecuencia, en ese momento el macroorganismo ya responde activa y específicamente al microorganismo. Sin embargo, debe pasar aún por una serie de alteraciones patológicas durante un período de por lo menos dos semanas más, y además, sin ninguna garantía de una salida favorable. *Por lo tanto, la lucha no es enfermedad y la enfermedad no es lucha*. Aquí tenemos dos categorías de fenómenos absolutamente distintos. Coincidiendo en tiempo, los fenómenos mencionados, entremezclan sus rasgos pero *no se fusionan*. La incubación se produce en ambos grupos, pero también es un proceso distinto en cada uno de ellos, tanto en tiempo como en esencia. La patología se interesa solamente en aquella parte que representa la introducción a la enfermedad, es decir, en la que se refiere a los síntomas patológicos.

Hemos establecido tres hechos que sirven para establecer el problema de la incubación.

En primer lugar, nuestros experimentos han demostrado que el período latente de acciones que duran algunos días, semanas o meses, no es una propiedad especial de las sustancias de naturaleza proteica y todavía menos de determinados microorganismos; *esta propiedad puede ser compartida por muchas otras sustancias* puesto que la causa del fenómeno depende sólo del organismo que sufre la irritación.

En segundo lugar, se encontró en esos mismos experimentos que la incubación es un rasgo típico del proceso neurodistrófico.

Por último, se estableció el tercer hecho durante el estudio de las reacciones específicas y un gran número de signos nos obligó a incluirlo en un grupo de procesos ligados en su naturaleza a la neurodistrofia. Por lo tanto, hemos llegado a la conclusión de que la incubación es el tiempo durante el cual la irritación que surge de uno o varios puntos neurales, arrastra a las otras partes del sistema nervioso al proceso, determinando en él perturbaciones funcionales temporarias o permanentes.

En este caso, entonces, *no sólo el síntoma inicial, sino también el segundo y el tercer síntoma de la enfermedad, tienen su período de incubación.* La incubación dura desde el momento de la irritación hasta la muerte o la curación; la enfermedad en sí misma es considerablemente más corta desde que estamos acostumbrados a medirla sólo desde el momento en que se encuentran los síntomas externos. En esencia, *la incubación es la enfermedad misma,* y no un estado latente de algún otro proceso, porque los síntomas externos, son ya una característica secundaria.

Como conclusión, podemos decir que si existen elementos de interacción mutua en el encuentro entre el agente extraño y el organismo que reacciona, la acción total está, entonces, en concordancia con las leyes puramente fisiológicas. Los procesos patológicos, que surgen simultáneamente, proceden de manera independiente. La tarea de la medicina consiste en encontrar medios que interfieran activamente su curso.

Las primeras tentativas de trabajo en este sentido constituyen el tema de la última parte de este libro.

CONCLUSIONES

CAPITULO XXI

PROPOSICIONES BASICAS

ESTE LIBRO no puede tener una conclusión.

En más de una ocasión he mencionado que aunque la cuestión del papel del sistema nervioso en los procesos patológicos, surgió por primera vez hace mucho tiempo, no ha perdido su novedad aún hoy día. La razón reside en que *este problema ha sido analizado siempre como un aspecto especial del estudio de formas patológicas aisladas.* El sistema nervioso ha sido tomado como un factor suplementario que introduce algunas variaciones en el intrincado complejo de síntomas de las enfermedades. Dejando de lado ciertas tentativas, (incluídas las viejas investigaciones de Samuel y los recientes trabajos de Ricker) se puede decir que *no se ha hecho nunca una apreciación real del factor nervioso desde el punto de vista de la patología general.*

Al comienzo, nuestro trabajo también tuvo un carácter esporádico, pasando de un asunto a otro de acuerdo con la lógica sugerida por el propio experimento. Luego, cuando la necesidad de sistematizar los materiales resultó impostergable, descubrimos lo inadecuado, o simplemente, la ausencia de los principios básicos necesarios.

A partir de ese momento nuestros trabajos tomaron otro cariz; *lo que había sido previamente el sujeto del trabajo se convertía ahora en su método.*

En vez de investigar el tétanos o la tuberculosis, conducíamos nuestro trabajo usando metódicamente el tétanos y la tuberculosis, etc., con el objeto de hacer un estudio comparativo del mecanismo nervioso de un proceso que a menudo no tiene externamente, nada de común con otro. Naturalmente que en estas mue-

vas condiciones de trabajo, se dilucidaron muchos detalles también relativos al proceso, detalles que fueron tomados como indicadores, lo que a su vez resultó un nuevo problema, un subproducto diríamos, de la proposición básica.

Centrando el problema, veíamos, como todo el mundo, las perturbaciones neurodistróficas como una forma especial de reacción del organismo, motivo de estudio de un capítulo especial de la patología. Cuanto más lejos llevábamos el análisis del problema, más necesario era agrandar el círculo de fenómenos en que el componente nervioso es la parte fundamental del proceso que determina la enfermedad y la suerte del animal.

No hablo aquí de ciertas formas particulares de perturbaciones vasculares, cuya naturaleza está actualmente suficientemente aclarada. Nuestras investigaciones han demostrado que numerosas alteraciones destructivas, inflamación aguda y crónica, neoplasmas, y aun los traumas, están íntimamente relacionados con procesos de caracter nervioso. En el presente nos encontramos capacitados para afirmar que *los procesos neurodistróficos no están confinados a una esfera limitada, sino que intervienen en la composición de los procesos patológicos sin excepción, procesos de los que no son separables, y que por lo tanto, su estudio no constituye ni puede constituir un capítulo separado de la patología.*

Para aclarar nuestra posición, es necesario volver a la historia del problema. Es muy reciente todavía, la época en que la existencia de una función trófica en el sistema nervioso era *sólo un asunto de debate.* La controversia se originó al promediar el siglo diecinueve y todavía dura. Todo el mundo lo recordará, por lo que no creo necesario resucitar ahora toda su historia, ya que las amargas discusiones habidas han ido cediendo gradualmente, y tenemos ahora la posibilidad de hablar del papel trófico del sistema nervioso sin temor de encontrar objeciones a cada paso.

Al principio el problema fué planteado por la patología y la clínica. Es natural que, antes de conocer el hecho, la fisiología y la morfología demandaran pruebas. *La morfología reclamaba un substratum definido bajo la forma de una "célula nerviosa trófica", mientras que la fisiología exigía que el proceso debía ser mostrado en función en las mismas condiciones de técnica que determinaron su confianza en él.* Esta fué la causa principal que frenó

la solución por muchos años. El proceso *apenas si es susceptible de apreciación* en las condiciones habituales de experimentación fisiológica; esto es lo que hizo que se dudara de su misma existencia. Pero como al mismo tiempo era imposible negar la existencia de toda una serie de fenómenos característicos, se hicieron tentativas de explicarlos mediante las viejas teorías. Esto dió lugar a la "teoría vasomotora" de influencia neurotrófica; esta teoría ha subsistido hasta nuestros días, explicando todo por el "papel de los vasos" y por las variaciones cuantitativas en la nutrición de los tejidos y en la pérdida de los productos del metabolismo. Otros aspectos del problema siguieron las mismas líneas generales.

La fe de los médicos en la autoridad de la fisiología, hizo que compartieran esa opinión. La controversia que existía en los laboratorios se extendió a la clínica; sin embargo, ni la patología ni la clínica podían despreciar por completo sus observaciones y conclusiones. No toda la medicina contemporánea tiene su origen en la biología contemporánea. La medicina es un sistema mucho más viejo que la fisiología científica. Es verdad que ha unido sus destinos a la fisiología, renunciando a muchas de sus teorías y construyendo otras nuevas, más de acuerdo con las ciencias exactas, pero esto no puede cancelar su pasado, y en esto tiene razón.

La fisiología contemporánea estudia fragmentos de los procesos en condiciones artificiales convenientemente creadas, en tanto que la medicina se ocupa de la vida en su totalidad, tanto de sus manifestaciones más simples como de las más complejas, incluyendo todas aquellas combinaciones excepcionales que sólo la naturaleza conoce y puede producir. *La fisiología contemporánea, es todavía prácticamente una ciencia analítica; en tanto que la medicina se ha interesado siempre sólo en los procesos de síntesis,* defendiendo su derecho día a día para perseguir su propia meta hasta el final y para poder usarla con fines prácticos. *Este es el carácter básico e inevitable de la medicina;* porque la medicina no puede guiarse simplemente por la aprobación de las investigaciones de laboratorio ya que mantiene a menudo una actitud independiente.

Esta ruptura tuvo lugar entre el laboratorio y la clínica con respecto al problema de los procesos neurodistróficos, y la clínica ha continuado coleccionando y sistematizando todo el material re-

lativo a este aspecto. La guerra mundial de 1914-18, tuvo un papel importante debido a la experiencia en ella recogida. Así resultó evidente que las consecuencias de los traumas nerviosos no están sin duda restringidos a la anestesia, dolor, parálisis o perturbaciones vasomotoras. Nuevamente surgió un vivo interés por los procesos neurodistróficos, que atrajeron la atención de las investigaciones de laboratorio, obteniéndose por fin pruebas capaces de convencer a la vieja fisiología de la existencia de una influencia directa del sistema nervioso en los procesos bioquímicos de los tejidos; estas pruebas se vieron reforzadas por el estudio del aspecto nervioso de los procesos vegetativos. El fundamento de estos estudios se conocía ya antes de la guerra mundial, pero fué en ésta donde alcanzó su total desarrollo.

Debemos hacer notar, de paso, que las pruebas descubiertas actualmente por la fisiología *eran necesarias para la fisiología misma*. El reconocimiento de la existencia de procesos tróficos por la fisiología, ha llegado demasiado tarde; por lo que se refiere a la clínica, este problema está ya fuera de discusión. Hace algunos años, cuando comenzamos nuestro trabajo sistemático en este terreno, los datos que publicamos produjeron una impresión algo desusada, a pesar de que, las proposiciones sobre las que estos datos se basaban eran ya conocidas desde hacía muchos años.

Se puede considerar que este problema data desde los experimentos de Magendie (1824). Este autor notó que produciendo una injuria en la porción intracraneal del nervio trigémino en los conejos, se desarrollaba una enfermedad del ojo bajo la forma de queratitis. Estos experimentos fueron repetidos por Samuel Meissner, Schiff, Kirchner y otros.

Los datos obtenidos por estos autores hicieron posible establecer que, como resultado de una injuria, o de una irritación de las porciones intracraneales del trigémino en los conejos, se presentaban conjuntivitis y queratitis, y a veces perforación de la córnea del ojo del lado traumatizado. Por ese entonces, se desarrollaba una controversia acerca de estos experimentos que recién hoy día está terminada. *El sujeto de la discusión no era el hecho mismo, sino su interpretación.* Algunos consideraban que las alteraciones inflamatorias en el ojo eran una consecuencia directa del trauma nervioso, viendo en el la manifestación de una "función trófica" especial del sistema nervioso. Otros buscaban la ex-

plicación simplemente, en la pérdida de la sensibilidad del ojo, que determinaba un crecido porcentaje de lesiones accidentales. Para probarlo se realizaron experimentos que revelaban que la enfermedad podía ser evitada en los conejos operados, si el ojo era protegido de las influencias externas. Meissner y Schiff, demostraron que ésto no es del todo correcto. Lesionando sólo una parte del ganglio de Gasser, *conservaban la sensibilidad del ojo y obtenían sin embargo el desarrollo de queratitis y úlceras de la córnea*. Berthold, notó que, la estimulación del ganglio de Gasser en los conejos, determinaba no sólo alteraciones de la córnea, sino también del oído medio, es decir, de una región cuya alteración no se puede deber a daño postoperatorio.

Samuel realizó una larga serie de experimentos con distintos métodos, con el objeto de probar la existencia de la función trófica del sistema nervioso. Estos experimentos le dieron material para elaborar una teoría especial ya expuesta en este libro, *Die tropischen Nerven* (1860). El autor dió un análisis detallado de los hallazgos experimentales y clínicos que poseía por los cuales llegó, no sólo a la conclusión de que existe en el organismo un "sistema nervioso trófico" especial, sino también a dar un plan general de la distribución y funcionamiento de dicho sistema. Esta teoría no fué reconocida en general y durante largo tiempo sirvió sólo como sujeto de crítica. Sin embargo, el autor no quedó solo; rápidamente Charcot se pronunció categóricamente en favor de la relación entre ciertas alteraciones crónicas locales y alguna forma de la perturbación de las funciones especiales del sistema nervioso. El mismo punto de vista fué presentado más tarde por Duplay y Morat (1873), Erb, etc.

Después de la guerra civil norteamericana, apareció el trabajo de W. Mitchell, Morehouse y Keen, dedicado al examen de las consecuencias patológicas de los traumas nerviosos. El desarrollo de los fenómenos distróficos en los tejidos después de las lesiones nerviosas fué asignado por ellos a una forma particular de reacción nerviosa.

Después del descubrimiento de los nervios secretorios (Ludwig, 1851), Heidenhain retomó el trabajo haciendo el análisis detallado del aspecto nervioso de los procesos secretorios. Mediante una serie de experimentos, dilucidó la significación de distintas formas de inervación que aparecen en estos procesos y llegó a la

conclusión de que es un hecho, *la existencia de influencias tróficas del sistema nervioso en dichos procesos, y aun la presencia de fibras tróficas en la composición de los nervios simpáticos.*

Casi al mismo tiempo el experimento clásico de Claudio Bernard, de la "puntura del cuarto ventrículo" se hizo muy conocido. Este fenómeno hasta el presente no ha sido objeto de una apreciación final, aunque ha sido sometido a importantes investigaciones durante sesenta años; sin embargo, no hay dudas de que la cuestión de una participación activa del sistema nervioso en los procesos de regulación metabólica ha quedado definitivamente asentada.

En 1884, apareció la disertación de V. I. Razumovsky, que trata de los procesos tróficos de los huesos después de la sección de los nervios.

En 1885, I. P. Pavlov, publicó sus investigaciones acerca de la regulación nerviosa de los latidos del corazón. Todas estas investigaciones junto con las de Claudio Bernard y Heidenhain deben ser consideradas como el material experimental básico de la fisiología en este campo. Las primeras observaciones se basaban en hechos que pertenecían al campo de la patología.

Mas tarde, se registró una disminución del interés por este asunto, apareciendo esporádicamente alguna que otra investigación. La mayor parte de éstas se realizaban en el campo de la clínica y rara vez se referían a los aspectos teóricos del problema.

Entre las investigaciones químicas experimentales de este período (1901-06) debemos mencionar los trabajos de Spiess, que consiguieron demostrar la influencia de la anestesia sobre el curso de ciertos procesos patológicos locales (inflamación aguda y crónica, neoplasmas). Por ese entonces, sus observaciones no despertaron el interés que merecían. Bajo la influencia de Virchow y su escuela, se mantuvo la opinión de que el sistema nervioso no tiene ningún papel en tales procesos. Se consideró que se había puesto con esto un punto final a la cuestión. Las consecuencias patológicas de los traumas nerviosos fueron explicadas o bien por la pérdida de las funciones o por la alteración de las reacciones vasculares.

Desde el comienzo del presente siglo, los esfuerzos conjuntos de la fisiología y de la morfología han asentado las bases para el estudio sistemático del sistema nervioso simpático. Se establecie-

ron los principios de su diferenciación y distribución, encontrándose que, conjuntamente con algunas otras estructuras nerviosas, interviene en la composición del sistema nervioso vegetativo.

El punto de partida en el desarrollo de este conocimiento lo dieron las observaciones de Gaskell, pero las bases del punto de vista contemporáneo fueron establecidas por Langley, Sherrington, y otros. El hecho más importante de estos trabajos, fué el descubrimiento de los centros vegetativos (más correctamente, de las regiones vegetativas) en la médula y en el cerebro. *El sistema nervioso simpático fué encontrado incluído en el sistema nervioso central al que se fusionaba morfológica y funcionalmente*, hasta tal punto que resultaba simplemente imposible hablar de ningún límite más o menos exacto entre ellos. Por último, ésto hizo necesario separar bajo el nombre de sistema nervioso vegetativo a un grupo funcional especial, que consistía en porciones centrales, de la cadena simpática y de las estructuras nerviosas dentro de los órganos y de la periferia.

Rápidamente, la clínica desarrolló también una nueva disciplina quirúrgica, la cirugía del sistema nervioso vegetativo. De los trabajos realizados en este campo, debemos mencionar las investigaciones de Leriche y sus colaboradores, que emplearon exitosamente la operación del sistema nervioso simpático en el tratamiento de las úlceras crónicas.

La abundancia y diversidad de los materiales que tratan el trauma nervioso, obtenidos durante la primera guerra mundial, recuerdan los hechos de las experiencias pasadas y resucitan las ideas que ya habían sido enterradas al fin del siglo pasado. En consecuencia, *quedan claramente demarcadas cuatro direcciones para el trabajo.*

Una procede de las observaciones de Samuel, Charcot y otros clínicos; la segunda comienza con los experimentos de Claudio Bernard; la tercera debe sus bases a las investigaciones de Ludwig, Heidenhaim y Pavlov; en tanto que la cuarta surge con los experimentos de Loewi.

Las ideas de Samuel dan una respuesta principalmente interesante en clínica. En distintas partes, simultánea e independientemente han comenzado los médicos a estudiar, más de una vez, la naturaleza de las consecuencias tróficas de los traumas nerviosos. Algunos de los trabajos de esos autores tienden a cir-

cunscribirse a las operaciones en el sistema del ganglio simpático y sus relaciones (Leriche, Mathey-Cornat); otros en cambio, circunscriben su atención a determinadas partes del sistema nervioso central. Entre los primeros investigadores que trataron este segundo aspecto del problema debemos mencionar a Molotkov, Shamov y Brüning. A. G. Molotkov, reunió material que le permitió finalmente determinar cuál era el papel proximal de los nervios espinales lesionados en el desarrollo de las perturbaciones tróficas de la periferia. Seccionando el nervio por arriba o por debajo de la lesión (neuroma) observaba las consecuencias de cada una de estas operaciones. Así encontró, que seccionando el nervio debajo del neuroma, no se producía, habitualmente, ningún cambio en el desarrollo de las úlceras crónicas ni de otras afecciones tróficas de las extremidades posteriores. Si se realizaba la misma operación por arriba del punto mencionado, se producía la curación de las enfermedades, a veces en un tiempo llamativamente corto. Brüning, Shamov, Polyenov, A. S. Vishnevsky y posteriormente otros, hicieron observaciones similares. Shamov, de acuerdo con sus trabajos, llegó a la conclusión de que el arco de aquellos reflejos que participan en las perturbaciones tróficas periféricas (úlceras tróficas en particular), incluyen tanto elementos centrales como simpáticos. Brüning, Hahn y Polyenov llegaron a conclusiones similares. En sus investigaciones posteriores, Molotkov, amplió considerablemente el grupo de procesos patológicos en los cuales el factor nervioso tenía un papel decisivo. La participación activa del sistema nervioso en el desarrollo de ciertos procesos patológicos, se vió fuertemente apoyada con los trabajos teóricos realizados en el campo de la patología (debemos mencionar aquí a Ricker y a varios investigadores rusos: Davidovsky, Abrikosov, Burdenko, Mogilnitsky, Weil, etc.).

La segunda dirección de las investigaciones comenzó, como se ha mencionado más arriba, con las investigaciones de Claudio Bernard.

El propósito perseguido era establecer el papel del sistema nervioso en el metabolismo general. En este terreno es mucho lo que debemos al laboratorio aunque también la clínica ha tenido sus éxitos. La clínica ha reunido y sistematizado los datos concernientes a la patología del ganglio cerebral subcortical (cuerpo estriado, hipotálamo, núcleos pedunculares). Las observaciones que

LÁMINA 34. — Estómago del conejo testigo, después de la inoculación de la pared gástrica con cultivos de bacilos tuberculosos.

LÁMINA 35. — Estómago del conejo experimentado, en el cual ambos nervios vagos fueron seccionados antes de la infección.

LÁMINA 36. — Estómago del conejo experimentado, en el cual ambos nervios vagos fueron seccionados antes de la infección.

se hicieron a este respecto, dieron un impulso directo a muchos experimentos de laboratorio en los cuales la observación clínica, fisiológica y morfológica se complementaban mutuamente. En esta forma, la concepción del papel del sistema nervioso en la fisiología y patología del metabolismo de los hidratos de carbono, sales, grasas y proteínas, fué surgiendo gradualmente debido a la labor de muchos investigadores entre los que debemos mencionar a Aschner, Karplus, y Kreidl, Marinesco, Mohlant, Freund, Trendelenburg, MacLeod, Eckhard, Jungmann y Meyer, Levi, Dresel, Ascher, Kraus y Zondek, Biedl, Cushing, Foerster y muchos otros; entre los autores rusos a Burdenko, Mogilnitsky, Astanin, Pines, Alpern y sus colaboradores. Muchos de estos trabajos dan lugar a pensar que el sistema nervioso tiene una influencia directa real en el curso de los procesos fisicoquímicos del organismo.

La tercera serie de investigaciones, comenzó con los trabajos de Ludwig, Heidenhain y Pavlov, quienes estudiaron la influencia del sistema nervioso sobre el metabolismo local de los tejidos mediante técnicas fisiológicas.

Entre otros trabajos de este grupo, debemos mencionar las investigaciones de Babkin. Usando el método de los reflejos condicionados, este autor consiguió demostrar que, a pesar de seccionar los nervios simpáticos de la glándula salival, la composición de la saliva continuaba variando con las distintas formas de estímulo condicionales, es decir, que se mantiene constante, dependiendo del reflejo incondicionado para el cual el estímulo aplicado es la señal. Alpern y sus colaboradores han realizado detalladamente los experimentos de Heidenhain sobre la influencia directa de los nervios en la composición de la saliva. En 1922, Magnus-Alsleben y P. Hoffmann publicaron simultáneamente sus investigaciones acerca de la influencia del sistema nervioso simpático sobre la coloración vital de los músculos estriados de la rana. También ellos llegaron a la conclusión de que el sistema simpático tiene una influencia directa sobre este proceso. Posteriormente (1930-1931), Bykov, demostró que es posible elaborar reflejos condicionados que influencien el proceso de oxidación en los tejidos.

En 1913 Boecke publicó sus observaciones sobre la inervación simpática de los músculos estriados, problema que había sido discutido previamente por Perroncito. Boecke, demostró la presencia de elementos simpáticos en el músculo estriado, relacionado

con las fibras musculares y no con los vasos sanguíneos. Antes que él (1895), D. T. Timofeyev, había seguido las fibras simpáticas hasta el interior de los corpúsculos de Pacchioni. Las investigaciones de Boecke sirvieron de punto de partida a un gran número de trabajos de los morfologistas, y algunos de ellos confirmaron las investigaciones de Boecke, en tanto que eran negadas por otros. Lo mismo ocurrió entre los fisiólogos. En 1921 Boer, y Orbeli en 1922, llegaron a la conclusión, casi simultáneamente, de que el sistema nervioso simpático ejerce una influencia directa en el tono de los músculos estriados. Observaciones análogas hizo N. A. Mislavsky en el laboratorio. Orbeli consiguió demostrar este proceso siguiendo distintas técnicas de experimentación fisiológica (Tonkikh, Ginetsinsky). Orbeli dedicó posteriormente una serie de investigaciones a la influencia del sistema nervioso simpático sobre el trabajo del sistema nervioso central (Streltsov). A pesar de la técnica realmente cuidadosa y de los resultados definidos a que se llegó, ambas series de experimentos fueron sometidas a la crítica adversa tanto desde el punto de vista de los principios como de la técnica (Beritov). En esta crítica aparecían nuevamente en la escena la teoría vasomotora y el trofismo, comenzando así la cuestión desde el viejo punto de partida en que habían surgido en el pasado. La fisiología, demandando "pruebas estrictamente fisiológicas" se encontró a sí misma encerrada en un círculo vicioso.

No todos los fisiólogos enfocaron este problema desde el punto de vista acostumbrado. Así, por ejemplo, Pavlov fué uno de los primeros fisiólogos que reconoció el valor científico de los indicadores tomados del campo patológico. En 1922, publicó un artículo dedicado a la descripción de algunas perturbaciones patológicas graves de distintos órganos de los perros, que habían sido sometidos a operaciones del tracto gastrointestinal.

Pavlov veía en estos procesos de carácter distrófico, la influencia directa de la lesión de los mecanismos nerviosos.

Queda el cuarto grupo de investigación, que comienza con el experimento tan conocido de O. Loewi (1923). Después de estimular diversos nervios de un corazón aislado, recogía el líquido que pasaba durante el proceso, al que luego hacía pasar otra vez a través de otro corazón. Así encontró que, el líquido tomado durante el período de irritación de los nervios vagos o de los sim-

páticos, tenía el mismo efecto sobre un corazón normal que la irritación inmediata de aquellos nervios. En consecuencia, *la irritación de los distintos nervios de los tejidos del corazón, conduce a la formación de distintas sustancias.* Las propiedades de cada una de estas sustancias corresponden al estado funcional de un nervio determinado (*Vagusstoff, Sympathicusstoff*). En consecuencia, estos trabajos, fueron considerablemente ampliados por el trabajo de distintos autores, incluyendo los de I. P. Razenkov y sus colaboradores, quienes demostraron la existencia de este fenómeno durante el funcionamiento de otros órganos, por ejemplo, las glándulas digestivas. Las pruebas obtenidas no son sólo la evidencia de que existe una regulación neurohumoral de los procesos fisiológicos, sino también *que éllas confirman una vez más, la tesis de que, el sistema nervioso tiene una influencia directa real, sobre los procesos químicos de los tejidos.*

Desde entonces, y especialmente en los últimos años, ha aparecido gran número de trabajos que tratan de la participación del sistema nervioso en el metabolismo de los tejidos. Estos trabajos están relacionados con distintas ramas de la fisiología, patología y medicina práctica. No describiré aquí ninguno de ellos, ya que no agregan nada esencial al problema, y que *sólo aumentan la cantidad de material.* Además, este libro no intenta dar una lista completa de todos los hechos relacionados con este asunto. La adición de un caso más, que demuestre la participación del sistema nervioso en los procesos fisiológicos o patológicos no tendrá mayores consecuencias.

En el estado actual de la ciencia *los hechos básicos son:*

1) Establecer las formas de su participación;

2) Obtener un concepto concreto acerca del trabajo de los mecanismos nerviosos correspondientes;

3) Determinar las leyes de carácter general y especial que se aplican a los procesos de esta naturaleza.

He evitado deliberadamente también, citar la literatura que tiene importancia sólo desde el punto de vista de la discusión. Resumiendo los resultados y dando una explicación de las causas que han impedido durante tanto tiempo reconocer los fenómenos que consideramos, lo que se debe tener en cuenta es: no los factores separados, sino *las condiciones bajo las cuales se rea-*

liza el estudio del problema. Actualmente esto puede y debe ser hecho.

Es notable que durante el primer período, la cuestión de la regulación neurotrófica, como una de las formas de los procesos fisicoquímicos de los tejidos, fué vista con tranquilidad como algo inevitable y evidente por sí mismo. Algunos recordarán por ejemplo, que ya en 1874 Charcot, hizo la siguiente declaración a este respecto: "Rien de mieux établi en pathologie, que l'existence de ces troubles trophiques consécutifs aux lésions des centres nerveux ou des nerfs" [1].

Parecería que, desde el punto de vista teórico tampoco encontraría dificultades el reconocimiento de esta proposición. Finalmente, el descubrimiento de los nervios secretorios decidió esta misma cuestión de una manera muy simple.

¿Cómo es posible entender que bajo la influencia de un estímulo nervioso una célula glandular pase del estado de reposo al de secreción, si este acto no es atribuído a una influencia directa sobre el metabolismo de los tejidos? *El nervio es secretorio sólo porque es trófico.* Uno no puede vivir sin el otro. Si negamos ésto, lo que sufre sin duda, es la concepción del nervio secretorio y no el concepto de nervio trófico. Las funciones motora, receptora y secretora de los nervios, fueron declaradas funciones sui géneris, y reconocidas sin ninguna lucha, aunque la esencia de los fenómenos que tienen lugar allí, permanecen todavía desconocidos. La teoría de las funciones tróficas de los nervios, desató una tormenta de oposición, *aunque no podamos concebir ningún proceso biológico sin cambios en su sustancia.*

La causa de la lucha que surgió no reside por lo tanto en los hechos o en las contradicciones directas. *La causa básica reside en el problema que se suscitó desde el comienzo mismo como un problema especial y completamente nuevo de función nerviosa, distinta de las previamente conocidas.* De acuerdo con los puntos de vista generalmente aceptados de la fisiología, todas las formas de actividad nerviosa están relacionadas con un sustratum morfológico definido, especialmente diseñado para éste propósito. Actualmente se ha renovado esta cuestión pero sin recibir ninguna satisfacción formal.

1 "No hay nada mejor establecido en patología que la existencia de estos fenómenos tróficos, resultantes de las lesiones de los centros nerviosos o de los nervios."

La historia de la teoría de las funciones tróficas de los nervios se divide por esto en dos partes: *La historia del problema en sí mismo, y la historia de los malentendidos.*

Como ya se ha mencionado, la incomprensión básica reside en ver a la función trófica como una función especial distinta de las previamente conocidas, aunque ya las consideraciones de carácter general hubieran demostrado que esto era improbable. En un organismo complejo, el componente nervioso interviene en la composición de todos los procesos sin excepción. El concepto de órgano, de estructura y de función, tienen esto en cuenta, ya que la tentativa de alterar las condiciones nerviosas de un órgano puede conducir fácilmente, a la pérdida del mismo órgano.

Si un tejido está en condiciones normales, los procesos neurotróficos permanecen invisibles porque son estos procesos, precisamente, los que determinan aquel estado de normalidad. Cualquier alteración que vaya más allá de los límites habituales es un indicio de la transición a la patología. La fisiología, reclamando por el estudio del estado normal, no ha tenido la posibilidad, por largo tiempo, de enfrentarse con los fenómenos mencionados. La inercia resultante de lo que una vez fuera útil, impidió la revisión de las proposiciones básicas de la propia fisiología, y *en vez de revisar sus propios métodos, el fracaso fué atribuído al sujeto en estudio.*

La segunda incomprensión en la historia de la teoría de la neurodistrofia, es la demanda de que *las influencias nerviosas directas sobre el metabolismo deben ser demostradas definitivamente en los tejidos en "reposo".*

¡Extraño término! Con él se pretende separar reacciones que son la consecuencia de la propia actividad, de aquéllas que forman parte del complejo de las causas de la actividad. Aunque, seguramente, cada alteración de los tejidos, cualquiera sea el momento en que se produzca o en que encuentre expresión, es ya una prueba de que esos tejidos no estaban en estado de reposo.

Sin embargo, se han dedicado grandes esfuerzos a la tarea de satisfacer aquella demanda. No obstante, apenas si se podría decir que estos esfuerzos hayan agregado algo de esencialmente nuevo a los conocimientos que ya se tenían. Baste recordar los bien conocidos experimentos de Heidenhain, referentes a la secre-

ción de la glándula salival, que lo llevaron a reconocer los nervios tróficos sobre la base de aquellas perturbaciones que tenían lugar, precisamente, en la glándula en "reposo", fuera de su período de reposo, bajo la influencia de la estimulación nerviosa. La fuerza de convicción de estos datos es sin duda, inferior a todos los otros resultados obtenidos de estas mismas pruebas, tratadas por los investigadores que retomaron el asunto.

En consecuencia, el problema de la influencia directa del sistema nervioso en el curso de los procesos fisicoquímicos en el organismo, fué resuelto, ya entonces, en forma positiva, y no sólo por los tejidos cuyos estados funcionales eran fácilmente distinguibles del estado de "reposo" (glándulas), sino también por otros en que esta diferencia no es tan pronunciada. Entre éstos están las fascias, tendones, huesos, etc.; la forma particular de las afecciones de los huesos en el tabes dorsal, la destrucción grave de distintos tejidos en la siringomielia, y también en enfermedades tales como la miositis osificante, en que el hueso se desarrolla en lugar del músculo, no dejan lugar a dudas acerca de su naturaleza nerviosa. Todo esto no puede ser explicado por la simple atrofia provocada por la falta de uso, ni por las perturbaciones vasculares.

Buscando el porqué de la demanda de que los fenómenos del neurotrofismo deban de ser demostrados en los tejidos en "reposo", se ve que esto también se basa en la cuestión del indicador. Los hechos que resultan convincentes dentro de los límites de una ciencia, pueden no ser considerados pruebas en otra. He aquí el origen de los desacuerdos en una atmósfera de desconfianza y de incomodidad.

Finalmente hay todavía otro problema, que es el que se refiere a la dirección que toma actualmente *la teoría del sistema nervioso vegetativo.*

Es interesante hacer notar que su derecho a una existencia independiente fué reconocido sin protestas. El principal obstáculo enfrentado por el sistema nervioso trófico, fué fácilmente salvado por el sistema nervioso vegetativo, porque desde su comienzo satisface a la morfología presentando un substratum material. Este hecho, por sí mismo, no sólo fortaleció la posición de la teoría, *sino que condujo a una concepción exagerada de la naturaleza solitaria de las funciones nerviosas vegetativas, ais-*

ladas como estaban en un sistema especial. Esta era una reflexión tradicional, una obediencia a la vieja teoría de las localizaciones, entendida en una forma estrecha y puramente formal. Es aquí donde la crítica debe comenzar su acción.

Numerosas investigaciones que tomaron como punto de partida los trabajos de Gaskell y Langley, han permitido seguir las huellas de las fibras simpáticas hasta el interior del sistema nervioso central, donde se han podido establecer centros vegetativos separados. Estas investigaciones están íntimamente ligadas con otras, cuyo punto de partida puede considerarse la "puntura diabética" de Claudio Bernard. Este trabajo es, en lo fundamental, de carácter puramente analítico, y consiste en excluir del sistema nervioso regiones especiales relacionadas con los procesos reguladores del metabolismo. Estas regiones o centros han sido sistematizados y localizados, sin embargo, con el objeto de dar una idea clara de toda la combinación de elementos necesarios para determinar el significado real de cada componente, *para definir exactamente qué se debe entender por "centro nervioso".*

En la gran mayoría de los casos, nos encontramos aquí con una *función sumaria, fijada en última instancia.* Es algo así como una fórmula de unos pocos símbolos que forman la culminación de un cálculo matemático que haya ocupado muchas semanas. *El uso de la fórmula es útil en casos especiales, pero no da ninguna idea de los procesos que la originaron.* Si cuando se analiza una reacción nerviosa compleja, no se tienen en cuenta todas las relaciones preliminares, el centro nervioso que realiza la integración es sólo *un fragmento del procesa.* Reconocemos como centro cualquier grupo de elementos, cuya irritación directa determine una acción definida en la periferia (en general, movimiento). Pero, otros elementos están relacionados con aquéllas, y con éstos a su vez, todavía otros. Y donde quiera, la irritación directa implica nuevas regiones. *En una acción fisiológica compleja, cada uno de estos eslabones, permanentes o accidentales, es un centro nervioso.* Así, una célula del tubo intestinal puede ser un centro opiopógeno. En consecuencia, el sistema nervioso vegetativo no es más independiente que, digamos, el sistema piramidal o cualquier otro. *El nombre de "sistema nervioso vegetativo", une simplemente cierto número de fun-*

ciones activas pertenecientes a aquellos centros inferiores que son llamados a cumplir los últimos estadios del proceso.

Esto no significa que neguemos conjuntamente la teoría de las localizaciones. Sólo deseamos que el concepto, en este terreno, se haga más preciso. La diferenciación del sistema nervioso y la agregación de nuevos elementos nerviosos del mismo nombre dentro de los ganglios o de los centros, son hechos que no pueden ser negados, *pero ésto no significa, de ningún modo, que una función nerviosa especial dependa de elementos especiales desde el comienzo hasta el fin.*

Desde el momento mismo de su origen el problema del neurotrofismo fué analizado desde lo general a lo particular. Cuando asaltaron al problema una serie de malentendidos, el método también se resintió. En lo que se refiere al neurotrofismo, esto se materializó en temor a la síntesis y en la desconfianza en ella. En lugar de leyes generales, se acuñaron algunas nuevas que de un modo u otro estaban relacionadas con regiones nerviosas especiales. *El hecho de que las funciones vegetativas fueran atribuidas al sistema nervioso simpático, pueda tener consecuencias útiles sólo en los trabajos analíticos, pero no presenta utilidad alguna en los trabajos de síntesis.* Siguiendo esta línea es posible ampliar el concepto de la fisiología especial de separar las estructuras simpáticas y sus complejos; pero, al mismo tiempo, puede fortalecer un concepto incorrecto respecto de la generalización de las funciones tróficas de los nervios, encerrándolas en la esfera de las asociaciones morfológicas definidas.

Como resultado de numerosos años de trabajo hemos llegado al convencimiento, conjuntamente con nuestros colaboradores, de que *estudiando procesos de esta naturaleza, la división tradicional del sistema nervioso en central, periférico, simpático, etc., no tiene justificación.* Muchos ejemplos de este libro demuestran que es fácil provocar, partiendo de cualquier punto nervioso, la actividad de mecanismos nerviosos, cuya actividad determina, en la periferia, alteraciones de carácter biofisicoquímico. Supongamos que la parte final del proceso sea realizada, en todos los casos, por una porción especial del sistema nervioso vegetativo. ¿Es éso realmente, una causa suficiente como para aislar todo el proceso en un grupo especial? Mayor justificación tiene la tesis que dice que *cada punto nervioso, sin excluir las estructuras nervio-*

sas periféricas, puede convertirse en el punto de partida de procesos neurodistróficos, sirviendo de centro nervioso, temporario o permanente de estos procesos.

El sistema nervioso vegetativo es sólo un caso especial de aquellas formas de relaciones fisiológicas, que se conocen de antiguo con el nombre de neurotrofismo. En el nuevo concepto no se incluyen características especiales. *La clínica encara el problema desde el punto de vista de la síntesis, en tanto que la teoría lo toma desde el punto de vista analítico.* Sin embargo, ya es costumbre dar más crédito, en ciencia, a los experimentos de laboratorio que a las observaciones que se hacen en la clínica. Una proposición clínica es reconocida como científica cuando está apoyada por el laboratorio, y este último, más bien inocentemente, calcula la edad de la proposición precisamente desde su punto de vista.

La circunstancia de que ni los fisiólogos ni los histólogos hayan podido aislar, hasta el presente, una "célula nerviosa trófica", ha cesado de ser una objeción y ha perdido su fuerza como argumento. *La forma en que se decidirá este problema, la podemos dejar, tranquilamente, para el futuro.* Numerosas observaciones clínicas y experimentos absolutamente directos han revelado que *no existe la forma nerviosa de regulación de los fenómenos fisicoquímicos en el complejo orgánico.* El proceso tiene tanto una significación general para todo el organismo, como especial para cada una de sus partes separadas.

Parecería que esto era todo lo que se requería.

Otra de las razones porque la actividad en la dirección mencionada, se puede realizar independientemente del reconocimiento de elementos nerviosos tróficos especiales, reside en el hecho de que *no hay elementos nerviosos en el organismo que no sean tróficos, es decir, elementos que no tengan relaciones ni directas ni indirectas con el metabolismo.* En realidad, el problema a plantear no es el del sistema nervioso trófico como tal, sino el de los *componentes nerviosos de los procesos,* que son tan diversos en su aspecto externo.

Ya se señaló más arriba que dondequiera que nuestro proceder afecte el aspecto nervioso de cualquier fenómeno, determinará cambios, no sólo en las porciones nerviosas interesadas, sino también en todo el intrincado complejo.

Dos hechos fundamentales se establecieron sucesivamente. El primero se refiere a los procesos patológicos cuya causa había sido considerada como absolutamente independiente de las influencias nerviosas, y que en realidad se han encontrado como *enteramente dependientes de aquellas influencias* desde su origen.

La segunda tesis se refiere a todos los procesos que entran en el primer grupo. Cualquiera sea el capítulo de la patología a que pertenezcan y cualquiera que sea la complicación de su composición y curso, *el componente nervioso permanece desde el comienzo hasta el final, como factor que determina su estado general.* El une, en realidad, los elementos separados, en un todo, formando el cemento cuyo cambio altera inevitablemente el aspecto del proceso en todas sus partes. Es imposible separarlo de los elementos restantes del proceso. *Fuera de la memoria no conocemos una función nerviosa que pueda realizarse por sí misma, sin cambio en el estado de algún órgano. Es claro que, las manifestaciones externas de los procesos nerviosos en un organismo complejo deben ser precisamente tan diversas como son en general todas las manifestaciones de la vida.* En las condiciones mencionadas, la apreciación del papel del componente nervioso de los procesos patológicos, presenta innumerables dificultades.

Esta es la razón, por la que este libro no puede tener una conclusión.

El variado material obtenido como resultado de un considerable número de experimentos, unido por la comunidad de objetivo, nos permite intentar la presentación de formulaciones y generalizaciones.

Sin mencionar detalles, formularé algunas proposiciones, de cuyo valor nos hemos convencido después de años de investigaciones.

1) Las formas de actividad nerviosa que conocemos —motora, receptora y secretoria— se manifiestan por cambios en el estado de las distintas partes del organismo, que están *inevitablemente relacionados con cambios en la materia.* En consecuencia, la influencia nerviosa en el curso de los procesos biofísicos y bioquímicos de los tejidos (influencias neurotróficas), no es una nueva forma de relación fisiológica en principio; tampoco es característica, ni mucho menos, única.

2) La irritación de determinadas estructuras nerviosas puede dar lugar a perturbaciones bioquímicas en la sangre y en los órganos sin que éstos se acompañen, al mismo tiempo, de ninguna otra reacción fácilmente notable. Esto dió nacimiento a la concepción de la independencia de las funciones nerviosas del metabolismo. En realidad, ésto es una simple serie de cambios preparatorios indispensables para el desarrollo de una cadena de reacciones. *Cada vez que la función que consideremos, se manifieste real e independientemente fuera de contacto con otros procesos fisiológicos, significará que dicha función se torna patológica.*

3) Con respecto a los procesos de carácter neurotrófico, la teoría de las localizaciones tiene sólo un valor relativo. El agrupamiento de los elementos morfológicos funcionalmente unidos, tiene lugar indudablemente; *sin embargo, ésto no determina todo el proceso sino sólo sus eslabones separados.* Tomados separadamente estos eslabones no tienen carácter independiente y no constituyen un todo. Además, pueden ser puestos en acción a partir de las más distintas fuentes de energía, las que, en esta forma, son incluídas temporariamente en la cadena de centros nerviosos del proceso en cuestión. En consecuencia, las funciones nerviosas trróficas como tales, no tienen localización exacta. Los grupos morfológicos de elementos que realizan esta función están desparramados por todo el complejo del sistema nervioso compuesto por partes centrales, periféricas y simpáticas.

4) Cada una de estas estructuras está ligada por conexiones simples y complejas, no sólo con otros mecanismos nerviosos, sino también con los elementos de los tejidos de la periferia, *realizando sus funciones en relación con ellos.* En consecuencia, no puede haber ninguna forma de interferencia en los procesos neurotróficos, que no afecten otras funciones al mismo tiempo.

5) La alteración de las porciones nerviosas de cualquier proceso en un lugar dado y a un mismo tiempo es la suma total de otros procesos, uno de los eslabones de las combinaciones continuamente cambiantes, que se originan dentro del sistema nervioso. Existe una combinación especial en lo que se refiere al complejo general y ella se deriva de este último, que por su parte es la suma móvil de todas las partes especiales. *Resulta así evidente que la irritación de cualquier punto de la compleja red*

del sistema nervioso puede provocar alteraciones, no sólo de las partes adyacentes, sino también de regiones alejadas del organismo.

6) Estas alteraciones consisten en transformaciones de las condiciones nerviosas internas, que se desarrollan gradualmente y que luego se extinguen. Su influencia sobre las distintas formas de actividad nerviosa, es sin duda muy diversa. En el complejo fisiológico general, existen combinaciones nerviosas de constancia variable, dependientes de la constancia de la función y del período de funcionamiento de los órganos separados. *Como una combinación nerviosa patológica es siempre una combinación nueva, se puede lograr una interferencia en su curso más fácilmente que en los casos en que tratamos con un proceso fisiológico estable.*

7) La estabilidad de la combinación que tiene lugar en un proceso patológico, es también muy variada y depende de numerosos factores. Deben su origen a la acción de algún agente irritante, y *la intensidad de dicho agente es el responsable de la intensidad de la irritación.* Las perturbaciones que se originan pueden ser transitorias o permanentes. Si se originan alteraciones (aunque sea en un solo punto) en la red nerviosa como resultado de la irritación focal, el proceso no se limita sólo a la pérdida de una función particular o de una parte de una función, *sino que tendremos aquí, además de rastros del daño anterior, un foco de nuevas excitaciones patológicas que arrastran otras partes sanas al proceso.* Una combinación nerviosa patológica temporaria, se torna constante y adquiere la misma sensibilidad con respecto a las influencias que actúan sobre ella, lo mismo que las combinaciones nerviosas que soportan procesos fisiológicos normales. *Desde este momento en adelante, las nuevas irritaciones, tropezando en el sistema nervioso alterado, se reflejarán, frecuentemente, en sus regiones dañadas mediante una intensificación de la excitación que se está desarrollando allí.*

8) Esta es la razón por la que, cuando intentamos interferir en el reagrupamiento patológico de las combinaciones nerviosas internas, obtenemos frecuentemente, al comienzo, cierta intensificación de los síntomas patológicos existentes. *La vieja combinación es destruída por nuestro tratamiento, pero sólo por la creación de otras nuevas.* Naturalmente que esto requiere tiempo, sin

embargo, la operación en sí misma es siempre y en toda circunstancia un trauma nervioso en mayor o menor grado. El resultado de dicho trauma se ve rápidamente, especialmente en el caso de los elementos que estén ya irritados en ese momento.

9) Como consecuencia, no podemos obtener siempre efectos exactamente idénticos, aunque se actúe en condiciones experimentales exactamente idénticas. Para saber con anterioridad qué dirección tomará el proceso, es necesario conocer previamente la historia de cada sistema nervioso en particular; *tener un protocolo de sus características personales*. Por eso, la importancia está aquí, no sólo en el carácter del proceso tomado como indicador, o en la forma que toma el proceso, sino también en el curso individual del desarrollo de la irritación dentro del propio sistema nervioso. Esto hace comprensible por qué las influencias externas, a las que está sometido un animal no determinan predisposición, por ejemplo, a las infecciones. *La predisposición está determinada por combinaciones especiales de relaciones nerviosas internas y no simplemente por un "estado general inferiorizado"*.

10) Como lo hemos probado en numerosos experimentos, el lugar de iniciación de los procesos neurodistróficos determina, por algún tiempo, la forma de su desarrollo. La calidad de la irritación aplicada, que está relacionada con la producción de la llamada "reacción específica" es todavía de mayor significación. Todo ésto, tomado en conjunto, determina una gran diversidad en las manifestaciones externas de los procesos distróficos. *Es natural que no todos los medios, aunque sean incondicionalmente activos, es decir, capaces de producir una transformación del estado nervioso interno, se reflejen en la misma forma en el curso y destino de las distintas reacciones patológicas*.

11) Si la irritación excede de una intensidad limitada, entonces ya no interesa dónde empezó el proceso ni qué fué lo que lo provocó; éste se generalizará por todo el sistema nervioso adquiriendo por lo corriente un curso típico de desarrollo. En ese momento ya es casi imposible detenerlo y culmina en una distrofia general y en la muerte.

12) De aquí surge la regla de que *sólo irritaciones de débil intensidad pueden tener repercusiones útiles; las intensas siempre producen daño*. En la apreciación de distintas formas de operación, es necesario no olvidar nunca este hecho.

Las proposiciones que dejamos señaladas no intentan ser una solución final del problema de la naturaleza de las reacciones que consideramos. Sin embargo, son suficientes como para arrojar cierta luz sobre la dirección que hemos dado a los experimentos que realizamos en la clínica.

Cuando hablaba más arriba de la juventud de la medicina contemporánea, tenía en vista, por supuesto, tan sólo la ciencia médica. La medicina en general es uno de los sistemas más antiguos. Debemos admitir francamente que *la medicina contemporánea no debe sus éxitos, en el campo del tratamiento tan sólo a la ciencia*, ya que veintenas de sus métodos y procedimientos descansan en el empirismo y hasta en la casualidad. En el terreno de la infección, de la fisioterapia y de la higiene, solamente, sus conocimientos están relacionados con el análisis científico real de los fenómenos. En el resto prevalece la anarquía, corregida aquí o allí por hechos separados y por comparaciones parciales. *Tenemos un número infinito de teorías médicas, pero no hemos tenido y no tenemos una teoría de la medicina, una teoría capaz de abarcar todos los datos dirigiéndolos por vías que permitan que se los utilice más activamente.*

Sin embargo, la medicina no puede esperar. En las teorías los objetivos del futuro deberán combinarse con las tareas actuales. Esta es la razón, quizá, de que ella sea una de las primeras de las ciencias biológicas que deba partir buscando su camino fuera de la posición en que la biología se encuentra, considerándose a sí misma, como un todo.

Por elemental que parezca un fenómeno biológico observado desde afuera, siempre presenta cierta complejidad y siempre está formado por cierto número de elementos más simples. La dificultad del análisis y de la síntesis subsiguiente reside precisamente en el hecho de que todas las partes que lo componen están relacionadas aquí, en forma móvil, es decir, que se encuentran alternando continuamente en el tiempo. En estas circunstancias, la tarea de lograr un conocimiento de todo el organismo, determinando sus partes constituyentes, aparece como una tarea descorazonadora, porque, *tan pronto como se excluye un elemento, inmediatamente entran los restantes a actuar entre ellos, en una nueva forma de relación cualitativa.* Lo mismo vale para el caso inver-

so, es decir, para la tentativa de reproducir la coordinación original.

La posición de la medicina que trata de interferir activamente en el curso de los procesos patológicos y de dirigirlos por un sendero determinado previamente, parece haberse tomado extremadamente difícil. Sin embargo, sabemos que la medicina trata y a veces con todo éxito, enfermedades acerca de las cuales no sabe nada, o de las que apenas conoce algo. Vayan como ejemplo el reumatismo, muchas enfermedades de la piel, enfermedades nerviosas, las llamadas enfermedades "constitucionales", etc.

¿Qué es lo que pasa aquí? *Es claro que el conocimiento exacto de todos los detalles no es indispensable para interferir en forma útil en el curso de un proceso patológico.* A veces, es suficiente comprender acertadamente el estado básico, el "eslabón guía", cuya manipulación nos permita mover toda la cadena. Esto abre el panorama de un acercamiento científico a la práctica médica; *es precisamente esto lo que da origen a la necesidad, sentida por todos, de crear una teoría unitaria de la medicina.*

Desde los tiempos de las escuelas místicas y de la *Naturphilosophie,* se ha hecho una sola tentativa de formular semejante teoría, y ella fué la teoría celular de Virchow. Pero aquí también, la única idea general fué la independencia de las reacciones celulares, las que en *la práctica conducen, no a la unificación, sino a la dispersión de los puntos de vista médicos.* En consecuencia, la búsqueda del eslabón guía, en el cual la medicina hubiera querido concentrar su atención, pueden ser contempladas como búsquedas en el propio sentido de la palabra. Frecuentemente no eran más que hallazgos ocasionales. La gran industria farmacéutica de Europa y América, organiza su actividad aproximadamente en esta dirección. Sus químicos y técnicos tienen que preparar a veces cientos de fórmulas innecesarias para que la medicina pueda seleccionar una de ellas. Por eso la ligazón necesaria se busca al azar y sólo más tarde, el trabajo comienza a explicar el mecanismo de acción de este punto de unión, en cada caso separado.

Es evidente que la medicina no obtendrá rápidamente su objetivo procediendo así de un caso aislado a otro caso aislado. En tanto que no se una por alguna característica general la naturaleza de todos los procesos patológicos sin excepción; en tanto que

el método de dividir las enfermedades de acuerdo con sus diferencias no sea complementado por el *método de unirlas de acuerdo con sus semejanzas, no tendremos una teoría de la medicina, es decir, no tendremos esperanza de poner fin de una vez por todas a la forma anárquica del desarrollo de la medicina como ciencia, para pasar a un trabajo planeado y sistemático.*

En patología, la nueva dirección puede surgir del estudio del papel del componente nervioso de los procesos patológicos, dirigida a la realización de la tarea necesaria para la creación de una teoría de la medicina. *El elemento nervioso da una concepción concreta del eslabón guía y establece el principio de la integración de las innumerables formas patológicas separadas, en un solo sistema.*

Con el objeto de tener una idea exacta de lo que es en la medicina práctica el "eslabón guía", es necesario ante todo emanciparse de ciertas formas habituales de encarar el concepto de la interferencia terapéutica. Esta última, como todos lo sabemos, persigue la abolición de los fenómenos patológicos del organismo. En esta forma, se crea inevitablemente un concepto de la enfermedad, viéndola como *la irrupción de algo extraño que se debe y realmente se puede eliminar.* Este modo de pensar está determinado por el "método causal" de estimar los estados patológicos, viendo en los procesos la colisión y posteriormente la interacción prolongada de dos factores. Ya hemos visto que este punto de vista no resiste la crítica. El acto mismo de la colisión entre el organismo y el agente extraño escapa en la mayoría de los casos a toda observación y estimación. En consecuencia, en la práctica, solo raras veces tenemos que tratar con el período de interacción entre dos factores, ya que éstos se unen rápidamente en uno solo. Estamos así frente *no a una enfermedad en el organismo, sino frente a un nuevo organismo,* que se distingue del original por cierto número de rasgos constantes o accidentales. Si la difteria, los neoplasmas, la nefritis, la diabetes, etc., tuvieran que conservar desde el comienzo hasta el fin una relación activa con la causa original que los produjo, *por supuesto que no habría para qué hablar de ningún eslabón guía en medicina.*

La inclusión de cierto número de factores adicionales en el sistema normal existente, *transforma a este último* y lo adapta a un nuevo estado de actividad. Pero desde ese momento en ade-

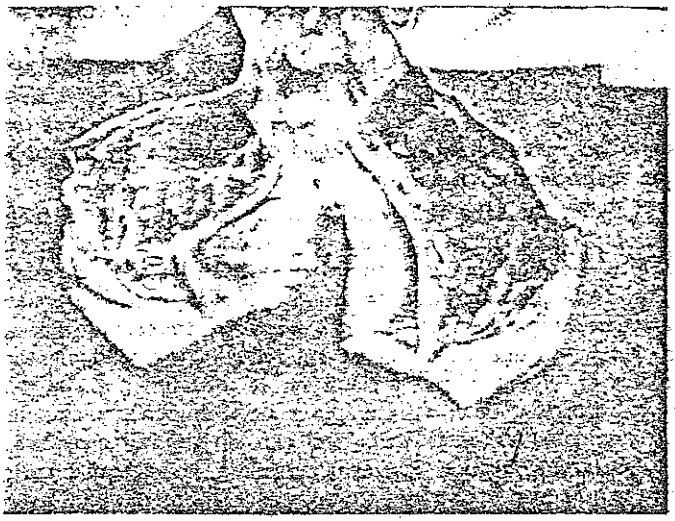

LÁMINA 37. — Comienzo de la infección tuberculosa de los testículos y sus membranas.

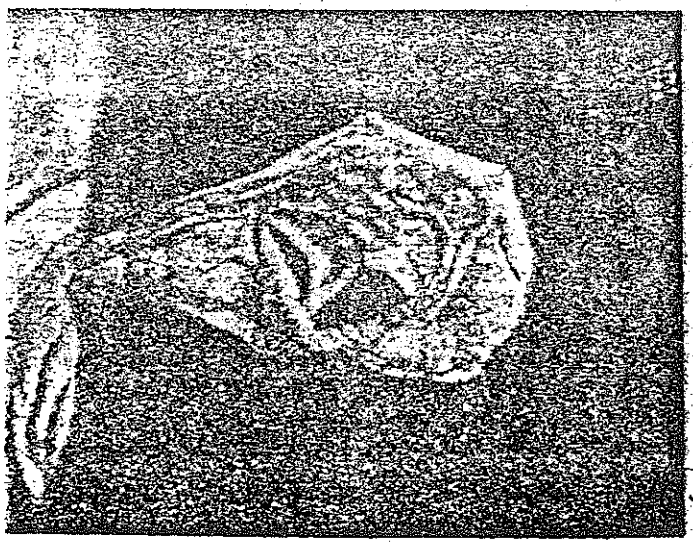

LÁMINA 38. — Tuberculosis grave de los testículos y sus membranas.

LÁMINA 39.—Organos de un gato infectado de tuberculosis.

lante, *el factor adicional, no sólo determina el estado general del sistema, sino que él mismo depende de dicho sistema.*

Las acciones que se ejercen secundariamente sobre este nuevo sistema, tendrán su reflejo inevitable sobre los factores que motivaron su alteración original. Como resultado de la interferencia, se pueden crear estados en los cuales las combinaciones patológicas originadas, *no sean eliminadas sino desintegradas.* Esto tiene lugar precisamente debido a que la enfermedad no es algo extraño al organismo, sino que resulta parte de él, combinándose con todo el resto en un solo conjunto.

Formulando así el problema, la idea del "eslabón guía" se convierte en una tarea concreta, consistente en encontrar, estudiar y utilizar cierto número de medios capaces de crear reagrupaciones temporarias de las relaciones dentro de un organismo complejo. Valorando el conjunto de datos descritos en este libro, resulta claro que debemos buscar tal forma de interferencia entre las acciones que actúan sobre el sistema nervioso.

Entre los medios usados por la clínica para terminar con los procesos de carácter neurotrófico, el primero, en lo que se refiere al tiempo, es el que se refiere a las operaciones quirúrgicas, por las que se extirpan los elementos nerviosos dañados, o que tratan de interrumpir la vía de "los reflejos patológicos". *Al comienzo de nuestro trabajo también nosotros veíamos el problema en esta forma; sin embargo, posteriormente nos vimos compelidos a cambiar nuestra actitud frente a este asunto.*

Los análisis más detallados revelaron la falsedad de una proposición que aún hoy goza de reconocimiento general. Está ampliamente admitido que el método de irritación y su contrario, el método de exclusión, son las bases para el estudio de todos los segmentos de la fisiología nerviosa. El primer método tiene en cuenta el surgimiento de los nuevos fenómenos, en tanto que el segundo hace posible el registro de los defectos, o de la ausencia de las funciones. No tomaré sobre mí la tarea de juzgar hasta dónde está justificada actualmente esta manera de ver, en lo que respecta a otros departamentos de la fisiología, pero ya se ha revelado inaplicable en el campo *del estudio de los componentes nerviosos de los procesos patológicos.* En efecto, no podemos excluir nada aquí y cualquiera que sea el aspecto externo de nuestro proceder, nunca podrá ser la sustracción, *porque ella siempre*

agrega algo nuevo a lo que existía antes. En efecto, encontramos que tanto la irritación, como la exclusión de una misma estructura nerviosa, se expresa a menudo por consecuencias absolutamente idénticas que aparecen en la periferia. Resulta claro que, ni siquiera los medios actúan por sí mismos, *sino que, comienzan solamente algún tercer proceso para el cual sirve simplemente de punto de partida meramente histórico.* La sección y extirpación de estructuras nerviosas puede, como se sabe, producir un resultado terapéutico, es decir, la abolición temporaria de los fenómenos distróficos de los tejidos. Pero el mecanismo de acción es aquí diferente y no es lo que se cree oficialmente.

En consecuencia, la sola valoración formal no es suficiente para entender el efecto favorable de las operaciones mencionadas. Extirpando una de las manifestaciones puramente externas de la enfermedad en la periferia, estos procedimientos son capaces de extender la complejidad de sus causas hacia el centro. Como resultado obtendremos una recaída, y a menudo una recaída más severa, si no una generalización de los fenómenos distróficos, con todas sus consecuencias. A este respecto testimoniamos que las autoridades más representativas de esta rama, comparativamente nueva, de la cirugía (Leriche y otros) resumiendo sus "conquistas", están ya dando la alarma y llamando abiertamente a renunciar a toda operación que vaya asociada a un trauma nervioso más o menos considerable.

En nuestros trabajos experimentales, ya hace mucho que hemos renunciado a ésto explicando claramente la causa de las contradicciones creadas. *Resulta evidente que la utilidad de operar sobre el sistema nervioso se debe a menudo al acto mismo de interferir en él, y no a su forma, en tanto que el daño, por otra parte, depende de su forma y está asociado al trauma excesivo.*

Durante los últimos años, nos hemos dedicado al estudio de algunas formas de irritación, que no están relacionadas con alteración anatómica alguna del sistema nervioso, pero que son capaces de producir, por lo menos temporariamente, transformaciones de las relaciones mutuas de sus partes separadas. Hemos probado distintas formas de irritaciones cutáneas, una forma especial de masaje cerebral llamado por nosotros "bombeo", etc.

Describiré aquí algunas de las observaciones clínicas experimentales pertenecientes a esta esfera.

CAPITULO XXII

ENFERMEDAD DE PARKINSON

NUESTRO primer trabajo experimental en clínica data de cuando estábamos estudiando la génesis de los procesos convulsivos. En la primera parte de este libro, señalé que intentábamos usar el concepto de "neurotoxinas" para explicar ciertos datos que habíamos obtenido en ese entonces. El historial científico de esta concepción es el que exponemos más abajo. Al comienzo de este siglo, I. I. Mechnicov, había presentado la teoría de las citotoxinas, basándose en los experimentos de Border, que fué el primero en obtener las hemolisinas, y en F. Y. Christovich, el descubridor de las precipitinas. Poco después, fueron descubiertas otras toxinas celulares de origen biológico, que fueron incluídas en las neurotoxinas (Delezenne, Centanni, Enriquez y Sicard). Entre los científicos rusos, V. K. Khoroshko, realizó una importante investigación sobre el problema de las neurotoxinas, encontrando ya en 1912 el papel positivo de las neurotoxinas en la génesis de cierto número de procesos patológicos y en particular de la epilepsia. Estuvimos inclinados a apoyar este punto de vista, ya que considerábamos que en la desintegración de una porción congelada de corteza cerebral, se formaría alguna sustancia irritante, que podría entrar en combinación con los elementos nerviosos actuando en ellos como veneno. Veíamos en esta sustancia una "auto neurotoxina" e intentamos usarla para la inmunización activa y pasiva, ya que muchas circunstancias ocasionales nos sugirieron esta posibilidad. Observamos, por ejemplo, que la congelación leve, repetida, de pequeñas porciones de la corteza cerebral en los perros, permitía frecuentemente que éstos toleraran en forma comparativamente más fácil, las conge-

laciones subsiguientes en las que se usaban dosis fatales. Nos inclinábamos a ver en esto una inmunización activa que se operaba en el animal debido a las "autoneurotoxinas", pero posteriormente encontramos un cierto porcentaje de animales normales, que tampoco enfermaban, cualquiera que fuera la forma de congelación aplicada. Sacrificábamos tales animales en distintos momentos y siempre encontrábamos que la desintegración de la sustancia cortical en los lugares congelados actuaba tan enérgicamente como en la sustancia cortical de perros que habían muerto después de una epilepsia mortal. Así nuestra concepción del papel de las neuro toxinas en este proceso, recibió un rudo golpe, cuando comprendimos que la congelación "fatal" de la corteza en el sitio habitual, si se realizaba bajo narcosis pero sin morfina, perdía prácticamente todo su efecto. Finalmente, nuestras observaciones revelaron que, *no tenemos base suficiente para reconocer diferencias cualitativas entre formas separadas de epilepsia.* Suponiendo que, después de la congelación de la corteza, las neurotoxinas y los productos de desintegración del tejido nervioso en general tengan parte en el desarrollo de la epilepsia, ¿cómo relacionaríamos entonces los casos arriba descritos de epilepsia refleja con las neurotoxinas? Como ya hemos visto, estas formas de epilepsia refleja no pueden distinguirse de ningún modo de las observadas como resultado de la congelación de la corteza que muchas veces fueron fatales.

Gradualmente otros aspectos de nuestras concepciones previas fueron perdiendo su importancia. Pasamos de la experimentación con inmunización activa en perros, a los experimentos con inmunización pasiva. Al comienzo, se obtuvieron resultados que parecían confirmar nuestra confianza en la corrección de la línea adoptada. Sin embargo, también aquí aparecieron contradicciones que se hicieron rápidamente manifiestas. En los experimentos sobre inmunización pasiva, usábamos la sangre de los perros que habían sufrido una doble congelación cortical con dosis fatales y que habían sobrevivido. Se preparaba suero con la sangre de estos animales, que luego era inyectado *por vía subaracnoidea a perros normales en una o más sesiones.* Después de cierto tiempo se sometía al animal a la congelación cortical con una dosis mortal empleando morfina. Así observamos que muchos de ellos

permanecían vivos, al mismo tiempo que otros ni siquiera presentaban síntomas convulsivos o bien que éstos eran muy débiles.

Cuando trasladamos a la clínica humana los experimentos correspondientes, también aquí hubo algunos casos de resultados "promisorios". Después de la inyección subaracnoidea repetida de pequeñas cantidades (0,2 a 0,5 c.c.), de suero preparado por el método mencionado, administrado a pacientes que sufrían ataques diarios, vimos que estos desaparecían temporariamente o bien, que su número disminuía en forma notable. También se observó mejoría de corta duración en algunos casos, pero de períodos relativamente largos en otros. Sin embargo, más adelante se encontró que, la inyección subaracnoidea repetida, de suero normal de caballo, hecha a un perro sano, podía aliviar el síndrome convulsivo que aparecía después de la congelación de una porción de la corteza. En consecuencia, resultaba claro que, el suero de los perros "inmunizados" a la congelación no tenía ninguna acción y que su efecto dependía *de la propia introducción de sustancias extrañas en el sistema nervioso central.* La irritación determinaba una transformación de las condiciones nerviosas internas impidiendo el desarrollo del síndrome convulsivo.

Procediendo de acuerdo con estas líneas generales, fué fácil señalar algunos problemas para la experimentación clínica y de laboratorio.

Ya en 1926, al mismo tiempo que experimentábamos los efectos del suero de los perros en la epilepsia, y de acuerdo con el profesor M. P. Nikitin, realizamos algunos experimentos similares en la clínica neurológica del Instituto Médico de Leningrado, en pacientes que sufrían de enfermedad de Parkinson. También aquí, en los casos no muy avanzados, obtuvimos resultados terapéuticos definidos aunque inconstantes. Nuestras observaciones fueron interrumpidas temporariamente, pero renovadas más adelante en colaboración con Z. A. Malinovsky[1].

El parkinsonismo, lo mismo que cualquier reacción nerviosa compleja, requiere para su realización la presencia de un sustratum definido sobre el cual tiene lugar el proceso. Cambiando este sustratum se debe de poder desviar el proceso, ya sea en una

1. Z. A. MALINOVSKY. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 32, Nos. 5, 6, 1932.

dirección favorable o desfavorable. Como lo hemos señalado más arriba, obtuvimos cambios de esta naturaleza mediante la inyección subaracnoidea de sustancias extrañas, cuyo efecto dependía sólo levemente de la cantidad de las mismas. Todo lo que había que hacer era seleccionar un agente conveniente que infligiera un mínimo de daño accidental al organismo. *Para ello elegimos la sangre del mismo paciente.* En el Instituto de Neurocirugía de Leningrado, se reunieron más de 20 casos de enfermedad de Parkinson, entre los que se incluían formas recientes y crónicas.

Los pacientes eran inyectados por vía subaracnoidea en forma escalonada, con su propia sangre. Al comienzo usamos grandes cantidades de sangre, y a veces cantidades muy grandes que iban de 5 a 20 c.c. Posteriormente decidimos usar dosis pequeñas que iban de 0,3 a 1,0 c.c. *Este cambio sin embargo apenas si influenció los resultados.* Lo más importante no era la dosis inyectada, *sino el lugar de la inyección.* La inyección suboccipital tenía un efecto más rápido y prolongado que la inyección lumbar. Antes de inyectar se extraía una cantidad equivalente de líquido cefalorraquídeo y además, en algunos casos, se combinaba esto con el método del "bombeo".

Se obtuvieron resultados terapéuticos indudables en dos tercios de los casos. Disminuyó la pérdida de saliva y a veces cesó; la cara perdió su aspecto inexpresivo, se detuvieron los movimientos involuntarios, desapareció el estupor característico y hubo un mejoramiento en la marcha y en otros actos motores como el habla. Los pacientes, especialmente si eran jóvenes se hacían más disciplinados, desapareciendo en algunos de ellos los síntomas convulsivos de la región ocular, o bien, disminuyendo grandemente, comenzaban a leer, a interesarse en lo que pasaba a su alrededor y a tomar parte en la vida general de la sala. Tres de los pacientes retomaron su vida habitual muy pronto, reanudando su trabajo que se habían visto obligados a abandonar. Uno de ellos pudo realizar deportes durante varios meses, casi todos los pacientes pudieron realizar por sí solos su aseo personal, ayudando muchos de ellos en los quehaceres de la sala.

La duración del efecto favorable de la operación descrita no fué uniforme, dependiendo considerablemente de la edad del

paciente y del tiempo de enfermedad. *Sin embargo, después de un tiempo más o menos largo, se presentó un retorno gradual de todos los síntomas en la misma forma que la observada antes del tratamiento.* La repetición del procedimiento terapéutico descrito alivió nuevamente la enfermedad determinando la desaparición temporaria de los síntomas. A veces, el efecto duraba sólo de 2 a 4 semanas; en algunos casos se pudieron observar remisiones que duraron 3 y 5 meses.

No trataré de valorar la significación terapéutica del método descrito. Lo que es indudable con respecto a las experiencias clínicas arriba mencionadas es que, hasta los procesos tan complicados y persistentes como el parkinsonismo, presentan perturbaciones considerables en su desarrollo como resultado de influencias no específicas que se hacen actuar sobre el sistema nervioso. La duración del efecto, como se ha visto, fué a veces considerable, y en algún caso excedió grandemente del tiempo en que la sustancia inyectada podía permanecer en la médula. Esta circunstancia destaca una vez más que, *la naturaleza de la sustancia inyectada, apenas si es responsable del efecto que se obtiene.*

El hecho verdaderamene interesante es *la restauración inevitable de los síntomas patológicos previos que se presentan precisamente en la misma forma que habían tenido anteriormente.* En consecuencia, durante todo el período en el cual no era visible, el proceso había permanecido en estado latente. Otras condiciones que hacían posible la manifestación de los mecanismos correspondientes estaban alteradas; pero tan pronto como se restablecían las condiciones anteriores, se renovaba el proceso dentro de sus límites primitivos.

Esto explica muchos hechos extraños que se observan en la clínica. Tomemos, por ejemplo, la epilepsia traumática con un defecto óseo en el cráneo. Se opera al paciente, se extirpa la cicatriz y se cubre el defecto con un trozo transplantado de una costilla. Los ataques cesan. Después de un tiempo, éstos se renuevan y a menudo con gran violencia. Se realiza entonces una segunda operación, el trozo de costilla transplantado que ya ha prendido, es extirpado. Los ataques desaparecen nuevamente durante cierto tiempo. Se realiza entonces un nuevo injerto y nuevamente se detiene la enfermedad. No sé hasta cuando es po-

sible repetir esto, pero realmente se han hecho experiencias semejantes, y son muy conocidas.

Todas estas formas de operación tienen por objeto la extirpación de las fuentes de irritación y la protección del cerebro, pero los resultados favorables se han logrado tanto cuando se ha dado protección al cerebro, como cuando se lo ha privado de ella, y en ambos casos el efecto ha sido temporario.

CAPITULO XXIII

REUMATISMO

Posteriormente recurrimos al método del "bombeo". Actualmente ya son muchas las observaciones que hemos hecho sobre los cambios que se producen con su empleo, en el curso de distintos procesos patológicos. Comenzaremos con el reumatismo.

El hecho de que las perturbaciones distróficas ocurran fuera de los límites del segmento primariamente afectado, resultando secundariamente generalizadas, y de que las alteraciones patológicas presenten una distribución simétrica, hizo que dedicáramos especial atención a esta enfermedad, cuya naturaleza es aún problemática. La enfermedad tiene algunos síntomas de la infección, pero no es infecciosa aunque puede presentarse en forma epidémica. Además, puede ser fácilmente incluída —más fácilmente que otras enfermedades— en el concepto de afección "catarral". La significación de este punto no se puede determinar con suficiente exactitud. *Habitualmente su significación está determinada por el irresponsable término "predisposición"*. Ya hemos visto que este término encierra fenómenos que están muy próximos a los de tipo neurodistrófico.

Como en toda enfermedad en que puede sospecharse un factor infeccioso, también aquí se ha concentrado la atención en dicho factor. Para encontrarlo se han hecho investigaciones en la sangre, en las secreciones de la cavidad nasal, en el árbol respiratorio superior y en los lugares de los grandes cambios; articulaciones, músculo cardíaco, en las formaciones verrugosas de las válvulas cardíacas, etc. Otros esperaban encontrarlo en un invisible virus con el cual otros microbios están íntimamente asociados.

La única base para todo esto es que *el reumatismo es una enfermedad de aspecto infeccioso, que se manifiesta por un número de alteraciones locales de carácter inflamatorio, sin ningún signo de agente externo en los tejidos.*

La investigación clínica del reumatismo y de la anatomía patológica ya ha sido correctamente estudiada. Desde los trabajos de Aschoff, se sabe que el reumatismo es una forma particular de la inflamación que tiene su propio ciclo de desarrollo y un substratum morfológico especial. Las investigaciones de Talalayev, que nos han familiarizado con la metamorfosis de dicho substratum, han hecho posible la división del proceso en períodos. Muy diferente es lo que se obtiene si se encara el reumatismo desde el punto de vista de su etiología y patogenia. Es fácil delimitar estos dos conceptos con respecto a cada grupo de procesos patológicos, menos la inflamación. *No podemos evitar el aproximarlos aquí, por las siguientes razones:*

Se considera que la causa de la inflamación procede de un daño externo, siendo aquella una reacción a éste. Cuando se encuentra el agente externo *se considera explicado todo el resto.* Si no se puede encontrar el agente externo, se continúa la búsqueda o se espera y en ese caso se está listo para declarar la existencia de algún virus, invisible, para no infringir el principio. No es sorprendente que en relación con esta concepción teórica, el reumatismo haya tenido que pasar por muchos cambios, ya que, a pesar de las muchas investigaciones, el microbio aún no ha sido encontrado. Las proposiciones que se han hecho, en su momento por distintos investigadores (Rasenow, Menzer, Small, Schottmuller, Grätt, Fahr, etc.), no satisfacen a los otros. La *teoría alérgica fué la siguiente en llegar, apareciendo en la escena la toxina en lugar del microbio.*

También la naturaleza de esta toxina ha permanecido desconocida ya que ella era también una mera suposición. Sin embargo, la "teoría alérgica" del reumatismo, creada principalmente por Weintraud, Klinge, Strazhesko, ha resultado actualmente casi más popular que ninguna otra.

Nunca hemos dudado de que hay procesos de naturaleza nerviosa por detrás del gran grupo de fenómenos unido por el término alergia. La confirmación de esto puede encontrarse en casi

todo el material descrito en este libro. Aquí hay todavía otro caso de este carácter.

N. G. Korov y B. N. Kodyarenko, investigando la génesis de ciertas reacciones cutáneas, encontraron el hecho siguiente: transcurría una escarlatina en un niño en el cual se había practicado tres semanas antes, en la piel del antebrazo, la reacción de Dick (toxina escarlatinosa). El rash escarlatinoso se había extendido uniformemente sobre todo el cuerpo del paciente, excepto en la inmediata vecindad del lugar en que había sido inyectada la toxina. *Esta región aparecía como una mancha pálida contrastando con el tinte general del rash.* Al mismo tiempo se desarrollaba un rash especialmente intenso en el lugar simétrico del otro antebrazo, *bajo la forma de un islote restringido o de mancha roja que destacaba sobre el tono homogéneo del rash.* Interesados en este fenómeno le dedicaron especial atención, pudiendo observarlo otra vez en otros casos. El grado que asumía era muy variable; el tiempo tenía en estas reacciones una importancia muy grande. Los investigadores no pudieron reproducir este fenómeno (u otros semejantes) en forma experimental, porque ello hubiera significado experimentar en seres humanos.

Estos casos deben ser interpretados como debidos al hecho de que en un mismo individuo es posible observar simultáneamente, en la zona de un segmento nervioso, pero en diferentes lados, falta de receptividad y receptividad aumentada para la toxina escarlatinosa. Ambos procesos se desarrollan como resultado de la acción del antígeno aplicado en un solo punto de la superficie cutánea. *No creo que el carácter nervioso de estos dos procesos necesite ninguna demostración más.* Lo que es interesante es que, debido a la influencia de una misma interferencia, puedan surgir, simultáneamente, dos reacciones de significación opuesta, en un mismo segmento nervioso, es decir, que un mismo mecanismo sirve de base a los fenómenos hiperérgicos y anérgicos.

Por eso, en procesos de carácter neurodistrófico, el viejo concepto de receptividad aumentada o disminuida toma una forma concreta. *La tentativa de atribuir la causa de la alergia a una toxina, ya sea de origen exógeno o endógeno, es absolutamente arbitraria.* Hemos visto que las distrofias nerviosas, pueden ser producidas del mismo modo por irritaciones físicas, químicas o biológicas, aplicadas a un punto u otro del sistema nervioso. La pre-

sencia de un agente externo en los focos inflamatorios no es indispensable y además, *no prueba nada, ya que puede ser accidental.*

Realizamos nuestras experiencias clínicas sobre el reumatismo valiéndonos del método del "bombeo". Tomando al reumatismo como un proceso específico de carácter nervioso, teníamos que considerar también *al salicilato de sodio como una sustancia cuya acción se revela sólo por medio del sistema nervioso.* Al principio supusimos que aumentando su penetración en el sistema nervioso central mediante el "bombeo", podríamos, quizá, obtener un mejor efecto y en menos tiempo. Tuvimos que abandonar este punto de vista. Ya hemos señalado más arriba, varias veces, que el propio "bombeo" debe ser visto como *una forma especial de irritación nerviosa.* Una vez comenzada, esta irritación se desarrolla gradualmente dentro de la red del sistema nervioso, creando temporariamente una nueva combinación de relaciones dentro de él. El proceso neurodistrófico no es nada más que una combinación lábil de relaciones nerviosas que existen temporaria o permanentemente. Resulta claro que *en estas nuevas condiciones pueda perder sus caracteres primitivos,* o bien desintegrarse o por el contrario resultar intensificado. Como podrá verse en lo que sigue, es precisamente esto lo que determinó los resultados obtenidos.

Los experimentos se realizaron en 1928-29 en el Hospital Obukhov, y los encargados fueron mis colaboradores M. A. Gorshkov y A. A. Babkova[1], bajo la dirección del Prof. I. I. Grekov.

Comenzaron por seleccionar las historias de los pacientes reumáticos del hospital, que habían sido tratados durante los dos últimos años. Todos eran pacientes que habían entrado con síntomas de reumatismo agudo; 127 como enfermos de primera vez y 97 casos de recaídas. Todos los pacientes habían sido tratados con salicilato en dosis de 3 a 10 gramos por día, con vendajes, baños, ungüentos salicílicos, etc. Muchos de los pacientes habían recibido repetidas inyecciones de salicilato por vía endovenosa. De los 127 casos de primer ataque de reumatismo, 48 por ciento se curaron, 46 por ciento presentaron alguna mejoría y 6 por cien-

[1] M. A. Gorshkov y A. A. Babkova. *Vest. Khirurg. i Pogr.-Obl.*, No. 47, 1929; *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, Vol. 67, Nos. 1, 2, 1929.

to no mejoraron absolutamente. De los 97 pacientes que presentaban recaída del reumatismo, 33 por ciento fueron dados de alta curados, 64 por ciento como "mejorados" y 3 por ciento sin cambio alguno. El primer signo de cambio de la enfermedad hacia la mejoría, se presentó por término medio, dentro de los doce o quince días de comenzado el tratamiento.

Mientras practicábamos el "bombeo", decidimos usar el salicilato en las dosis de 5 a 6 gramos diarios, que era la dosis dada habitualmente en los 224 casos que hemos mencionado.

En la gran mayoría de los casos se realizó el "bombeo" una sola vez. Si el paciente no había recibido todavía preparaciones con salicilato, o había dejado de tomarlas por falta de efecto terapéutico, se le prescribía el día antes de la operación o ese mismo día, continuándose con el medicamento los 2 ó 3 días siguientes. El "bombeo" se hacía mediante punción lumbar, habitualmente en posición sentado (es interesante hacer notar que en casi todos los casos de reumatismo la presión intrarraquídea está aumentada, aumento que es, a veces, muy considerable).

Para la operación usábamos jeringas de 10 c.c. y agujas comunes ("Record"). La extracción y reinyección del líquido se hacía entre 8 y 40 veces, tirando la última porción. La operación no se debe hacer ni muy rápida ni muy lentamente. La extracción rápida, especialmente después de la segunda mitad de la intervención, produce siempre dolores de cabeza que no pasan hasta la tarde y aún, a veces, hasta el día siguiente. En algunos casos suelen presentarse vómitos.

En total teníamos 100 pacientes con forma poliartrítica de reumatismo, y de ellos 52 eran casos recientes de reumatismo agudo, 33 de recaídas agudas y 15 con formas crónicas. La lista de los registrados como curados incluye sólo a los pacientes en los que la temperatura y las alteraciones de los tejidos habían cesado completamente y no aquejaban achaque alguno.

En el grupo de los reumatismos recientes, *se curaron completamente el 70 por ciento y el 30 por ciento restante tuvo mejorías notables.* De estos últimos, más del 50 por ciento fueron dados de alta con las articulaciones normales.

De los pacientes del segundo grupo, *se notó curación total en 73 por ciento de los casos, mejoramiento en 24 por ciento, y ningún cambio en 3 por ciento.* De los 24 por ciento dados de alta como

mejorados, también el 50 por ciento tenían sus articulaciones objetivamente normales.

De los casos de reumatismo crónico, se produjo la curación en 4 casos de los 15, mejoramiento en 9, y 2 quedaron sin cambio alguno.

El primer signo claro de mejoramiento aparecía en la mayoría de los casos, *no ya entre los 10 ó 15 días, sino dentro de las 10 ó 24 horas*. Esto se refiere no sólo al mejoramiento del estado general, disminución del dolor o caída de la temperatura, *sino también a síntomas como el enrojecimiento, hinchazón y rigidez de las articulaciones*. En muchos casos estos síntomas desaparecían entre las 24 y 48 horas, después del "bombeo". Los primeros signos de mejoría objetiva se vieron en el 27 por ciento de los casos dentro de las 10 horas de la operación, en tanto que a las 48 horas, ya eran el 80 por ciento los mejorados. A las 48 horas las alteraciones objetivas desaparecieron en 24 casos; y en 18 de éstos tampoco quedaron trastornos subjetivos.

En el momento de la admisión al hospital se registró un 53 por ciento de pacientes con trastornos cardíacos. Los soplos cardíacos persistieron o se hicieron más débiles (en 21 por ciento). De los 47 pacientes que en el momento de la admisión no tenían trastornos cardíacos, sólo uno lo presentó después.

Lo descrito es un sumario de nuestras observaciones. Actualmente este método ha sido probado en un gran número de hospitales de Leningrado y de otras partes, y los datos mencionados han sido confirmados por muchos investigadores. El Prof. Lenorsky y sus colaboradores, mientras usaban el método del "bombeo", realizaron investigaciones bioquímicas, lo que amplió considerablemente las bases de la concepción del reumatismo como una forma de neurodistrofia. Los trabajos del Prof. Nikolayev, también han aportado muchos ejemplos de esta naturaleza. Nosotros mismos hemos tenido la impresión clara de que el método del "bombeo" combinado con el salicilato de sodio, constituye uno de los métodos terapéuticos que ofrece más esperanzas en el tratamiento del reumatismo agudo.

Este punto de vista se ha visto fortalecido por los casos de reumatismo agudo en los que *el tratamiento prolongado, aun con dosis enormes de preparaciones saliciladas, no sólo no produjeron mejoramiento, sino que se acompañó de deterioro del estado ge-*

neral y de perturbaciones en varias articulaciones. Más de cuarenta de estos casos han sido ya debidamente observados por nosotros; en ellos se había aplicado tratamiento salicílico intenso durante 2 a 6 semanas, sin resultados o con evidentes progresos de la enfermedad.

Aun en estos casos el "bombeo" tuvo un efecto rápido y positivo en la mayoría de los casos. Muy a menudo, en pacientes que hasta ese momento habían estado imposibilitados en cama, *a las 15 ó 30 horas, caía la temperatura, desaparecían los dolores y la rojez e hinchazón de las articulaciones, y el paciente comenzaba a caminar. A los 5 ó 7 días algunos de ellos se sentían ya recobrados y podían ser incluídos entre los objetivamente sanos.*

En algunos casos de polineuritis obtuvimos resultados semejantes.

Con respecto al reumatismo crónico, el efecto del "bombeo" consiste fundamentalmente en suprimir los síntomas destructivos que se desarrollan sobre el fondo general del trastorno anterior. Los casos en que el substrato morfológico estaba más profundamente afectado, siguieron sin alteración.

Durante los últimos años hemos tratado cierto número de casos de reumatismo agudo sólo con el "bombeo", *sin ningún tratamiento salicílico.* Es interesante que también en estos casos se obtuvo un efecto terapéutico indudable, aunque algo más débil que el observado con la combinación de los dos métodos. La causa exacta de la mayor eficacia de la combinación de los dos métodos se aclara más adelante.

Los datos mencionados dan pie para pensar que tanto el reumatismo articular agudo como el crónico, son sólo el reflejo, en los tejidos periféricos, de una de las formas de lo que denominamos procesos neurodistróficos. La enfermedad puede ser detenida aún en los casos agudos, aunque pueden conservarse rastros de la irritación primitiva. Una irritación apropiada, aplicada nuevamente a la red del sistema nervioso despertará la excitación de las partes lesionadas, sirviendo de origen a la misma irritación patológica. *El resultado es una recaída de la enfermedad.* Si las partes nerviosas implicadas se han alterado de tal modo que no pueden recuperarse, el proceso entra en la fase crónica.

Esto permite comprender el papel que desempeña la constitución en el desarrollo del reumatismo. Nuestros experimentos

han demostrado que el lugar de iniciación del proceso neurodistrófico determina, por lo menos en lo que respecta al tiempo, su posterior desarrollo. Además, en un cierto número de experimentos, al infligir un segundo traumatismo al sistema nervioso, pudimos despertar las formas del proceso neurodistrófico correspondiente, no a la segunda sino a la primera operación. Actualmente, I. A. Pigalev, E. Y. Yelkina y V. N. Popov, consiguieron producir serias afecciones en las articulaciones en los conejos, *sin someter a los huesos a la influencia inmediata del traumatismo.* Todo depende de la elección de los puntos nerviosos que comienzan la reacción. En consecuencia, cualquiera sea el origen de las características individuales del sistema nervioso de un animal, sea que dependa de la herencia o sea adquirido durante la vida, el carácter de la reacción depende de estas condiciones.

Queda un punto para ser considerado.

Las observaciones que hicimos en el curso de los procesos reumáticos nos permitieron notar algunas características interesantes. Algunas veces después del "bombeo", *la temperatura, que había alcanzado a 39 ó 40°C., rápidamente caía a la normal, pero durante varios días las articulaciones permanecían aún hinchadas, calientes y extremadamente dolorosas. En otro grupo de casos, por el contrario, la hinchazón decrecía casi a la vista y todos los otros síntomas locales desaparecían también rápidamente, en tanto que la temperatura permanecía aún elevada durante varios días.* Así nos vimos enfrentados a una forma peculiar de disociación de los síntomas de la enfermedad.

De cualquier angulo que se observe este fenómeno, no hay duda de que los cambios inflamatorios de las articulaciones y de las reacciones térmicas no están relacionadas en forma inmediata una con la otra. La temperatura de los pacientes no se debe al número de focos inflamatorios en el organismo. Si se trata de establecer una relación entre los dos procesos, *ésta no puede ser directa.* Es necesario retroceder al momento de la irritación inicial que despertó la enfermedad.

El proceso que se desarrolla dentro del sistema nervioso, actúa en varias direcciones y abarca varias partes nerviosas incluyendo las que están en relación con la regulación de la temperatura. Por consiguiente, cierto número de porciones separadas son responsables del síndrome reumático. Aunque los distintos síntomas pue-

den surgir, quizá, de un solo punto, se desarrollan no de manera sucesiva, sino *paralelamente*. Corrientemente la abolición de un síntoma coincide con la desaparición de los otros. Entonces el proceso desaparece súbitamente. *Sin embargo, en algunos casos puede desintegrarse de tal manera, que durante un cierto tiempo permanecen activos algunos de sus elementos.*

CAPITULO XXIV

TIFUS EXANTEMATICO

El problema que acaba de proponerse es de importancia teórica y requiere por lo tanto una mayor investigación. Para este propósito hemos decidido probar los resultados obtenidos, por medio de otro proceso patológico, que exteriormente no tiene nada en común con el reumatismo. Hemos tomado al efecto el caso del tifus exantemático.

Sus síntomas son diversos y pueden registrarse objetivamente: fiebre, rash, agrandamiento del bazo, obnubilación, evolución cíclica definida, etc. Todos estos elementos se combinan en un síndrome común que asegura un diagnóstico exacto. El proceso presenta, aparentemente, el conjunto de síntomas fusionados en un todo; de aquí que estemos justificados al considerar su desintegración como prueba de *la acción de las leyes de carácter estrictamente general.*

Este trabajo fué encomendado a V. S. Galkin y N. G. Kotov, quienes lo realizaron en el Hospital Botkin de Enfermedades Infecciosas de Leningrado. El plan y los métodos técnicos usados en esta investigación, fueron los mismos que se usaron en el caso del reumatismo.

Naturalmente, esto no significa que pensemos curar los pacientes de tifus, por medio del salicilato de sodio y del "bombeo". *Si el tifus exantemático se distingue del reumatismo por su origen, síndrome y consecuencias, esto mismo indica que las formas de tratamiento activo y el curso que tomarán no pueden ser absolutamente idénticas en los dos casos.* Pero el fenómeno de la disociación de los síntomas del reumatismo, sólo pudo surgir en nuestros experimentos, porque el tratamiento aplicado no

tenía un carácter específico ni estaba dirigido a la causa de la enfermedad, *pero afectaba su mecanismo.*

Si los síntomas aislados del tifus exantemático tienen la misma forma de interrelación, debíamos de obtener entonces los efectos correspondientes. *Esto fué ampliamente confirmado por nuestro trabajo.*

El material clínico consistió en 63 casos de tifus exantemático tomados lo más tarde posible dentro de la primera semana de la enfermedad. Los exámenes demostraron que en esta epidemia la duración media de la enfermedad era de 14 a 16 días. En lo que respecta a la gravedad, tuvimos cuatro casos de tifus leves, 34 medianos, y 25 graves.

Al igual que en el reumatismo, dimos salicilato de sodio en dosis de 4 a 6 gr. por día, durante dos días solamente, el día anterior al "bombeo", y el día de la operación. La intervención consistió en una punción lumbar con el paciente acostado de lado, realizando de 8 a 10 extracciones y reinyecciones de líquido cefalorraquídeo. La última porción era desechada. El "bombeo" se realizaba corrientemente del quinto al séptimo día y menos frecuentemente del octavo al noveno de la enfermedad.

Con respecto al efecto terapéutico los pacientes pueden ser divididos en cuatro grupos:

1) En 7 casos, todos los síntomas de la enfermedad, desaparecieron inmediatamente después de la operación. La temperatura cayó críticamente a la normal, el rash desapareció o empalideció considerablemente, la debilidad general, el dolor de cabeza, la obnubilación y el delirio pasaron. Este efecto ocurrió tanto en los casos leves como en los graves.

2) En 8 casos, nuestra acción determinó una mejoría con curación subsiguiente rápida. La caída de la temperatura comenzó al fin del segundo día después del "bombeo", el rash se hizo más pálido aún que durante el primer día, y el delirio pasó, recuperando el paciente su conciencia. El proceso total de la eliminación de los síntomas patológicos, tomó de dos a cuatro días.

3) En 16 casos hubo una pronunciada mejoría, casi inmediatamente después de la operación. La temperatura cayó, empalideció el rash, y los otros síntomas regresaron. Sin embargo, en el período siguiente los síntomas previos reaparecieron aunque

durante poco tiempo. Estos 16 casos pertenecían a la categoría de gravedad mediana o severa.

4) En 32 casos la operación no tuvo efectos terapéuticos, a pesar de que aquí también se observó la desaparición de uno u otro de los síntomas en más de una ocasión. Cuatro de los pa-

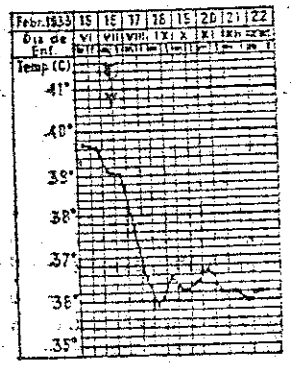

FIG. 12. — *Tifus exantemático.* Este cuadro muestra la caída crítica de la temperatura inmediatamente después del "bombeo".[1]

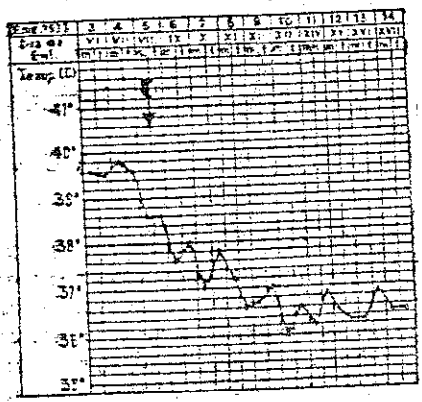

FIG. 13. — *Tifus exantemático.* Cuadro que muestra la caída de la temperatura en lisis después del "bombeo".

cientes murieron; todos ellos padecían formas graves de la enfermedad. Tres de ellos fallecieron a los 7, 8 y 14 días de la operación y el cuarto tan sólo a los 2 días; éste último padecía además de neumonía bilateral. Después del "bombeo" la temperatura cayó de 40 a 38°C., pero el paciente siguió en el mismo estado de gravedad con inconciencia, cianosis y delirio. La autopsia reveló además de la neumonía una profunda degeneración del músculo cardíaco.

Con el objeto de estimar el valor de cada uno de los componentes de nuestro procedimiento se hicieron 24 observaciones en testigos. En 12 casos se practicó el "bombeo" solamente, en tanto que a otros 12 se les daba únicamente el salicilato a las dosis indicadas. En ninguna de las dos series se tuvo resultado alguno.

1 La flecha de este diagrama y de los siguientes, indica el momento de la realización del "bombeo".

Considerando en detalle el problema de la relación mutua de los síntomas separados en el tifus exantemático, podemos dividir nuestro material en varias categorías.

1) La temperatura cae, el rash desaparece o empalidece, pero la conciencia sigue obnubilada, el delirio aumenta y las alucinaciones son manifiestas.

2) La temperatura cae pero el rash, así como el estado general y otros síntomas permanecen inalterados.

3) La temperatura cae, el delirio desaparece, la conciencia se aclara, pero el rash no sólo persiste, sino que se intensifica.

4) La temperatura permanece alta pero el rash palidece, desaparece el delirio y la conciencia se aclara.

5) Sólo desaparece el rash y todo el resto permanece como antes. Este es el caso que se ve más frecuentemente (tuvimos 14 de estos casos).

Los fenómenos de disociación de los síntomas de la enfermedad pueden, a veces, observarse independientemente sin que haya mediado influencia externa alguna. Esta última, sin embargo, provoca la reacción determinando que aparezca más frecuentemente y en forma más pronunciada.

A. A. Babkova y A. A. Kanarevskaya[2], realizaron algunos experimentos en el mismo hospital tratando casos de tifus exantemático mediante *la inyección intrarraquídea de suero de convaleciente*. Experimentos similares han sido realizados por otros autores (Orticoni, Durend), pero con resultados contradictorios. No pretendemos aquí reconciliar esas contradicciones. Desde el comienzo habíamos anticipado que los resultados serían indefinidos. Nuestro objetivo era *comparar el efecto de las influencias específicas y no específicas ejercidas sobre el sistema nervioso en esta enfermedad.*

Se estudiaron 22 pacientes de mediana y extrema gravedad. A otro grupo de pacientes se los trató en la misma forma, pero el suero de convaleciente era inactivado previamente, mediante calentamiento durante una hora al baño maría a 56°C.

En estos experimentos se obtuvo un cierto efecto terapéutico en algunos casos, pero casi siempre en forma temporaria.

2 A. A. Babkova y A. A. Kanarevskaya. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nos. 5, 6, 1933.

Además, *fué imposible observar diferencia alguna entre el efecto del suero "activo" e "inactivo"*. En consecuencia, los cambios en la enfermedad no se deben a factores específicos. En estos experimentos, *también observamos disociación de los síntomas de la enfermedad*, aproximadamente en la misma forma que en el caso del uso del salicilato y el "bombeo".

Así, la disociación de los síntomas de un síndrome patológico complejo, tal como se vió en los experimentos con el reumatis-

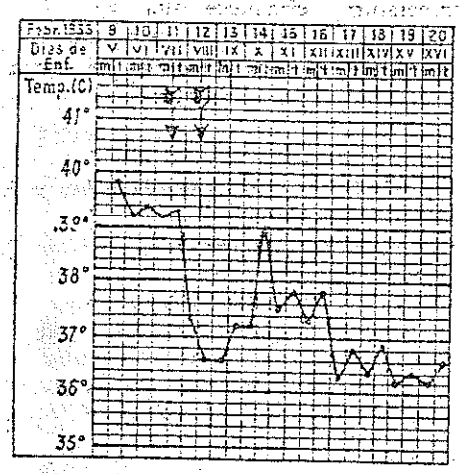

FIG. 14. — *Tifus exantemático.* Remisión temporaria de la temperatura después del "bombeo".

mo, no es accidental. *Los síntomas aislados de una enfermedad están indudablemente relacionados unos con otros, pero esa relación es sólo en la historia, en tanto que las causas inmediatas de cada uno de ellos difieren y son independientes en unos y en otros.* Esto destaca una vez más la inutilidad de la idea de un "tratamiento causal" de las enfermedades infecciosas, por muy atractiva que ella pueda parecer, ya que el tratamiento, en muchas enfermedades, se comienza demasiado tarde.

CAPITULO XXV

MALARIA

Los DATOS obtenidos como resultado de nuestras observaciones en los casos de reumatismo resistente al salicilato, despertaron invariablemente, el recuerdo de la malaria. A pesar de que la etiología de todas las formas de esta enfermedad ha sido exhaustivamente estudiada, su patogenia permanece oscura. En efecto, la teoría que hace depender los síntomas maláricos de momentos característicos del ciclo de desarrollo del plasmodio, presenta el proceso en forma sumamente simplificada. Las ideas sobre la malaria crónica están basadas sobre palabras casi desde el comienzo hasta el final. Por último, hasta el momento no sabemos exactamente cuál es el mecanismo de acción de la quinina. Las dificultades surgen cuando nos encontramos frente a los casos llamados quinino-resistentes, y frente al hecho de que los cultivos de plasmodios reaccionan indiferentemente a la quinina.

Hemos visto en las experiencias con el reumatismo que el salicilato de sodio, *que no ha producido efectos durante 2 ó 6 semanas*, adquiere, repentinamente, en un día su actividad, tan sólo porque se ha alterado temporariamente el objeto reactivo, mediante nuestra intervención que actúa sobre el sistema nervioso. *En consecuencia, la reactivación de las propiedades del salicilato de sodio dependen, no de la alteración de los agentes productores del reumatismo, sino de la alteración del terreno en el cual tiene lugar la reacción.*

Por consiguiente, nos encontramos justificados al pensar que en los casos de malaria quinino-resistentes, no es el plasmodio sino el organismo, *el responsable.*

La simple formulación del problema en esta forma, es suficiente para indicar cuál fué el camino de la tarea experimental.

Gran número de investigadores en Moscú, Leningrado, y Samarkanda trabajaron intensamente en este problema; entre ellos se cuentan los Dres. Pigalev, Borodulin, Galkin, Ginsburg, Kostanyan, Aberbuch, y también el profesor Zadovsky y sus colaboradores Novikov y Ponomarev. Estas investigaciones no han terminado todavía, pero ya es posible hacer un resumen de algunos de sus resultados. Me basaré principalmente en los trabajos realizados en Moscú en el Segundo Hospital de Clínicas (Jefe de Clínica I. S. Kazanovich) por mis colaboradores V. S. Galkin, E. M. Ginsburg, R. G. Averbuch y V. A. Kostanyan, ya que los datos que obtuvieron, permiten sentar las bases preliminares del tratamiento.

Más de cincuenta pacientes fueron sometidos a la observación; sin embargo, en cierto número de casos, no se pudo considerar completada la observación, en vista del corto tiempo transcurrido desde el comienzo de las mismas. En consecuencia, incluiré en esta revista sólo treinta y tres casos de malaria quinino-resistente. *Todos los pacientes habían sido tratados repetidas veces con quinina durante meses y años sin resultado alguno.* La mayoría de ellos habitaban en regiones palustres.

Con respecto a las formas de la enfermedad, había 29 casos de fiebre terciana, tres casos de malaria crónica y tres casos de malaria tropical.

El tratamiento consistía en lo siguiente. Durante 48 horas, cada paciente recibía 0,25 gm. de quinina cuatro veces al día (un gramo). Al tercer día por la mañana se realizaba el "bombeo". Ese día, se repetía la misma dosis de quinina, para suspenderla luego.

Todos los pacientes fueron observados de uno a cuatro meses después de haber sido sometidos al "bombeo". Es interesante hacer notar que en la malaria, la reacción de los pacientes al "bombeo" era considerablemente más grande que la que se observaba en el reumatismo (dolor de cabeza, insomnio, unas veces vómitos, y otras agitación y aun delirio). Esto debe asociarse evidentemente con la quinina y no con la malaria, ya que el "bombeo" realizado en muchas otras enfermedades no produjo esta reacción.

Además, en distintas ocasiones probamos el efecto del procedimiento en la malaria, sin dar quinina, y entonces no observamos

aquellas consecuencias. En los casos graves, los síntomas arriba descritos persistieron por casi 48 horas, durando habitualmente de 20 a 24 horas.

En los 27 pacientes que tenían fiebre terciana, se encontró el plasmodium vivax en la sangre. Algunos de los pacientes presentaban ataques diarios, otros cada dos días y otros en grupos que duraban de cinco a seis días, con cortos intervalos. El estado general era satisfactorio sólo en dos, en el resto se presentaba depresión que en algunos casos llegaba hasta la extenuación. Todos estaban pálidos, muchos biliosos con síntomas dispépticos, diarrea con moco y sangre, y constipación. La mayoría sufrían de dolores de cabeza, se quejaban de sentirse enfermos, se cansaban fácilmente, presentaban vértigos frecuentes y zumbidos de oídos. Algunos de los pacientes habían sido alojados como inválidos, y otros se consideraban a sí mismos incapacitados.

En un solo caso se encontró el bazo normal. En el resto se presentaba agrandado, era fácil palparlo ya que algunas veces alcanzaba grandes dimensiones *llegando su borde anterior más abajo del ombligo*. En la mitad de los casos, el hígado también estaba agrandado, pero no tanto (1 a 3 traveses de dedo por debajo de las costillas). En la mayoría de los pacientes se observaba mayor resistencia de los eritrocitos y disminución de la cantidad de hemoglobina. También se podía observar anisocitosis, poiquilocitosis y policromatofilia.

En diez y seis casos sobre veintisiete, se acompañó el tratamiento quinínico con el "bombeo", lo que determinó un agudo cambio en el curso de la enfermedad. La temperatura cayó a la normal. Los pacientes se sintieron diferentes. Se tornaron más alegres, recuperaron su capacidad para trabajar y la mayoría de ellos ganaron peso. La cantidad de hemoglobina también aumentó. La resistencia máxima de los eritrocitos disminuyó, el bazo volvió a su tamaño normal en doce casos y en otros tres redujo considerablemente su tamaño. La reducción del bazo comenzó en los primeros días después del "bombeo" para continuar progresivamente. Estos cambios eran comprobados no sólo por la percusión y la palpación, sino también por esquemas hechos bajo contralor radioscópico. Es interesante hacer notar que en tres de los doce casos mencionados más arriba, en los que el bazo volvió a su tamaño normal, éste había llegado hasta el nivel de la línea media.

El hígado también disminuía y dejaba de ser perceptible a la palpación.

El segundo grupo de pacientes que sufría de fiebre terciana, estaba compuesto por once personas. Las características generales de estos casos coincidieron con las que hemos mencionado en el grupo anterior.

El "bombeo" también aquí eliminó algunos de los síntomas y produjo la regresión de otros. Después de cierto tiempo, sin em-

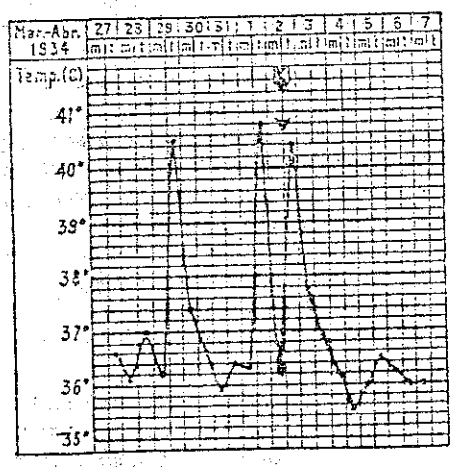

FIG. 15. — Malaria. "Bombeo" y cesación de los ataques.

bargo, tuvo lugar una recaída; en cinco casos después de los 16 a 30 días, y en seis casos después de los 9 a 12 días. Pero el carácter de la enfermedad había cambiado. Los intervalos y los ataques se habían hecho más largos. En un paciente, en el cual los ataques habían aparecido previamente en grupos, separados por pequeños intervalos, éstos comenzaron a aparecer aisladamente después del "bombeo" y con intervalos de dos a cuatro semanas. Otro paciente, que había sufrido la fiebre cada uno o dos días, tuvo un intervalo de doce días después del "bombeo", seguido de dos ataques sucesivos, luego otro intervalo de veinte días y tres ataques, y así sucesivamente. Es especialmente interesante hacer notar que la quinina, que había perdido previamente su

calidad terapéutica para estos pacientes, podía interrumpir ahora fácilmente los ataques que aparecieron después de la recaída. En este grupo, el bazo y el hígado disminuyeron de tamaño exactamente en la misma forma que en el primer grupo; sin embargo, algunas veces al renovarse los ataques se podía notar un aumento en el tamaño del bazo.

Tuvimos tres casos de paludismo crónico, con el plasmodium vivax en sangre, tal como había estado en el pasado, aunque en el momento de ser admitidos en el hospital los ataques habían cesado. En estos enfermos se podía observar estado de debilidad,

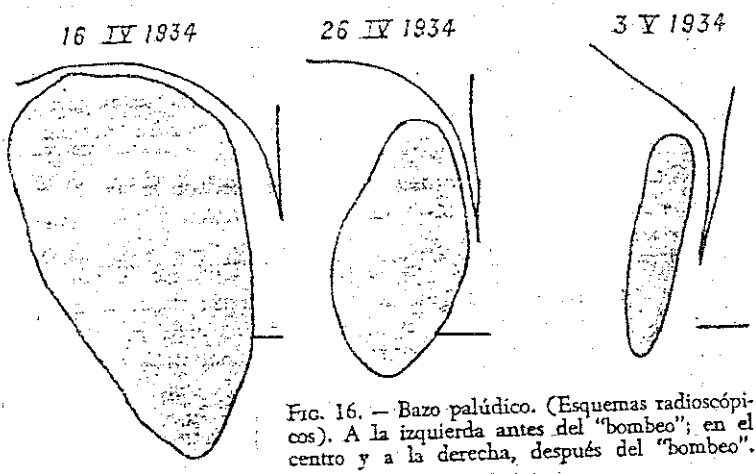

FIG. 16. — Bazo palúdico. (Esquemas radioscópicos). A la izquierda antes del "bombeo"; en el centro y a la derecha, después del "bombeo".

extenuación progresiva, cefalea continua, temperatura subfebril, fatiga, ataques de taquicardia, malestar general, etc. El bazo estaba aumentado en todos los casos. El tratamiento quinínico hacía ya mucho que no tenía ningún efecto en ellos. La enfermedad databa de veinte años, tres años, y dos años, respectivamente. El efecto de nuestra operación fué positivo en dos casos. En uno de ellos, precisamente el que sufría la enfermedad desde hacía veinte años, el resultado pudo considerarse como excelente (las observaciones se mantuvieron durante cinco meses). El propio paciente se consideraba "regenerado". En los dos casos positivos, el bazo se redujo a sus dimensiones normales y la resistencia máxima de

los eritrocitos disminuyó. En el tercer caso no se obtuvo ningún resultado.

Nuestras observaciones incluyen tres casos de paludismo tropical. Los tres pacientes se presentaban gravemente enfermos. La duración de la enfermedad era de 7, 5 y 3 meses, respectivamente. El ritmo de los ataques era irregular, diarios o casi diarios con cortos períodos de intermitencia. Entre los otros síntomas figuraban la extenuación, palidez cérea; en un caso insuficiencia cardiaca, edemas, fatiga y esplenomegalia.

En dos casos se acompañó el tratamiento quinínico con el "bombeo", observándose un buen efecto terapéutico. *Los ataques se suspendieron por dos meses.* La capacidad de trabajo se recuperó, los pacientes se sintieron bien, el bazo retornó a sus dimensiones normales. En el tercer paciente la interrupción de la enfermedad duró sólo 17 días, durante los cuales mejoró notablemente el estado general y el bazo disminuyó de tamaño. Los ataques, al renovarse, fueron menos intensos y menos frecuentes que antes.

Asignamos especial interés a los casos de paludismo quininoresistentes, *tratados por el "bombeo" solamente sin quinina y sin el agregado de ninguna otra sustancia química.* Este trabajo fué realizado en Uzbekistán por el Dr. I. L. Bank[1] y el profesor P. A. Alisov, consultor de mi laboratorio.

El material comprendía 17 casos: 5 hombres y 12 mujeres. La duración de la enfermedad iba de 6 meses a 3 años. *El tratamiento con quinina que había sido administrado con distintos métodos y en distintas dosis, no había dado ningún resultado.* Algunos de los pacientes habían recibido hasta doscientas cincuenta inyecciones de quinina. En once casos existía la forma tropical, en uno la terciana, en dos la cuartana, y en tres, formas mixtas. Entre estas últimas había un caso en que se combinaban la forma terciana, cuartana y tropical. En once pacientes con fiebre tropical pura tratados con el "bombeo" sin quinina, se observó la caída de la temperatura a la normal, que luego no volvió a elevarse, en diez casos. El bazo volvió a su tamaño normal en seis casos y disminuyó considerablemente en cuatro. Todos los pacientes fueron sometidos a la investigación repetida del

[1] Manuscrito no publicado.

plasmodium en la sangre, mediante el método de la gota gruesa, durante largos períodos. Este examen, se hacía preceder periódicamente por una inyección de adrenalina, acompañada a veces de aplicación de frío en la región del bazo. *En diez de los once casos, los parásitos habían desaparecido de la sangre y no volvieron a reaparecer.* En un solo caso el parásito permaneció y la temperatura continuó subfebril con tendencia a aumentar. Ocho de estos pacientes quedaron en observación durante varios meses. Durante todo ese tiempo, no se renovaron los ataques, ni se encontró el plasmodium en la sangre. En todos ellos volvió la capacidad de trabajo, y mejoró el estado general.

En el único caso de fiebre terciana, el parásito no desapareció, persistiendo todos los otros síntomas de la enfermedad. Es interesante hacer notar que en el caso en que se presentaban simultáneamente las formas tercianas, cuartana y tropical, después del "bombeo", sólo el parásito de las formas tropical y cuartana desaparecieron de la sangre, en tanto que el de la terciana persistió en ella. Aunque el bazo se redujo de cinco a uno y medio centímetros, los ataques febriles no cesaron.

De esto se desprende claramente que, la transformación en el organismo provocada por el "bombeo" debe ser clasificada dentro de las reacciones sutiles. Los cambios que se producen así son poco importantes; sin embargo son suficientes como para destruir las condiciones necesarias para la multiplicación y quizá, para la existencia de determinadas formas de plasmodium. Al mismo tiempo, formas estrechamente vinculadas, no experimentan ninguna dificultad en el desempeño de sus funciones vitales.

Los resultados de estos experimentos no pueden considerarse como absolutamente claros desde el punto de vista de la técnica experimental, ya que los pacientes habían sido tratados previamente con quinina, aunque sin éxito. Es verdad que, se había dejado pasar especialmente un intervalo de dos a tres semanas entre la última aplicación de quinina y la operación del "bombeo". No obstante, no se puede negar la posibilidad de que hubieran quedado retenidas en el organismo pequeñas trazas de quinina. Con el objeto de eliminar toda duda al respecto, se realizó una serie análoga de experimentos en pacientes que sufrían

de tifus (recurrente) persa, enfermedad en la cual habíamos tenido en cuenta este aspecto desde el comienzo. Los datos obtenidos los describimos en el capítulo siguiente.

Hagamos ahora un balance de lo que llevamos descrito. El efecto que obtuvimos puede llamarse terapéutico; sin embargo, esto no significa de ningún modo, que recomendemos precisamente este método. No hay duda de que este procedimiento tendrá su lugar entre los medios de tratamiento del paludismo, sobre todo en los casos tratados infructuosamente por otros medios. Sin embargo, más tarde o más temprano, tendrá que ser reemplazado por otro método menos complicado en su técnica y todavía más efectivo. Esto por el momento es sólo un deseo.

Nuestra experiencia tiene una significación distinta, que nos capacita para ver más profundamente en la patogenia del paludismo revelando aspectos del proceso que habían permanecido ocultos. Hemos conseguido alteraciones temporarias de la naturaleza del organismo, mediante la aplicación al sistema nervioso de medios mecánicos inespecíficos. Sobre la base de las alteraciones tan considerables que se han visto, no se pueden mantener, sin embargo, los procesos patológicos. En consecuencia, *su eliminación temporaria o permanente fué lograda como resultado de otro proceso, cuyo origen reside en la irritación del sistema nervioso.*

Esta es la significación fundamental de las observaciones descritas.

Por supuesto que no intentamos hacer dudar de la naturaleza infecciosa del paludismo. *Pero dudamos seriamente de que cada uno de sus síntomas deba realmente su origen a la irritación directa provocada por el antígeno.* Ni la temperatura, ni el bazo, ni otros elementos de la enfermedad pueden depender del microbio o de sus toxinas. Si podemos eliminar estos síntomas con la simple aplicación de una acción inespecífica al sistema nervioso, ¿no estamos justificados al presumir que ellos tienen su origen en la misma región? El microbio mediante su multiplicación periódica inflige indudablemente un daño adicional y quizá considerable, que complementan los síntomas del proceso. Pero los rasgos característicos de este último están relacionados con la alteración de las propiedades del organismo afectado.

Ahora podemos entender por qué los perros, conejos, caballos y otros animales no se enferman de paludismo. Una alteración insignificante en el funcionamiento del mecanismo nervioso humano, suele ser suficiente para hacer imposible la acción patológica del plasmodio. *Es claro que en un animal de otra especie, las condiciones que impiden el desarrollo del paludismo pueden formar parte de las propiedades naturales y permanentes de ese animal.* Esto explica por qué precisamente en la teoría de la infección no se encuentra, la famosa "triada de Koch". También obtuvimos datos para encarar el problema *del secreto de la acción de la quinina en el paludismo, del salvarsán en la sífilis y de las preparaciones saliciladas en el reumatismo. Las sustancias mencionadas tienen la propiedad de los agentes irritantes que producen una forma definida de irritación nerviosa.* La exhibición de estas propiedades demanda, sin embargo, la existencia de ciertas condiciones constantes. Cuando estas condiciones son abolidas, la sustancia pierde la capacidad de producir la reacción deseada. El propio agente irritante por supuesto no puede adquirir ni perder nada, es sólo una preparación simple y constante. Los cambios tienen lugar en el organismo, en el sustratum, que es el que sufre la irritación. Este es el que adquiere o pierde la propiedad de responder a la irritación. *Restableciendo las condiciones necesarias mediante una contrairritación adicional, restauramos esas propiedades que habían sido perdidas.*

La idea de Ehrlich de descubrir o sintetizar sustancias químicas con una acción específica sobre microbios patógenos determinados, condujo al descubrimiento de muy pocas de tales sustancias, y aun en su acción, *era evidente que el tropismo, no tenía ningún papel. La therapia sterilisans magna,* no se ha justificado en la práctica debido precisamente a que *el principio en que se basa es incorrecto.*

Para terminar este capítulo, falta agregar unas pocas palabras acerca de la fiebre. Ya he dado argumentos para dudar de que la temperatura sea la reacción inmediata de mecanismos definidos al daño externo.

Los procesos especiales que estamos tratando se desarrollan dentro del sistema nervioso en distintas direcciones pero no en forma anárquica; al envolver regiones relacionadas con la regu-

lación de la temperatura, *dichos procesos le comunican también su propio ritmo.* Para muchas formas patológicas, este ritmo es tan característico que frecuentemente se puede determinar por él la etiología de la enfermedad, curso y final de la misma. En consecuencia, la fiebre constituye uno de los eslabones de todo el cuadro; *por eso, un cambio en su forma típica es una señal de desviación de todo el curso del proceso.* No es sorprendente que la forma típica de la fiebre en cada proceso patológico sea considerada como un rasgo favorable. No está lejos de esto la opinión tan generalizada de que la fiebre es útil para el curso de los procesos infecciosos. En realidad, el curso normal de la fiebre testimonia simplemente la forma normal de desarrollo de un proceso, pero no es de ningún modo, una condición determinante de su final favorable. Su significación como indicador ha sido estimada correctamente; pero la concepción que ve en ella una de las formas de lucha del organismo contra la infección, está muy lejos de tener una base firme como se cree habitualmente. El esfuerzo por retener un tipo característico de fiebre para el diagnóstico y el pronóstico puede ser entendido, pero prohibir las interferencias en el curso de los cambios de temperatura en el tratamiento de las enfermedades, es un procedimiento completamente arbitrario.

CAPITULO XXVI

TIFUS PERSA (RECURRENTE)

Los resultados obtenidos en nuestras experiencias con el paludismo, nos indujeron a probar en otros procesos, en los cuales el agente excitante está presente en la sangre durante y entre los ataques. El profesor P. A. Alisov, a cargo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Samarkanda, realizó una serie de experimentos con una enfermedad poco frecuente en nuestras latitudes, el tifus recurrente persa.

En Uzbekistán, esta enfermedad, aunque no muy extendida, es endémica.

Se debe a una especie de espiroqueta especial descubierta en 1912 por el cirujano veterinario Yunkovsky. Nicolle y Anderson hicieron un estudio detallado de una cepa del parásito procedente de Turkestán, enviada por el profesor Pavlovsky, a la que dieron el nombre de *Spiroqueta sogdianum*. Los portadores son aparentemente ciertas especies de garrapata existentes en Persia y Turkestán. La epidemia comienza habitualmente en primavera, la que coincide con la aparición de las garrapatas después del período invernal.

La enfermedad se caracteriza por su evolución prolongada y pertinaz. Es verdad que los ataques no alcanzan el grado que se ve en el tifus recurrente europeo, pero presenta muchos de ellos, con intervalos irregulares, que hacen que *la enfermedad dure de dos y medio a tres meses*. Esto se refleja marcadamente en el estado general del paciente al que frecuentemente lleva al agotamiento. Como en el tifus recurrente europeo, se observa aumento

del bazo, dolores de los miembros, y temblor. La temperatura alcanza de 38,5 a 39°C. La piel toma a menudo un color amarillento. A veces el ataque puede aparecer sin elevación de temperatura, expresándose por quebrantamiento general, dolores reumáticos de todo el cuerpo, cefalea, etc. Durante los ataques y a veces entre ellos, se puede encontrar la espiroqueta en gran cantidad en la sangre.

La medicina actual está inerme frente a esta enfermedad. Ni

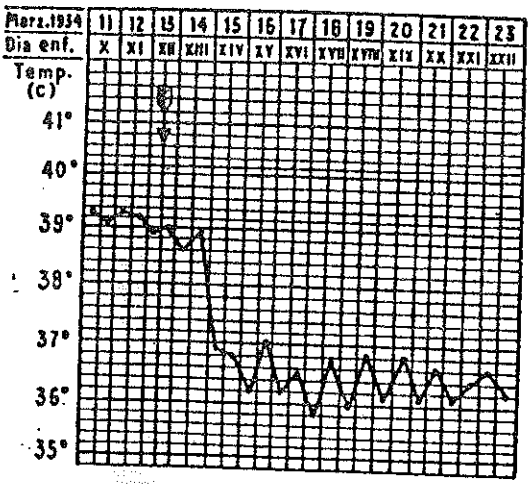

FIG. 17. — *Tifus recurrente persa.* Curación después de un solo "bombeo".

el salvarsán ni ninguna otra preparación arsenical o emparentada con él, que tienen una acción tan decisiva en el tifus recurrente europeo, producen el menor efecto en este caso (Martsinovsky, Ruge, Kassirsky, Iren, etc.). En consecuencia, el profesor Alisov, *decidió emplear aquí el método del "bombeo", sin administrar ninguna droga.* Conjuntamente con I. A. Kusayev [1], realizó 18 observaciones en pacientes que sufrían de dicha enfermedad. El método del "bombeo" se usó en la forma habitual que ya hemos descrito. Después de dicho procedimiento, el paciente era

[1] Manuscrito no publicado.

retenido en cama durante varios días. Después del "bombeo", el dolor de cabeza, síntoma habitual de tifus recurrente, se intensificó y duró de uno a dos días, después de lo cual pasó completamente.

En once de los diez y ocho casos los pacientes quedaron objetiva y subjetivamente sanos dentro de las cuarenta horas después del "bombeo". La temperatura volvió a la normal, el bazo disminuyó de tamaño y las espiroquetas desaparecieron de la sangre.

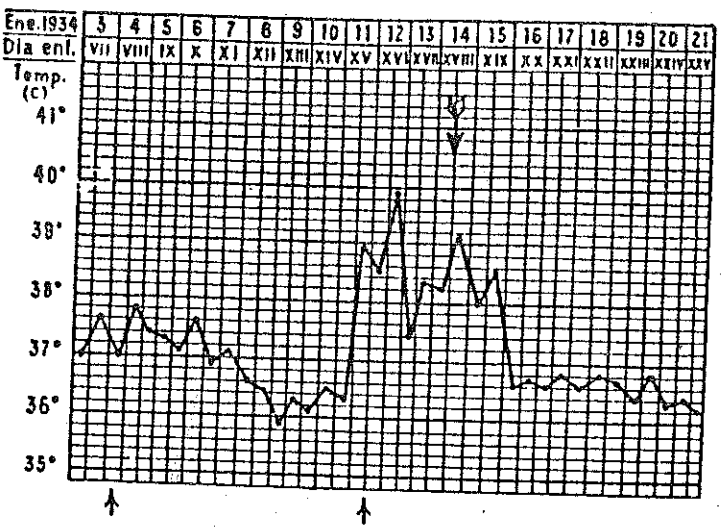

FIG. 18. — *Tifus recurrente persa.* Curación después de realizar el "bombeo" dos veces. Las pequeñas flechas indican el momento de los ataques.

Diariamente se realizaba el examen de éstas durante dos o tres semanas arrojando siempre resultados negativos. Todos los pacientes quedaron en observación durante tres meses. Durante este período ninguno de ellos presentó un nuevo ataque. De los once pacientes mencionados, cuatro habían sufrido el "bombeo" en el acmé del primer ataque, cuatro en el acmé del segundo, uno en el acmé del tercero, uno en el acmé del cuarto y uno du-

En un segundo grupo compuesto de cuatro pacientes, el "bom-

beo" tuvo que ser empleado dos veces, después de lo cual cesaron los ataques, desaparecieron las espiroquetas de la sangre y también los otros síntomas. Todos los pacientes quedaron en observación durante tres meses sin que presentaran renovación de los ataques.

Un tercer grupo estaba compuesto de dos pacientes, cada uno de los cuales tuvo un ataque después de un primer "bombeo". Luego, los ataques cesaron y finalmente las espiroquetas desaparecieron de la sangre. Estos dos pacientes estuvieron en observación durante tres meses.

El cuarto grupo lo formaba un sólo paciente, de doce años de edad que tenía tos convulsa al mismo tiempo que el tifus persa. Un sólo "bombeo" no tuvo ningún efecto.

Como resultado, los investigadores llegaron a la conclusión de que en el tifus recurrente persa, el "bombeo" sin ninguna administración de drogas representa el tratamiento más simple y más efectivo, y que no presenta ningún efecto secundario desagradable. La temperatura cae a la normal dentro de las cuarenta horas. Las espiroquetas desaparecen de la sangre dentro de ese mismo período y el estado general de los pacientes muestra un marcado mejoramiento.

El material descrito más arriba completa los datos obtenidos en el trabajo sobre malaria. También aquí, en la mayoría de los casos, nuestra acción interrumpió la enfermedad sin el empleo de ningún otro medio al cual pudiera atribuirse el efecto inmediato de agente excitante de la enfermedad. *Si fuera suficiente tan sólo una transformación temporaria de las interrelaciones nerviosas para abolir todos los síntomas de una enfermedad infecciosa, ¿dónde deberíamos buscar el origen del desarrollo de estos síntomas?*

El comienzo de los ataques, la elevación de la temperatura, el agrandamiento del bazo, etc., no se originan por la penetración del agente extraño procedente del exterior o que sale de su refugio en el organismo para extenderse en él. Lo que ocurre es exactamente lo contrario. El microbio hace su aparición debido a que el organismo lo permite. Un agente excitante específico produce una forma igualmente específica de irritación nerviosa que conduce a procesos perfectamente definidos. Con esto

su papel ha terminado. El sustratum reactivo es responsable de todo lo que ocurre después.

Aparte de lo que hemos descrito más arriba, no tenemos hasta el presente ningún medio terapéutico contra el tifus persa. *Pero si se llegara a encontrar tal método, cualquiera fuera su naturaleza, en un futuro cercano, tendría necesariamente que concordar con nuestro sistema de concepción en lo que respecta al mecanismo de su acción.*

CAPITULO XXVII

LA ANESTESIA COMO IRRITACION

HEMOS EMPLEADO el método del "bombeo", tanto sólo, como combinado con otras formas de tratamiento en distintas enfermedades. Sin embargo, no puedo dar todavía un informe sobre este trabajo porque los datos son insuficientes. No puede haber dudas de que la forma de irritación nerviosa que produce este método debe tener algunos rasgos característicos. Como resultado, *cada forma de distrofia nerviosa hacia la que dirigimos nuestra atención, cambia su curso según su propio modo.* El efecto obtenido en el tratamiento del reumatismo no puede servir como ejemplo de tratamiento, digamos, del tifus. Entre las observaciones clínicas dispersas, existentes sobre este tema, encontramos datos sobre los cuales se pueden basar tanto conclusiones positivas como negativas. La valoración de estos resultados se podrá hacer cuando sea posible sistematizarlos. Actualmente, sin embargo, pasaré a referirme a otra serie de experiencias clínicas en las cuales nuestra operación consistió en la anestesia de extensas zonas nerviosas.

Al comienzo de este siglo, Spiess aplicó el método de la anestesia local a los procesos inflamatorios, notando su efecto terapéutico, sobre cuya base elaboró una teoría especial. El autor consideraba que el factor inicial de la inflamación de los tejidos era el "dolor primario", cuya abolición por medio de la anestesia se reflejaba favorablemente en el curso posterior del proceso. Su doctrina no encontró ninguna respuesta debido al temor de que la inyección hiciera avanzar la infección en los tejidos sanos de la vecindad, produciendo así una extensión del proceso *per continuitatem.*

Las investigaciones sistemáticas del profesor A. V. Vishnevsky

y sus colaboradores, revivieron una vez más la cuestión, no sólo de la posibilidad, sino de la ventaja de aplicar la anestesia local en las zonas de los focos inflamatorios. Siguiendo esta línea de trabajo durante muchos años, el autor elaboró su método de anestesia que él mismo llamó de "infiltración gradual".

A. V. Vishnevsky empleó con éxito su método, no sólo en la inflamación sino también en el tratamiento de enfermedades tales como úlceras tróficas, gangrena de las extremidades, psoriasis vulgar, y algunas otras. Su objetivo era provocar una interrupción en las vías de los "reflejos patológicos", produciendo menos trauma que el que se produce habitualmente con las operaciones. Además, basándose en las observaciones realizadas en los procesos inflamatorios, veía en la novocaína un medio de ejercer acciones curativas inmediatas en los elementos nerviosos afectados.

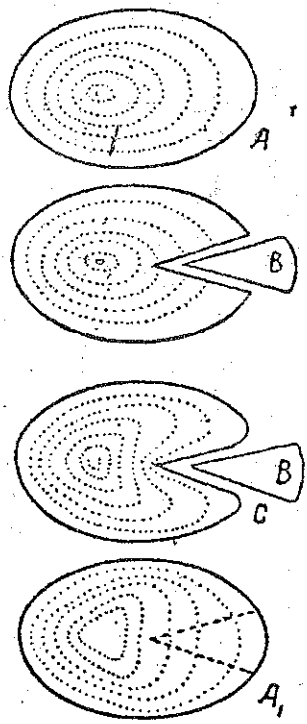

Fig. 19

Por ese entonces creíamos que el efecto curativo consistía en la interrupción directa de las vías nerviosas o en la extirpación de las estructuras nerviosas correspondientes, lo que se operaría no sólo como consecuencia de la desconexión (es decir, de poner un freno a la irritación patológica), sino también actuando como factor promotor de transformaciones de las interrelaciones nerviosas, es decir, *como un factor de irritación adicional.* Es fácil comprender que este punto de vista adquirió una importancia todavía más grande en relación con la anestesia local. El mencionado autor encontró que un bloqueo temporario de las vías de los "reflejos patológicos", aunque durara unas pocas decenas de minutos, daba un resultado que no sólo no era peor, sino que

muchas veces era muy superior a los resultados de la intervención cruenta. Los efectos terapéuticos de tal anestesia, empleada por una sola vez, podía, a veces, continuar por años. En algunos casos especiales su efecto útil progresaba durante ese período.

¿Puede haber una mejor prueba que ésta, de que no estamos aquí frente a la acción curativa propia de la novocaína ni ante la simple desconexión anestésica entre la periferia y los elementos dañados de los centros?

En 1932 cuando comencé a estudiar la anestesia como método de interferencia activa en el curso de los distintos procesos patológicos, adopté los siguientes diagramas como punto de partida (Fig. 19).

El sistema nervioso (A) de un animal es una red completamente cerrada en la cual los elementos se relacionan entre sí no sólo estructuralmente sino también en forma dinámica. Supongamos que una cierta porción (B) sea separada temporariamente de la red lábil. La porción restante no resultará simplemente el sistema A menos B, porque sus elementos se habrán unido en una nueva combinación. Este proceso que comienza en un punto, se extenderá progresivamente a las regiones vecinas y a las zonas nerviosas más alejadas, antes de ir desapareciendo. No estaremos entonces, frente al sistema A menos B, sino ante un nuevo sistema C, o sea, hablando en sentido figurado, frente a un nuevo animal. Si luego restablecemos las relaciones temporariamente separadas de la porción B, con el resto del organismo, no volveremos a tener el conjunto A, porque ni la acción original de sustracción ni la subsiguiente de adición siguen las simples reglas aritméticas. El tiempo juega su papel. En ambos casos se originan nuevas combinaciones y nuevas relaciones. Reunidos los elementos desconectados el orden de su inclusión será diferente del orden de su separación. Como resultado tendremos en vez del sistema A un sistema A_1, que por supuesto estará muy estrechamente relacionado con A, y que tendrá además una tendencia a aproximarse a él, pero que no lo logrará en toda su amplitud por lo menos, durante algún tiempo.

Desde este punto de vista, el comienzo de la anestesia actúa lo mismo que su terminación. Si durante la anestesia, se rompe una combinación nerviosa que forma parte del complejo de condicio-

nes que dominan al proceso patológico, podrá ocurrir que aun con la restauración completa del sistema A, el proceso patológico no se pueda renovar, *ya que otros elementos del sistema complejo en cuestión, no tienen ya la forma original de interrelación.* Esto significaría que el efecto curativo temporario se ha vuelto permanente. Es posible contar con tal efecto en la práctica, principalmente en los procesos de naturaleza aguda en los cuales los cambios en los elementos nerviosos no han alcanzado aún el grado de trastorno irreparable. Pero en los procesos crónicos también, el cambio favorable puede durar tanto como el proceso despertado por nosotros se mantenga en la red nerviosa, en donde se extiende lentamente, y luego desaparece en forma gradual.

Aún "a priori" habría razón para creer que cualquier forma de tal desconexión temporaria de los nervios en cualquier parte del organismo, tendría una repercusión en la combinación nerviosa patológica, precisamente porque *la última está siempre en un estado de excitación.* Pero es también evidente que el lugar y la forma de la operación, y el grado de irritación de un cierto número de otros factores, determinará el resultado final; por lo tanto, *los mismos medios pueden producir un efecto positivo en un grupo de procesos, y un efecto negativo en otro grupo.*

El problema se decide aquí por la experimentación. Largos trabajos de laboratorio nos han convencido de que, comenzando una nueva serie de investigaciones es a menudo ventajoso ir de lo complejo a lo simple, de lo fuerte a lo débil. Por eso, al comenzar los trabajos sobre anestesia nos interesamos en el método del profesor A. V. Vishnevsky, ya que su "infiltración gradual" hace posible involucrar realmente, extensas regiones nerviosas. De los distintos procedimientos aislados, el que merece mayor atención desde nuestro punto de vista, es el método del "bloqueo" novocaínico de la porción lumbar de la cadena simpática. En primer lugar, de acuerdo con las investigaciones anatómicas de A. A. Vishnevsky y N. F. Rupasov, vemos que es posible que la solución de novocaína afecte, no sólo los ganglios lumbares de la cadena simpática, sino también parcialmente, estructuras nerviosas autónomas tales como las renales, suprarrenales y, en parte, las solares. En segundo lugar, A. V. Vishnevsky, ya ha demostrado la inocuidad de este método en la clínica humana, y su uti-

lidad en cierto número de procesos patológicos de carácter neurodistróficos (gangrena, úlcera, etc.).

Comuniqué mis observaciones al profesor A. V. Vishnevsky, y también a otros clínicos, *y les propuse que ampliaran el campo de aplicación del mencionado método por fuera de los límites de aquellos procesos que tienen relaciones nerviosas directas y anatómicamente definidas con la región elegida para la anestesia.* Actualmente, ya hemos acumulado un considerable material clínico trabajando en este sentido.

La técnica de la anestesia de la región renal, la describe A. V. Vishnevsky[1] en la siguiente forma:

Se coloca el paciente de costado en la posición que se usa para la nefrectomía (es indispensable un rodillo). Se hace una inyección con una aguja pequeña en el espacio entre la duodécima costilla y los músculos largos paravertebrales. Se adapta luego a la jeringa (de 10 a 20 c.c.) una aguja larga (de 10 a 12 cm.), y se la introduce a través de la hinchazón producida por la primera inyección. La dirección de la aguja, es estrictamente perpendicular a la superficie de la piel. La inyección se hace continuamente de modo que vaya precediendo al movimiento de la aguja. Al penetrar a través de las capas musculares en la hoja posterior de la fascia renal, la punta de la aguja llega al espacio perirrenal. Lo que se nota durante la inyección, porque termina repentinamente la resistencia de los tejidos, y también porque la solución de novocaína comienza a correr fácilmente, sin esfuerzo. Como resultado, es posible introducir libremente en un adulto, de 150 a 200 c.c. de una solución de novocaína al 0,25 % con el agregado de dos gotas de adrenalina por cada 100 c.c.

Además de la mencionada, se emplean también otras formas de anestesia, por ejemplo, en la región superior e inferior de los ganglios simpáticos del cuello (bloqueo vago-simpático). En algunos casos recurrimos a la anestesia de toda una extremidad, por ejemplo el muslo. La técnica de esta operación consiste en inyecciones circulares intradérmicas de soluciones de novocaína al 0,25 %.

Desde allí se infiltran los tejidos subcutáneos en forma circular, con una jeringa grande. Luego, por medio de punciones

[1] A. V. Vishnevsky. *Arkh. Biol. Nauk,* Vol. 34. Nº 4, 1933.

profundas, se introduce la solución debajo de la aponeurosis hasta el hueso. El autor llama a este método bloqueo circular de la extremidad. Para esto se requiere de 200 a 250 c.c. de la solución de novocaína al 0,25 por ciento.

Con respecto a la técnica, el método más simple es el bloqueo lumbar. Fué uno de los más adecuados para nuestros propósitos, ya que hizo posible lograr la anestesia de una extensa y compleja zona nerviosa. Es imposible, por supuesto, observar consecuencias completamente idénticas en la desconexión temporaria de distintas regiones nerviosas, por médio de la anestesia. *La forma de acción más efectiva para cada proceso particular, debe ser descubierta en la práctica.*

Algunos de los resultados que obtuvimos con el uso de este método se encontrarán en los capítulos siguientes.

CAPITULO XXVIII

AFECCIONES DE LOS ORGANOS DIGESTIVOS

En el capítulo que trata de las formas comunes de las neurodistrofias, referí una serie de pruebas que demostraban que cuando dicho proceso se generalizaba dejaba de depender del lugar de iniciación. *Las acciones dirigidas al tuber cinereum, nervio ciático, ganglio cervical superior, corteza cerebral o cadena simpática abdominal, pueden dar lugar a una misma afección en los tejidos periféricos.* No hay dudas de que estas alteraciones tienen lugar en todas partes del organismo, pero encontramos que son más pronunciadas en ciertos lugares definidos y constantes. Entre éstos se encuentran, los ojos, especialmente la conjuntiva y la córnea, la cavidad bucal, las cavidades nasal y del oído medio, los pulmones, la región pilórica del estómago, el duodeno, la zona de transición del intestino delgado al intestino grueso y el recto. Era natural entonces, que comenzáramos las experiencias clínicas con enfermedades de las que se localizan en los lugares señalados. El Prof. A V. Vishnevsky y sus colaboradores, realizaron un extenso trabajo en el que estudiaron la infuencia del bloqueo lumbar en las afecciones ulcerosas del estómago y duodeno. Las investigaciones incluían varias veintenas de casos de úlceras, seguidas clínicamente en forma muy cuidadosa, antes y después de la intervención. Las conclusiones a que llegó el autor se relatan a continuación.

"En gran número de casos de lesión ulcerosa del estómago y del duodeno, nuestro procedimiento produjo un efecto curativo duradero, que se expresó tanto subjetiva como objetivamente".

Es interesante hacer notar que en un gran número de pacientes, cierto número de los síntomas de la enfermedad se intensifi-

caron inmediatamente después de la intervención. Este período duraba varios días, después de los cuales disminuía el dolor para pasar finalmente. En algunos casos fué necesario un nuevo bloqueo lumbar. En los casos de úlceras callosas el procedimiento no tuvo efecto alguno.

El profesor R. A. Luriya, pudo demostrar por medio de los rayos X que el bloqueo lumbar determinó *no sólo la desaparición de los síntomas ulcerosos, sino también la cicatrización de las úlceras.* Actualmente, tengo en mi poder muchas cartas de médicos que confirman que en los casos de úlceras gástricas, el bloqueo lumbar novocaínico, proporciona frecuentemente un rápido efecto que se mantiene bien. A veces se presentan recaídas *lo que es natural dado el carácter del proceso mismo.* El método es también interesante porque confirma nuestros puntos de vista de la naturaleza nerviosa de los procesos gástricos y duodenales.

I. A. Pigalev, A. A. Babkova y A. A. Kanarevskaya, examinaron 45 casos de distintas enfermedades gastrointestinales, de carácter crónico, que habían sido tratadas por el método de la desconexión temporaria de los distintos nervios de la región correspondiente.

Los resultados obtenidos pueden dividirse en tres grupos de acuerdo con la eficacia de la intervención; en 26 casos el resultado fué satisfactorio, en 12 débil y en 7 nulo. El primer grupo estaba compuesto por pacientes en los cuales los dolores y los síntomas dispépticos disminuían permanentemente o bien desaparecían, y en los que el estado general, apetito y sueño mejoraban, al par que el paciente ganaba peso. En el segundo grupo hubo mejoramiento temporario o bien la desaparición de sólo algunos síntomas.

El Dr. I. A. Kramarov me envió algunos datos interesantes desde Stalinogorsk, en junio de 1934. Se refería al uso del bloqueo lumbar en tres pacientes que sufrían de cáncer del esófago, en los cuales la estrechez había llegado a tal extremo que sólo permitía el paso de los líquidos. El pasaje esofágico se restableció tan rápidamente, que al cuarto día el paciente pudo recibir la dieta normal de pan, carne, etc. El estado general mejoró y el paciente ganó peso. Desgraciadamente, no tengo informaciones de los resultados posteriores, por lo que ignoro cuánto duró el efecto, ni cuál fué su valor real.

CAPITULO XXIX

AFECCIONES DE LAS CAVIDADES BUCAL, NASAL Y DEL OIDO MEDIO

Uno de los procesos patológicos más comunes en la actualidad es la piorrea alveolar. Al describir resultados experimentales en uno de los primeros capítulos, ya he dado argumentos como para considerar que esta enfermedad pertenece a la categoría de los procesos neurodistróficos. Falta ahora probar esto en el campo de la experiencia clínica.

P. A. Glushkov y A. A. Vishnevsky [1], realizaron las observaciones correspondientes. En una primera serie reunieron 25 pacientes, en los que se reunían todos los signos necesarios como para asegurar el diagnóstico. Durante mucho tiempo no se usó ningún tratamiento adicional, ni antes ni después de la intervención, que consistía en el bloqueo lumbar novocaínico, en el que se usaba de 120 a 190 c.c. de la solución al 0,25 por ciento. Los pacientes permanecían 3 ó 4 días en el hospital, después de lo cual eran seguidos en el consultorio externo. En las observaciones se destacaron tres puntos: 1) el estado de la mucosa de la cavidad bucal y de las encías; 2) la secreción purulenta en los recesos a nivel del cuello dentario; 3) fijeza de los dientes. Prácticamente en casi todos los pacientes se obtuvo mejoría de mayor o menor grado. En cinco de éllos el resultado favorable se presentó de inmediato. Entre estos pacientes iba incluído uno que padecía de papilomas de la mucosa bucal, que se presentaban aislados y en racimo. *Todos estos papilomas desaparecieron a los pocos días de la intervención.*

[1] A. A. Vishnevsky y P. A. Glushkov. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

En el segundo grupo *el mejoramiento fué precedido por un corto período en el cual aumentaron los síntomas patológicos.* Se notó en estos pacientes, aumento de la hiperemia, mayor secreción de pus, y aflojamiento de los dientes, en los días siguientes a la inyección. Después de 2 a 10 días comenzó un mejoramiento que en algunos casos fué muy llamativo. La hiperemia desapareció o se hizo débil y difusa, la hinchazón de la mucosa y la cantidad de pus a nivel del cuello dentario, disminuyeron, los dientes adquirieron mayor fijeza, llegando en algunos casos a tener un aspecto casi normal.

El tercer grupo estaba formado por 7 casos en que la reacción a la intervención fué insignificante. Sin embargo, también aquí se pudieron notar algunos signos positivos, por ejemplo, desaparición de la hiperemia, disminución de la secreción de pus, aunque sólo como fenómenos temporarios. La movilidad de los dientes siguió igual, ya que la mayoría de los casos presentaban atrofia del borde del alvéolo por debajo de la encía, lo que hacía imposible, mecánicamente, la fijación del diente.

Los tres grupos presentaron recaídas, a veces después de pocas semanas, a veces mucho más tarde; en otros casos la mejoría duró cerca de un año.

Es posible que el material presentado no decida la cuestión de la terapéutica de la piorrea alveolar, pero sienta las bases sobre las cuales tendrán que orientarse las investigaciones futuras.

Otro de mis colaboradores, el profesor D. A. Entin, tuvo también muchos casos de piorrea alveolar, papilomatosis de la boca, y de estomatitis simple y ulcerosa, en los que el bloqueo lumbar resultó provechoso cuando otros medios curativos ya habían fallado o no tenían efecto alguno.

A. A. Vishnevsky e I. A. Pigalev, individualmente realizaron observaciones sobre el efecto del bloqueo lumbar en el escorbuto, comprobando que en casi todos los casos fué beneficioso. Algunas veces el efecto fué excepcionalmente bueno: pacientes que se habían visto obligados a permanecer en cama durante días debido al edema y a las hemorragias de las extremidades inferiores, no sólo recuperaron los movimientos dentro de los dos días de la intervención, sino que la depresión fué reemplazada por bienestar y recuperación del apetito. Muy pronto desaparecieron el edema

y la hemorragia de las encías, asegurándose cada vez más los dientes en sus alvéolos.

Actualmente nadie duda que el escorbuto se debe a una avitaminosis. Sin embargo, es evidente que esta última *no puede ser considerada la causa directa de la afección de los tejidos.* Estos sufren secundariamente. La avitaminosis sólo da un impulso al desarrollo del proceso neurodistrófico, exactamente en la misma forma que la esfera de vidrio colocada en el tuber cinereum de un perro.

Consideramos que el noma, o cáncer acuoso, es una enfermedad de la cavidad bucal relacionada en su naturaleza, tanto con la piorrea alveolar como con el escorbuto, aunque se desarrolle en forma más aguda. Desearía recalcar que hemos observado varios casos absolutamente típicos de noma en nuestros perros después de la operación de la "esfera" de vidrio. En algunos casos la ulceración comenzaba a progresar en forma incontenible determinando la destrucción de las capas mucosa, muscular y cutánea de la mejilla, dejando el hueso al desnudo en una extensión considerable. A este respecto fué muy interesante una carta del Dr. S. P. Ponomarev, procedente de Starominsk en la región de Azov, sobre el Mar Negro. Durante el verano de 1934, este autor había conseguido reunir ocho casos de noma en diferentes estados de evolución, que fueron tratados exitosamente con el bloqueo lumbar novocaínico. Estos pacientes fueron mostrados en la sesión de la Sociedad Regional de Cirugía de Rostov, sobre el Don.

También he recibido comunicaciones de médicos que me refieren éxitos con el bloqueo novocaínico en distintas enfermedades de las cavidades paranasales y del oído medio. En la inflamación aguda purulenta, del oído medio, complicada con mastoiditis, el tratamiento consiguió, a veces, interrumpir el proceso y evitar la intervención quirúrgica.

LÁMINA 40. — Mortificación de la piel del escroto, luego de la aplicación de levisita al extremo distal.

LÁMINA 41. — Mortificación, consecutiva a la aplicación de levisita en la raiz escrotal cerca del canal inguinal.

Lámina 42. — Mortificación de la piel del vientre, consecutiva a la aplicación de levisita en el hipogastrio.

CAPITULO XXX

AFECCIONES DEL OJO (QUERATITIS)

Ya he señalado en otra parte que entre los síntomas especiales de generalización de los procesos neurodistróficos, se incluyen las afecciones del ojo, bajo la forma de queratitis.

El profesor V. V. Chirkovsky[1] realizó en nuestro laboratorio observaciones y experimentos sistemáticos en relación con nuestro problema, cuyos resultados resumió en un artículo especial. Los mismos pueden formularse de la siguiente manera.

1) Actuando sobre diversas regiones nerviosas de animales (perros y conejos) hemos obtenido afecciones de la córnea bajo la forma de queratitis de diversos tipos, que iban desde la forma circunscrita o superficial hasta las perforantes, y purulentas. Entre las regiones sobre las que radican los procesos, debemos mencionar especialmente las correspondientes al ganglio de Gasser, a las regiones periféricas y ramas finas del trigémino, al ganglio ciliar, al tuber cinereum, al ganglio cervical superior, a la cadena simpática de la región lumbosacra, y en casos especiales, al plexio braquial, al nervio ciático, y aun a regiones de la corteza cerebral tomadas al azar.

2) El mayor porcentaje de los casos de las alteraciones mencionadas de la córnea, se obtiene como resultado de la lesión de los nervios de la inmediata vecindad del ojo, incluídos el ganglio cervical superior y el tuber cinereum.

3) En los casos en que la lesión unilateral de las estructuras nerviosas mencionadas produjeron queratitis, *observamos que*

1 V. V. Chirkovsky. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

esta última se desarrollaba en ambos ojos. Es interesante hacer notar que en cierto número de casos la queratitis se desarrolló inmediatamente en el ojo del lado opuesto.

4) El trabajo realizado con un material comparativamente abundante demostró que cualquiera que fuera la estructura nerviosa elegida para la injuria, *no se seguía invariablemente del desarrollo de queratitis.*

5) Consideramos que esta circunstancia conjuntamente con los hechos enumerados más arriba, es una prueba categórica de que la queratitis no es una consecuencia directa de la injuria de una estructura nerviosa dada, es decir, que ninguna de estas estructuras nerviosas puede ser mirada como un centro trófico especial de la córnea.

6) De ésto, se sigue que todas las formas de operación que usamos, sirvieron simplemente de meros *impulsos para el comienzo de procesos nerviosos complejos en los cuales la queratitis era uno de los eslabones.* Que el proceso surge realmente en esta forma es evidente, dada la excepcional diversidad del período de la incubación; en algunos casos obtuvimos el efecto dentro de las pocas horas después de la operación, en tanto que en otros sólo después de varios meses.

Cuando iniciamos la experimentación en el terreno de la clínica, ya sabíamos *que no es de ningún modo necesario aplicar siempre la acción sobre la inervación del órgano afectado.* Tal forma de acción podría ser hasta dañina, intensificando la irritación ya existente en un grupo definido de estructuras nerviosas. Es más ventajoso *aplicar la acción a regiones nerviosas que no están relacionadas primariamente con el órgano afectado.* Además, nuestros experimentos eran de un carácter general y tenían por objeto establecer exactamente en qué forma se reflejaban los cambios de relaciones, en las regiones alejadas de la red nerviosa, en un proceso dado.

Los trabajos relacionados con este problema se realizaron en la primera Clínica Oftalmológica del Instituto Médico de Leningrado, por el profesor V. V. Chirkovsky y sus colaboradores I. E. Barbel, A. A. Vishnevsky, L. A. Dymshits y R. K. Mikhae-

lyan [2]. El punto principal sobre el cual concentramos nuestra atención fué *la obtención de un efecto definido, en queratitis de distinta etiología, mediante una forma de acción idéntica.*

Para observar el curso del proceso usamos el método de las microbiopsias, conjuntamente con los análisis clínicos habituales. También se investigaron los cambios en la sensibilidad de la córnea. No empleamos los medios terapéuticos corrientes, sólo se usó atropina en los casos en que se presentaba intensa hiperemia o inflamación del iris. Los pacientes que fueron transferidos del consultorio externo a la clínica, ya habían sido tratados por los procedimientos corrientes. La falta de éxito demostrada por los procedimientos clásicos, fueron un incentivo para continuar con nuestro procedimiento.

Se hicieron 34 observaciones en total que incluían distintas formas de queratitis agudas y crónicas, entre ellas diez casos de queratitis herpética (4 queratitis dendríticas, 3 úlceras herpéticas, 2 queratitis disciformis y 1 superficial punctata).

En 7 de estos casos, el bloqueo lumbar determinó una rápida desaparición de la enfermedad, y en 3 la curación resultó algo retardada.

Lo primero que se observaba corrientemente, era un marcado mejoramiento en el estado general del paciente que debe ser relacionado con la cesación de los torturantes dolores, del lagrimeo y de la fotofobia. En dos casos, se notó un breve aumento de los síntomas inmediatamente después de la inyección.

Los cambios objetivos que se operaron en la enfermedad, fueron los siguientes: en primer lugar, disminución y disolución consecuente de los infiltrados tanto superficiales como profundos de la córnea. Al mismo tiempo, la reacción vascular de la conjuntiva disminuyó y la hiperemia e inflamación del iris a menudo desaparecieron en el curso de los primeros días. Las pupilas que no reaccionaban a la atropina se dilataban. En dos casos el hipopión desapareció rápidamente. En este grupo de pacientes, había algunos con queratitis ulcerosa de larga duración, que fueron tratados sin éxito, por distintos métodos, y en los cua-

2 I. E. Barbel, A. A. Vishnevsky, L. A. Dymshits, R. K. Mikhaelyan, V. V. Chirkovsky. *Ark. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

les la enfermedad cedió fácilmente cuando fueron sometidos a nuestro tratamiento.

Tuvimos diez y siete casos de queratitis purulenta. En nueve de ellos aparecían úlceras extensivas, en cuatro queratitis ulcerosas acompañadas de tracoma, y en cuatro, queratitis periférica de tipo úlcerocatarral. Los casos presentaban diversas etiologías, gravedad y estado de evolución. En nueve casos de úlcera herpética se encontraron cinco con neumococos, uno con diplobacilos MA, y un caso con estafilococos. En los dos casos restantes no había microbio alguno.

La eficacia del bloqueo lumbar en este grupo de pacientes fué todavía más grande que el que observamos en el primero. Sin embargo, a pesar de la rapidez con que curó la enfermedad, hubo tres casos en los cuales se observó una intensificación de los síntomas patológicos después de la inyección, y el resultado positivo se retardó un tanto.

En cuatro casos de queratitis, de forma atípica, que se habían desarrollado sobre un fondo tracomatoso y que habían sido tratados durante largo tiempo sin resultado alguno, nuestra intervención determinó un acentuado cambio hacia la mejoría. Un caso de queratitis purulenta que semejaba un absceso redondo fué especialmente convincente; la enfermedad había implicado una parte considerable de la periferia de la córnea a la que amenazaba destruir; durante los días inmediatamente siguientes al bloqueo, el paciente pudo descansar de noche por primera vez en dos semanas, el estado de depresión cedió, presentándose el enfermo más animado. El infiltrado purulento globular se disolvió rápidamente manteniéndose sólo un pequeño resto en la parte inferior de la córnea. Una segunda inyección de novocaína en la región lumbar del lado opuesto determinó la rápida desaparición de los últimos síntomas patológicos.

Uno de los dos casos de queratitis parenquimatosa que habían sido tratados sin éxito durante largo tiempo fué también muy significativo. A los 14 días del bloqueo, la agudeza visual, que al llegar el paciente a la clínica era tan sólo de visión de bultos delante del ojo, aumentó a 0.5. El segundo caso cedió también a la acción del bloqueo pero sólo ante la repetición del mismo.

De los dos casos de queratitis rosácea, en uno se observó el

efecto positivo dentro de los dos días del bloqueo, y ya a los nueve días el paciente pudo ser dado de alta con sus ojos sanos. En el otro caso, a los dos días del bloqueo comenzó la rápida reabsorción del infiltrado corneal y disminución de todos los síntomas inflamatorios. El paciente fué dado de alta nueve días después, pero retornó después de una semana con una recaída. Se necesitó un segundo bloqueo para fortalecer el efecto terapéutico.

El último grupo, comprendía cinco casos de queratitis escrofulosa, de distinta duración e intensidad. En tres de ellos observamos la rápida disipación de la enfermedad inmediatamente después del bloqueo.

En todas las formas de queratitis, había alteraciones de la sensibilidad tanto en más como en menos; la primera, con todo, era de comprobación más frecuente. *No fué posible establecer ningún paralelismo entre el proceso de extensión de la queratitis y el de restauración de la sensibilidad.* Hubo casos en que el proceso inflamatorio terminaba, en tanto que la sensibilidad seguía todavía sin cambio alguno por un largo período. En consecuencia, no hay aparentemente, ninguna relación directa entre estos dos procesos.

Haciendo un examen general de los resultados obtenidos, debe destacarse especialmente que, *en muchos casos el éxito de la operación se consiguió rápidamente, aun en aquellos pacientes que habían sido tratados durante mucho tiempo con tratamientos locales y generales corrientes, que no sólo* no habían detenido la enfermedad sino que permitieron el progreso de la misma. En los pocos casos en que el bloqueo no tuvo efecto y que hasta llegó a determinar el progreso de la enfermedad, la alteración en el sistema nervioso había alcanzado probablemente un grado en que cualquiera nueva operación actuaría como un "segundo golpe".

Un punto interesante a tener en cuenta es el hecho de la intensificación de los síntomas patológicos que aparecen en el primer momento después del bloqueo. Muchas veces nos hemos encontrado con este fenómeno en otros campos de nuestro trabajo. Antes de lograr la forma requerida de transformación de las interrelaciones nerviosas, la operación actuando como un trauma directo, eleva la excitabilidad de los elementos patológicamente alterados.

Debemos mencionar que obtuvimos éxitos indudables no sólo con respecto a las afecciones agudas de la córnea, sino también en los casos crónicos. En estos casos, el bloqueo eliminaba rápidamente los síntomas de agravación.

Es interesante hacer notar que, en condiciones absolutamente idénticas, la intervención daba resultado en casos de queratitis de distinta etiología. No teníamos en cuenta la causa original de la enfermedad; sin embargo, *sus diferentes formas cedían ante la acción de una misma e invariable operación, que iba dirigida, no a la causa de la enfermedad, sino a la dialéctica de su desarrollo.*

En la misma clínica (del profesor V. V. Chirkovsky) se hicieron observaciones relacionadas con la adaptación del ojo a la oscuridad después del bloqueo lumbar (experimento de los Dres. L. A. Dymshits, L. N. Lukova, L. V. Rokitskaya[3]. En todos los casos, se obtuvo un efecto positivo a veces muy pronunciado, pero siempre temporario.

[3] L. A. Dymshits, L. N. Lukova y L. V. Rokitskaya. *Ark. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

CAPITULO XXXI

PROCESOS SEPTICOS

Los RESULTADOS que obtuvimos en el estudio de los procesos inflamatorios locales, dieron origen, naturalmente, al problema de los procesos sépticos.

Qué se debe entender por procesos sépticos, es algo que todavía no se sabe. En algunos casos es a menudo difícil hasta contestar la pregunta de si estamos frente a una tuberculosis miliar, polineuritis, endocarditis bacteriana, reumatismo o algo por el estilo. Además, ya he señalado que *la presencia de un microbio en la sangre puede ser sólo un indicador y no la causa de un estado patológico*. Esto hará comprender fácilmente que nos dedicáramos al estudio de los procesos sépticos, independientemente de su causa formal.

Realizamos dos series de investigaciones siguiendo estos conceptos: uno en el que tomábamos la gangrena pulmonar y otro en el que tomábamos la sepsis en su forma más pura.

El estudio de la influencia del bloqueo lumbar en el curso de la gangrena pulmonar fué hecho por S. V. Kurakin e I. A. Pigalev[1]. En el Hospital Obukhov de Leningrado, se reunieron ocho casos de esta enfermedad que tenían desde cinco días a dos meses y medio de evolución. En ese momento, cuatro de esos pacientes no habían recibido tratamiento. Los otros habían estado sometidos por más de un mes al tratamiento con salvarsán, inyecciones de cloruro de sodio hipertónico, y dietoterapia (dieta seca, etc.), sin éxito. En seis casos la enfermedad se presentaba en forma grave. El tratamiento con el bloqueo lumbar se realizó en todos

1 S. V. KURAKIN e I. A. PIGALEV. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

ellos en la forma habitual. Para valorar los resultados se tomaron en cuenta los siguientes factores: 1) estados subjetivos del paciente, dolores, sueño, apetito; 2) cambios en el esputo; 3) cuadro térmico; 4) datos radiográficos; 5) peso.

La intervención determinó en primer lugar un mejoramiento del estado general del paciente y también una disminución del dolor. Los cambios en el esputo fueron muy constantes tanto cualitativa como cuantitativamente. La cantidad aumentaba habitualmente en forma considerable durante los primeros dos o tres días, alcanzando en algunos casos a 600 y 800 c.c. en 24 horas. Desde ese momento, *las tres capas en que se separan los esputos comenzaban a cambiar: la inferior purulenta, aumentaba, y la superior serosa, disminuía.* No estará fuera de lugar comparar aquí estos cambios con los que se observan en las úlceras tróficas de las extremidades tratadas mediante la operación sobre los nervios (Molotkov). En los días inmediatamente siguientes a la neurotomía de uno u otro nervio espinal, la escasa secreción serosa de estas úlceras es reemplazada por un pus espeso y abundante que casi invariablemente indica el resultado favorable de la operación.

En la mayoría de los casos de gangrena pulmonar, la temperatura comenzó a caer poco después de la inyección para retornar a la normal. Rara vez, se notaron períodos de elevación térmica, que coincidían con la dificultad en la expectoración.

Los cambios pulmonares eran confirmados mediante el examen con los rayos X. De ocho casos, en seis la curación se operó rápidamente. En un caso en que los rayos X mostraban una cavidad del tamaño de una manzana grande, a los 20 días del bloqueo era posible observar solamente alguna opacidad. En otro paciente se obtuvo casi el mismo resultado después de cincuenta días. En un tercero, la opacidad difusa que ocupaba cuatro espacios intercostales disminuyó a los quince días a sólo un espacio intercostal. En los otros tres pacientes, después de 25 a 30 días se veían sólo sombras que ocupaban el lugar de la cavidad primitiva.

Dos de los pacientes fallecieron. Ambos eran casos desesperados. En uno de ellos el diagnóstico de gangrena pulmonar se hizo en febrero 9 de 1933. Durante las semanas siguientes se habían realizado inyecciones de salvarsán cinco veces, sin ningún

signo de mejoría, siendo evidente el progreso de la enfermedad. El bloqueo lumbar se hizo el 1º de abril, inyectando 180 c.c. de novocaína al 0,25 %. Al comienzo hubo ciertos indicios de mejoría de la enfermedad, la temperatura bajó, mejoró el estado general, la cantidad de esputos disminuyó considerablemente, pero el efecto no fué duradero, la expectoración de sangre continuó, alcanzando a veces al grado de hemorragia pulmonar y el paciente murió dos semanas después de nuestra intervención.

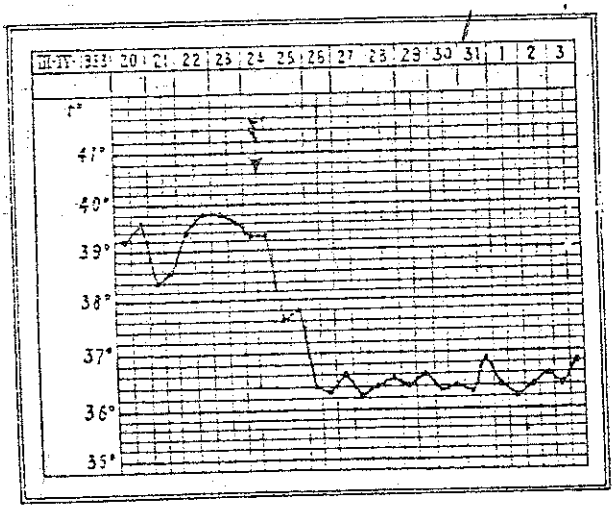

FIG. 20. — *Angina séptica.* Efecto del bloqueo lumbar. (La flecha en este diagrama y en los siguientes indica el momento en que se hizo la inyección de una solución de novocaína al 0,25 % en los tejidos retroperitoneales.)

El segundo caso fué todavía más grave. El paciente entró al hospital con diagnóstico de tifus exantemático. Después de un mes y medio fué dado de alta y volvió al trabajo, pero enfermó nuevamente. El diagnóstico fué, esta vez, de neumonia y gangrena pulmonar. Se administró varias veces al paciente inyecciones de neosalvarsán por vía endovenosa, sin resultado. El enfermo presentaba expectoración sanguinolenta intensa durante todo el curso de la enfermedad. Dos meses después del comienzo de esta

segunda enfermedad se realizó el bloqueo novocaínico que al principio dió un efecto positivo, pero que fué de corta duración. Un segundo bloqueo mejoró nuevamente el estado general e hizo desaparecer algunos de los síntomas: sin embargo, la hemorragia pulmonar se repitió periódicamente y el paciente murió.

Los casos de sepsis fueron estudiados en el mismo hospital por D. S. Galkin y G. V. Davidov[2]. El material estaba com-

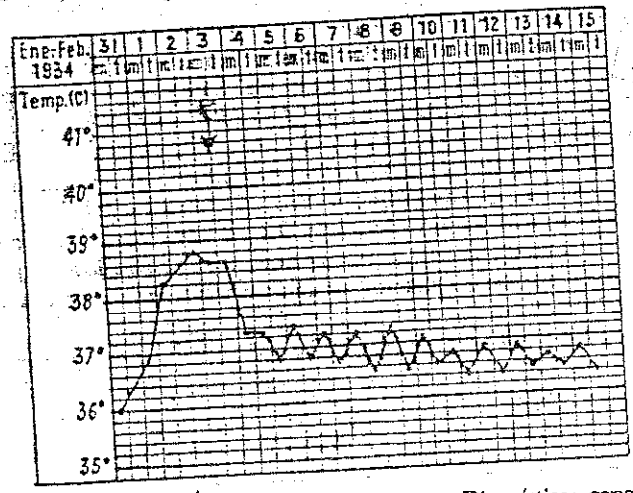

Fig. 21. — Cuadro térmico del primer paciente. Diagnóstico: gangrena palmonar y pielitis izquierda.

puesto por doce casos. La causa de la sepsis provenía de distintas clases de injurias (congelaciones, traumas, fracturas) o de enfermedades con formación de focos inflamatorios locales (anginas, abscesos dentarios con periodontitis subsecuente, erisipelas). Las observaciones incluyen algunos casos de sépticopioemia. La mitad de los pacientes eran casos muy graves.

En la mayoría de los casos, *nuestra intervención determinó un cambio visible hacia la mejoría, interrumpiéndose a veces la enfermedad casi instantáneamente, aunque ya tuviera varios días o*

2 V. S. Galkin y G. V. Davidov. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, Nº 4, 1933.

semanas de evolución previa. En otros casos, la mejoría se retardó, aunque su comienzo coincidió claramente con el momento de la inyección. Dos de los pacientes fallecieron.

A. S. Vishnevsky y G. D. Derchinsky, realizaron cierto número de observaciones en sepsis del post-parto o del post-aborto. También aquí se obtuvo un porcentaje de resultados favorables tanto en las formas grave como leve del proceso. Actualmente

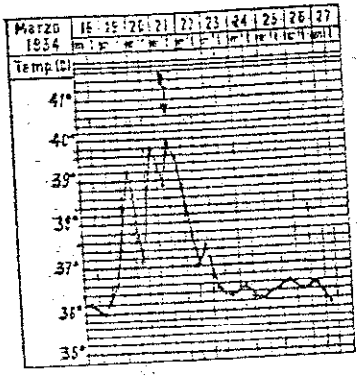

FIG. 22. — Curva térmica de la paciente C. Diagnóstico: endometritis post-aborto.

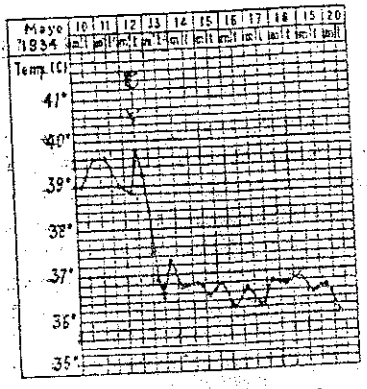

FIG. 23. — Curva térmica de la paciente Ts. Diagnóstico: salpingooovaritis bilateral post-aborto.

no estoy en condiciones de dar muchos detalles a este respecto porque las investigaciones no han terminado todavía. Se encontró que, cuanto más pronto se hiciera la inyección, mejor eran sus efectos. También aquí uno de los signos más constantes fué el mejoramiento del estado subjetivo de la paciente, cesación del dolor y disminución o desaparición de la hemorragia. La temperatura cayó a veces en forma crítica, otras veces en forma de una lisis más o menos prolongada, pero cuyo comienzo coincidía claramente con el momento de la inyección. Las afecciones sépticas de los órganos genitales después del aborto, cedieron más fácilmente que los mismos procesos desarrollados después del parto.

CAPITULO XXXII

OTRAS ENFERMEDADES

LAS ENFERMEDADES *de la piel forman uno de los campos más oscuros de la patología.* La etiología y patogenia de la mayoría de estas enfermedades siguen siendo desconocidas. Al mismo tiempo, las relaciones entre las afecciones de la piel y las enfermedades del sistema nervioso son a menudo tan claras que hace ya mucho provocó entre los investigadores la idea de aclarar más debidamente este punto. No intentaré hacer aquí una revisión histórica de todos estos trabajos.

En nuestra experiencia clínica, estudiamos las enfermedades de la piel desde el punto de vista del componente nervioso del proceso, para lo que nos pusimos en contacto con la profesora O. N. Podvysotskaya que trabaja en el hospital Tarnovsky de Leningrado. Durante un año y medio se hicieron un gran número de investigaciones, pero es todavía demasiado pronto para dar un resumen de ellas. Mencionaré solamente que entre otros métodos de tratamiento se empleó también el bloqueo novocaínico de los nervios, usándose preferentemente el bloqueo lumbar.

Como se podía prever este método fué eficaz en muchos casos, pero en otros, por el contrario, se vió acompañado de un empeoramiento de la enfermedad. *El efecto terapéutico más constante se notó en las formas profundas de las dermatitis,* que se presentan como afecciones nodulares de la piel (nódulos eritematosos, formas profundas del lupus, elefantiasis, lepra, etc.). Algunas veces el efecto se producía muy rápidamente y se mantenía durante largo tiempo, consistiendo en una disminución en la densidad de los infiltrados, aumento de su movilidad y desaparición de las alteraciones vasculares. *No pocas veces la operación*

determinó la reaparición de la sensibilidad en lugares en que había desaparecido hacía largo tiempo.

Con respecto a las dermatitis superficiales, obtuvimos la curación de dos casos de dermatitis herpética de Dühring. En cinco casos de lupus eritematoso, se obtuvo una curación casi completa y en otros cuatro hubo una mejoría considerable. En cuatro casos de lupus vulgar, la enfermedad empeoró. En este caso, se intensificó el proceso y el paciente comenzó a perder peso en forma progresiva, con reactivación de proceso pulmonar.

En los casos de pelagra el mejoramiento del estado general fué especialmente evidente. El estado de depresión cede y aparece sensación de bienestar, mejora el sueño, disminuye la diarrea, los dolores de cabeza pasan y el paciente recupera peso. Estos datos se complementan con las investigaciones del Dr. Kuimov de la Clínica de Enfermedades Nerviosas del Instituto Médico Perm. En base a una serie de casos, este autor, llegó a la conclusión de que la pelagra es un proceso neurodistrófico y que es necesario tener en cuenta al sistema nervioso en su profilaxis y tratamiento.

En las afecciones superficiales de la piel, tales como el eczema, erupciones pruriginosas, etc., no se obtuvo resultado o bien éste fué sólo transitorio.

A. A. Vishnevsky y M. I. Shcheperin en el Hospital Krutye Ruchi Lazar, realizaron un cierto número de observaciones en casos de lepra. *En aquellos casos en que la enfermedad no estaba muy avanzada, el bloqueo novocaínico tuvo un efecto bueno y duradero.* Tuvimos algunos pacientes que casi recuperaron su capacidad de trabajo, principalmente debido a la recuperación de la sensibilidad. También se notó en algunos casos mayor suavidad de la piel y aun desaparición de los nódulos, así como curación de viejas úlceras y desaparición de las contracturas. Los dedos de los pacientes que habían estado contracturados durante varios años, recuperaron movilidad y sensibilidad, llegando en algunos casos a poder realizar movimientos finos (bordado). En el estado general se operó un mejoramiento similar (estado subjetivo, peso, apetito, sueño, etc.). Debemos mencionar que en algunos casos, fué posible evitar, por medio del bloqueo novocaínico, los intensos y repentinos ataques que sufren los leprosos,

y que a menudo son causa de la muerte de estos pacientes. En otro apartado daremos mayores detalles de este trabajo.

Entre otras enfermedades debemos mencionar al asma bronquial, que I. A. Pigalev e Y. G. Evzerov, trataron frecuentemente con éxito, mediante el bloqueo lumbar.

El profesor V. A. Vorobyev y el Dr. V. N. Domarev, trataron casos de tuberculosis pulmonar en el Sanatorio Zakharino del Instituto Central de Tuberculosis del Comisariado de Salud del Pueblo, en Moscú. Los autores emplearon el método de bloqueo novocaínico, inyectando la solución al 0,25 por ciento en la región cervical de la cadena simpática, con el objeto de alcanzar el ganglio estrellado, para lo que se siguió la técnica del Dr. V. N. Domarev. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el bloqueo novocaínico se podía emplear en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Aunque todavía no están en condiciones de definir exactamente las indicaciones y los límites del uso de este método, señalan que una serie de síntomas, tales como perturbaciones intestinales, circulatorias, dolores torácicos, tos penosa, fatiga, insomnio, debilidad general, así como también la temperatura pueden desaparecer por este método. Sin embargo, sus observaciones incluyen también casos en que se intensificaron los signos pulmonares. Con fines experimentales emplearon el bloqueo solamente, pero admiten la necesidad de combinarlo con otros tratamientos.

En el departamento de enfermedades de oído, nariz y garganta, del Hospital de la ciudad de Ryazan, el Dr. Alexandrin, propuso un método de técnica simple y conveniente para el bloqueo del sistema nervioso vago-simpático de la faringe. Conjuntamente con la Dra. N. A. Ivanova, realizó numerosas observaciones para probar el efecto de este método en distintas enfermedades, tales como úlcera gástrica y duodenal, úlceras tróficas de las extremidades inferiores, gangrena espontánea, etc.

Recientemente, durante el curso del año 1934, Leriche y René Fontaine, publicaron los resultados de sus observaciones sobre la anestesia del ganglio estrellado, cuya técnica describían en el mismo artículo. Entre sus pacientes figuran muchos, en los cuales un solo bloqueo tuvo efectos curativos, que en el caso de angina de pecho o asma bronquial, se mantuvo por muchos meses.

Los autores notaron que es imposible explicar estos hechos basándose tan sólo en las tesis existentes.

No hace mucho tiempo se introdujo un método para el tratamiento de la psicosis aguda, histérica y ciclotímica, consistente en inyecciones subcutáneas que determinan la formación de un absceso (Jacobi, Azemar, Catola). En la Unión Soviética, los Dres. A. A. Epstein, S. N. Braines y E. M. Palei, han publicado sus experiencias respecto de los abscesos con trementina en pacientes del Hospital Balinsky de Leningrado. Se encontró que la incoherencia, el delirio, la agitación motora alcanzando el grado de frenesí, y otros síntomas, se pueden hacer desaparecer en un período relativamente corto, y a menudo para no repetirse. En mi opinión, la producción del fenómeno descrito debe estar en conexión también con el mecanismo al que está dedicado este libro.

En conclusión, considero necesario señalar *la necesidad de diferenciar el método del bloqueo novocaínico, del que se ha comenzado a usar en la práctica médica diaria.*

Este método no es un medio para suprimir la enfermedad. Si el bloqueo novocaínico no produce su efecto de inmediato, se ha probado que un segundo bloqueo es inútil. Por otra parte, si la primera operación, produce efecto, a menudo es perjudicial la repetición de la misma. Lo inverso sucedería si estuviéramos tratando con un método de acción especial para una determinada enfermedad. *La cura se realiza, no por la acción directa de la intervención, sino por lo que se opera en el propio organismo.* Cuando el efecto es positivo de inmediato, una repetición de la inyección altera la situación favorablemente, provocando otra, cuyo carácter no se puede prever. Por el contrario, si el primer bloqueo no crea la forma de relaciones nerviosas deseada, nos consideramos autorizados, por supuesto, a intentarla más adelante. De aquí sacamos la siguiente regla: *si el efecto de la operación es positivo de inmediato, el intervalo para la repetición debe ser más prolongado.*

CAPITULO XXXIII

RESUMEN

CON ESTO TERMINO el relato de los resultados obtenidos en nuestras experiencias clínicas. Estos resultados revelan que la clínica se encuentra ya en condiciones de utilizarlos. En qué medida y en qué forma serán confirmados los procedimientos que proponemos, y cómo y con qué deberán ser reemplazados, es algo que decidirá el futuro. He recibido cartas de muchas regiones de la Unión Soviética, de médicos que se están dedicando a la aplicación de nuestra forma de entender la génesis de los procesos patológicos. Se han hecho una serie de nuevas observaciones que revelan que la inclusión de nuevas fuerzas ampliarán el campo de trabajo y profundizarán los medios de investigación. La práctica, tan finamente sensible a sus éxitos y fracasos, tendrá la última palabra en este asunto.

Los teorizadores tienen que realizar todavía su tarea. La medicina no tiene todavía una teoría. El verdadero estudio científico de la teoría de la medicina comienza sólo recién cuando el experimento se transforma en el método básico de los trabajos fisiológicos. En consecuencia, el desarrollo del pensamiento médico científico no procede independientemente, sino que depende del desarrollo de la biología en general. La medicina construye sus puntos de vista adaptando a sus necesidades lo que ocurre en los campos vecinos. La tarea de unir todas las corrientes en una sola concepción biológica general, es desde luego, absolutamente legítima como ideal. Sin embargo, antes de que se pueda lograr, es necesario, no sólo recolectar material, sino también hacer una apropiada apreciación de sus características especiales, *para llevar el análisis del problema hasta su máxima perfección.* La subordi-

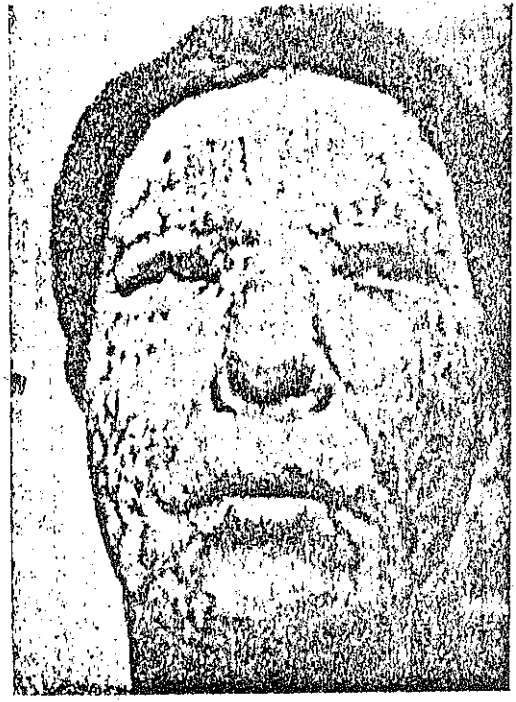

LÁMINA 43. — Un caso de lupus eritematoso de diez años de duración.

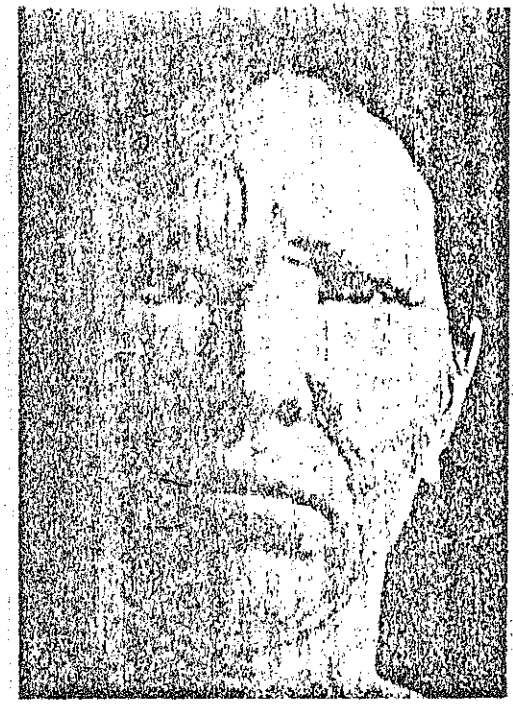

LÁMINA 44. — El mismo paciente un mes y medio después del bloqueo.

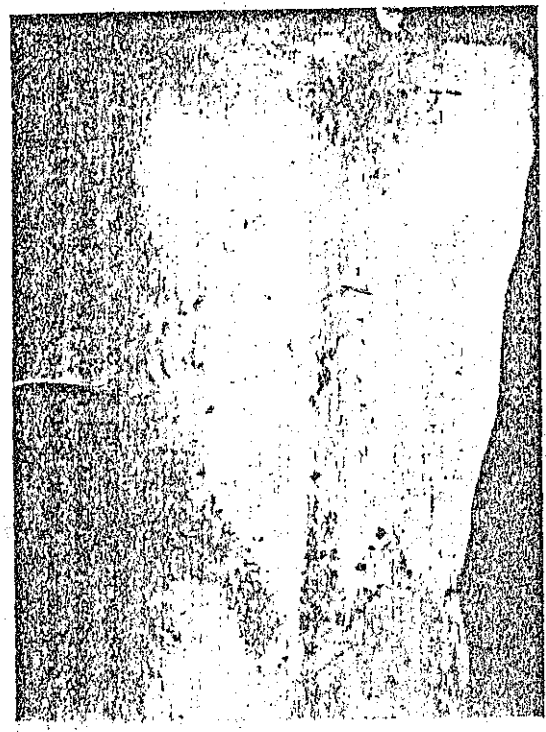

LÁMINA 45. — Enfermedad de Dühring, antes del bloqueo.

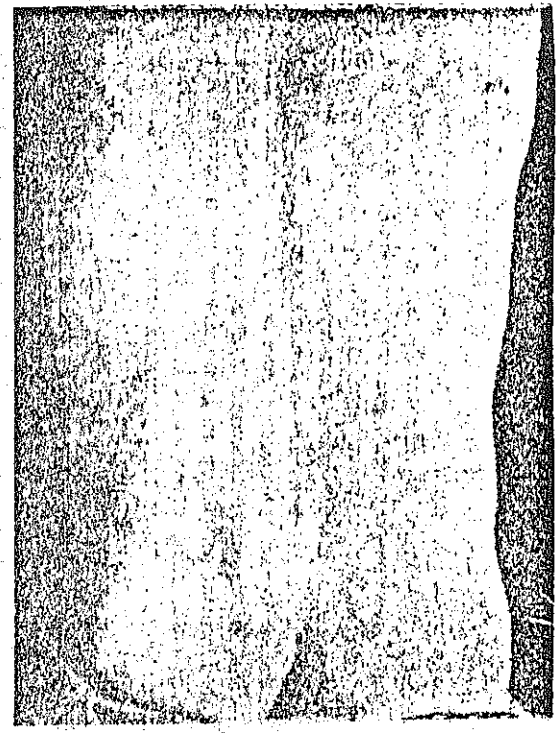

LÁMINA 46. — El mismo paciente después del bloqueo.

nación pasiva a una guía extraña puede ser ruinosa, porque está obligada a reconocer, por aceptación implícita, analogías verbales que agrupan conjuntamente fenómenos cualitativamente distintos, que se asemejan por características accidentales. En consecuencia, *en vez de conseguir una síntesis, perdemos la posibilidad de manejarlos y terminamos llamando en nuestra ayuda a especialistas en otras ramas de la ciencia.*

Esto ha pasado más de una vez con la patología. ¿Quién no se ha considerado aquí el patrón del barco? ¡Cuántos hechos despreciables han servido como impulso para crear los principios con los cuales se ha construído esta ciencia! Cada uno de estos hechos fueron considerados suficientes para crear una patología sintética; cada uno de los que presentaban esos hechos, lucharon por dar *una definición exhaustiva y final del concepto de la enfermedad.*

Ninguno de ellos ha tenido éxito en su esfuerzo: hasta ahora, cada vez que presentan tal definición, surge de inmediato una discusión tediosa, sin ninguna esperanza de llegar a un acuerdo, siquiera temporario.

Nos agotamos en nuevos esfuerzos tratando de descubrir la fórmula deseada, en tanto que en realidad el hecho era decidir por qué no se puede obtener tal fórmula. La razón es muy sencilla: la enfermedad nunca fué mirada como una calidad independiente, como una forma especial de los procesos biológicos; el punto de comienzo siempre estuvo constituído por conceptos de naturaleza contraria. Tomando como indicador uno o más grupos de reacciones complejas que constituyen el concepto de normalidad, se concibió siempre la enfermedad como una distorsión o alteración de estos estados. De aquí, se concluyó directamente que para comprender la enfermedad, era necesario conocer qué se debe entender por normalidad.

Pero nosotros no contamos tampoco con medios adecuados para medir el concepto de normalidad. Todo está aún en estado de acumulación. El trabajo sigue aún expandiéndose en volumen, y es principalmente de carácter cuantitativo. Hasta ahora, han habido muy pocos principios capaces de abarcar y dirigir todo el material. Es natural que en estas condiciones, aunque el trabajo se haya formulado correctamente, resulta imposible de realizar.

No podemos definir la enfermedad como la antítesis de la salud, puesto que ningún lado de tal medalla tiene nada impreso.

En el estado actual de la ciencia, lo que corresponde hacer es perseguir los caracteres cualitativos que distinguen cada una de estas concepciones. Nos parece haber resuelto el problema en lo que concierne a la enfermedad en un organismo complejo. La forma en la cual hace su aparición el componente nervioso de los procesos patológicos, *no se produce nunca en condiciones normales. Las condiciones patológicas se caracterizan por reacciones nuevas.* La presencia de éstas, evidencia que estamos tratando con un verdadero proceso patológico. En consecuencia, ni la desarmonía del fenómeno existente en la normalidad, ni la desorganización en la correlación del funcionamiento de las diversas partes del organismo, son las que definen el estado patológico, *sino la producción de nuevos procesos cualitativamente distintos.* La desorganización de las correlaciones, la desarmonía, etc., son sólo una consecuencia de estas últimas.

Por lo tanto, no hay duda, que las bases para el desarrollo de los procesos neurodistróficos en el organismo, reposan en las características estructurales y funcionales del sistema nervioso, es decir, en sus propiedades fisiológicas. Pero su distorsión crea algo así como un nuevo tipo de actividad nerviosa; la aparición de nuevas reacciones no sólo innecesarias, sino directamente perjudiciales para la vida del individuo. De aquí, que *el problema no es una cuestión de grado sino de forma; en otras palabras, es un problema biológico cualitativamente nuevo.*

Esto también decide la vieja disputa respecto de si la medicina debe o no ser considerada, como una ciencia independiente. Indudablemente que hay que considerarla como tal, puesto que tiene *sus propios* objetivos y tareas, *su propio* material a su disposición, y *sus propios* métodos técnicos, e investiga fenómenos que no son conocidos en biología, en otras esferas. Finalmente tiene *su propia* aplicación técnica. Todo esto señala la existencia de un lugar independiente para la ciencia de la medicina, dentro de las ciencias biológicas. La designación fisiología patológica, no sólo ofende al oído debido a su crudeza y a su contradictoria asociación de términos, sino también por la incorrección de su esencia. *Ahora debe ser resucitado el viejo tér-*

mino "patología general", desechado por temor de que no estuviera justificado por la investigación independiente.

Hemos visto que cada vez que nuestros procedimientos nos permitieron influenciar el componente nervioso de cualquier proceso patológico complejo, esto determinó cambios, no sólo en el mismo componente nervioso, sino también en el complejo total de los fenómenos manifestados. *Es necesario realizar investigaciones más amplias encaminadas al estudio de conjunto de los detalles, de las formas especiales y comunes de los procesos neurodistróficos, destinados a descubrir nuevos medios, para descubrir las interferencias activas en su curso.* Los viejos tratamientos por procedimientos tales como cauterización con hierros candentes, sedales, ventosas, cataplasmas, pincelaciones con sustancias irritantes, etc., lo mismo que los métodos recientes, tales como inyecciones subcutáneas de leche y de otras sustancias proteicas, radium, rayos X, diatermia y todo lo que se incluye en el término "Reiztherapy", y finalmente el "bombeo" y la desconexión temporal de partes del sistema nervioso mediante la anestesia, encuentran la explicación de su acción en aquellas alteraciones características que sufre el sistema nervioso al *enfrentar procesos de irritación.* Existen todas las razones, para creer que drogas tales como el salicilato de sodio, la quinina, el arsénico y el mercurio, y tal vez muchas otras deban su acción al mismo mecanismo. Esto da las bases necesarias para entender la dirección en que deben realizarse las investigaciones clínicas. Las diferencias en las formas de los procesos neurodistróficos, y las peculiaridades individuales de cada sistema nervioso, reclaman en cada caso nuevas formas de interferencia. *Esto revela que la medicina no podrá tener nunca una panacea.* Y también revela que la investigación es indispensable.

Debe pensarse, sin embargo, que la diversidad terapéutica debe responder a aquella patología y que cada enfermedad debe tener su forma particular de tratamiento. Ya hemos visto que distintas formas de tratamiento de los procesos neurodistróficos, a pesar de su diversidad, tienen características de grupo. Además, cada vez que interferimos en un proceso, no se produce una, sino muchas consecuencias. *El efecto puede depender tanto de la suma total de las partes, como de cada una en particular.* Esta es la razón por la que muchas clases de queratitis, úlcera gástri-

ca, gangrena de las extremidades, y muchos otros procesos patológicos, puedan ceder ante formas de acción externamente idénticas. Al mismo tiempo, un mismo procedimiento aplicado a una misma enfermedad da a menudo efectos distintos. La causa reside en el hecho de que *en nuestro diagnóstico, en realidad apresuramos el resultado sin tener en cuenta el mecanismo de los procesos patológicos.* Tomemos la sepsis, por ejemplo. En sus primeros estados, la sepsis que comienza en la cavidad uterina, tiene poco en común, en lo que se refiere al mecanismo de su desarrollo, con la sepsis que comienza en la garganta; ya que *el foco primario determina, por lo menos por un tiempo, la forma del proceso neurodistrófico.* En estas circunstancias es claro que una sola forma de operación no pueda tener el mismo efecto en el curso de la enfermedad, en todos los casos. En consecuencia, cuando el proceso ha asumido la forma común de desarrollo, toda nueva acción puede contribuir a agravarlo. *En tales casos la intervención es a menudo tardía.*

Cualquiera que sea el giro que tome el proceso, ya sea hacia la agravación o por el contrario hacia la extinción, queda la característica básica del proceso, su "eslabón guía", el componente nervioso.

La segunda condición para la teoría de la medicina es, como lo hemos mencionado más arriba, la reunión de todos los diversos datos que aporta la patología alrededor de un centro común. No repetiré aquí ni las razones que hacen que esta tarea sea actualmente verdaderamente urgente, ni las razones que certifican el hecho de que el centro deseado haya sido encontrado por nosotros en el componente nervioso de los procesos patológicos. La investigación en este aspecto no es sólo interesante por sí misma, sino también porque hace *posible dar un esquema conveniente a todos los otros factores, para encontrar el lugar apropiado para cada constituyente, y para determinar el orden de funcionamiento de las partes separadas.*

Es necesario extenderse algo sobre este punto.

Hace seis años publiqué el primer resumen de nuestros trabajos en un libro titulado *El Sistema Nervioso en Patología.* Durante los últimos años, han aparecido en el Soviet y en la prensa extranjera un gran número de trabajos de mi laboratorio dedicados al mismo problema. En 1933, publiqué dos artículos

sobre los procesos neurodistróficos y un simposium dedicado a nuestras observaciones clínicas y experimentales realizadas siguiendo esta nueva dirección [1]. Durante los meses siguientes di varias conferencias en Moscú y en Leningrado referentes al mismo tema. En la discusión que se originó y también en la prensa médica se me presentaron algunas objeciones.

Es característico que la crítica estuvo apenas relacionada con la defensa de los viejos puntos de vista, consistiendo fundamentalmente en advertencias de que no cayera en la simplificación de los fenómenos complejos, y en que no redujera la múltiple realidad a una serie de fórmulas elementales.

Me aventuro a pensar que en esto hay un malentendido. En primer lugar, las formulaciones a las que he llegado no son elementales; en segundo lugar, *no pretenden agotar el asunto o prescindir de la necesidad de otros medios de estudio*. Todo el carácter de nuestro trabajo es una prueba de esto. Nunca comenzamos con un ataque a las proposiciones existentes; por el contrario, siempre *tomamos el pasado como punto de partida y nos basamos en él*. No tenemos la culpa si estas bases demuestran ser inútiles. Además, durante las investigaciones hicimos uso de todos los métodos convenientes posibles; instrumental, fisiológico, bacteriológico, morfológico, químico, etc.; en consecuencia, no hay bases para decir que estas ciencias estén bajo la amenaza de ser desalojadas. Por el contrario, ellas tendrán ahora un vasto campo de aplicación, *ya que el desarrollo anárquico será reemplazado por un trabajo de dirección definida y acorde con un sistema definido*.

Tampoco podemos admitir la justicia del reproche porque *la tendencia al esquematismo es una vieja falla de la patología, y es precisamente con esta tendencia con la que hemos entrado en conflicto*. La clínica experimental ha introducido aquí una gran confusión, cuando cayó bajo la fascinación de la terapéutica específica, de la *therapia sterilisans magna*, de la endocrinología, en su forma más primitiva, de la acidosis y alcalosis, y de la "lucha mutua" entre el potasio y el calcio en el organismo. Con este propósito recurrió a generalizaciones y construyó teo-

1. A. D. Speransky. *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 33, Nos. 5, 6, 1933; *Arkh. Biol. Nauk*, Vol. 34, No. 4, 1933.

rías apresuradas, olvidando *que tal proceder es permisible solamente como medida temporaria, y es inocuo sólo en tanto que se entienda su carácter temporario.* Como consecuencia, surgieron muchos esquemas despreciables, incompatibles unos con otros.

Siguiendo esta línea se han creado también importantes sistemas que han asentado sus bases sobre la patología, durante muchos años. Debemos mencionar aquí la tendencia morfológica cuya autoridad se ha debilitado mucho en la actualidad, y la tendencia química que trata en estos momentos de asumir la posición dirigente.

Es esencial ser sumamente claro a este respecto. Estamos pasando por un período de desarrollo impetuoso de la física y de todas las formas de la química y de las otras ciencias exactas, cuyas conquistas, durante la última década, han sido sumamente importantes. Muchos de los nuevos conocimientos han encontrado su aplicación en el terreno de la biología y especialmente en la fisiología y la medicina. Y es un mérito de estas innovaciones el haber distinguido precisamente *la exactitud de los métodos,* con cuya ayuda se descubrieron. La diferencia con la vieja posición es tan llamativa que casi ha desterrado todo deseo de realizar investigaciones biológicas, valiéndose de las viejas disciplinas.

Como resultado, tanto la clínica como el laboratorio, están pasando por lo que podríamos llamar la *fascinación de la química.*

No es de sorprenderse que los químicos hayan asumido la dirección, pero sí es extraño que los médicos, no sólo hayan reconocido esto, sino que se hayan convencido de que esa aceptación era inevitable.

Ahora bien, supongamos que eso es correcto, y supongamos también que llegará el tiempo en que los complicados problemas de la medicina se simplificarán de tal modo que puedan ser entendidos con ayuda de fórmulas químicas y de ecuaciones. Pero sea como fuere, *en el momento actual sólo podemos contar con un sustituto de lo que pueda ser establecido en el futuro.*

La patología se está volviendo hacia la química porque, no teniendo métodos propios, toma rápidamente los que le pueden servir aunque sean extraños a su naturaleza, sin tomar en cuenta, cada vez, los límites de su aplicabilidad. No es ésta la prime-

ra vez que la patología pasa por un período semejante. Hace bien poco la anatomía patológica tenía la dirección en esta materia, y la teoría celular de Virchow, proveía al investigador de un método simple para estimar los cambios estructurales de los tejidos afectados. Mediante su ayuda se lograron grandes avances en la sistematización de los procesos patológicos. Los métodos morfológicos se convirtieron en un arma universal y sus conquistas marcaron una época en la patología. Sin embargo, empleando los mismos métodos se hicieron tentativas de construir una teoría de la dinámica de cierto número de procesos patológicos. El valor actual de tales teorías es dudoso, ya que son, a menudo, meras conclusiones lógicas de las observaciones morfológicas, o sea un reagrupamiento de fenómenos estáticos en una serie artificialmente dinámica.

Concentrando toda nuestra atención en el estudio de los cambios fisicoquímicos en los distintos tejidos del organismo, *corremos el mismo riesgo; que sean diferentes tan sólo las formas externas.*

Cuando la biología rinde homenaje a la exactitud de los métodos químicos, frecuentemente olvida el objeto de su estudio. *La química contemporánea sólo puede tratar con cosas pequeñas,* y sus posibilidades no deben ser sobreestimadas. Debe recordarse que cuando comienza la tarea de preparar productos más complicados, como en la producción industrial, *la química científica tiene, frecuentemente, que dejar paso a los métodos de la química industrial.* Conjuntamente con los factores simples, que se pueden notar fácilmente y medir con exactitud, emplea cierto número de *recetas y procedimientos prácticos, cuya significación científica no siempre es clara.* En tales casos reproduce modesta y fielmente ciertas condiciones en un orden definido, sin ser capaz de asesorar la significación real de cada uno de ellos.

Lo mismo ocurre con la biología. En consecuencia, el recurso de la física y de la química, es comprensible en todos los casos en que se trata de cosas comparativamente simples, que ayudan a un mejor análisis, aun actualmente. Pero el hecho de que un método haya hecho posible alguna parte de los minúsculos detalles de un proceso complejo, no justifica la construcción de una concepción general, partiendo del mismo método.

El mejor ejemplo de esto, es el trabajo del académico Pavlov, que apoyó los fundamentos de los estudios fisiológicos de la actividad nerviosa superior, en los animales. Gracias a su trabajo tenemos actualmente una auténtica fisiología de los grandes hemisferios. Sus proposiciones básicas, así como también muchos detalles aparentemente elusivos, son presentados en formulaciones tan claras que la fisiología física los puede envidiar. Sin embargo, no sólo se consiguió todo esto por medio de los reflejos condicionados, *sino que no se podía y todavía no se puede lograr por otros medios de investigación.* La física y la química participarán inevitablemente en los trabajos futuros acerca de estos problemas, *pero ellas no podrían haberlos planteado.* Esto lo hará posible la biología experimental.

Los datos reunidos en este libro, fueron obtenidos con la ayuda, precisamente, de tales experimentos, y por lo tanto no se les puede exigir exactitud. Uno de los problemas más difíciles de la técnica como es el de encontrar un indicador simple y constante, es casi insoluble en biología, y hemos tenido, por lo tanto, que basarnos en tales indicadores, como por ejemplo, la vida o muerte del animal, fenómenos que son de por sí procesos muy complejos y que hasta ahora no han sido definidos ni siquiera en palabras. *No obstante, las generalizaciones a que hemos llegado con su ayuda, nos han permitido enfrentar nuevos problemas y someterlos a las pruebas de experimentación, permitiéndonos establecer interrelaciones, que habían escapado previamente a la observación.* Aquí está la justificación de esta forma de trabajo y de la aparición de este libro.

La aplicación de la química, como uno de los métodos para el análisis de los procesos biológicos, es indudablemente de gran beneficio, pero es aún imposible conseguir su síntesis por este método, y en consecuencia es imposible considerar la química como capaz de organizar la patología, convirtiéndola en su punto central y unificador.

Queda aún el camino, a lo largo del cual está viajando la fisiología. Es verdad que ésta no ha sido aún capaz de pasar el nivel de síntesis elemental (en el trabajo), es decir, colocarse por encima de la comprensión de los meros mecanismos de los procesos vitales. El tema que trata es básicamente, *la secuencia en el funcionamiento de las diversas partes de un organismo com-*

plejo y de su interdependencia. Nos hallamos lejos aún de poder estimar adecuadamente, estas diversas partes, y la esencia de los procesos que las abarcan. Sin embargo, nadie duda de que la fisiología clasifica los datos en un orden sistemático y que además constituye una rama independiente de la ciencia. Esto no se debe a la mayor exactitud de sus métodos o a una más clara formulación de sus objetivos, sino al desarrollo uniforme y armonioso de cada una de las partes por separado. *Aterra pensar, qué le hubiera sucedido a la fisiología, si en los procesos que ella estudia, se ignorase la influencia nerviosa, tan obstinadamente, como había sucedido en la patología.*

La patología ha elegido también el camino del análisis integral. Pero el análisis sólo, no es suficiente para ordenar los resultados, para sistematizarlos, y para crear hipótesis de trabajo. La síntesis es necesaria. En la patología, esto se hace absolutamente indispensable, desde el momento en que resulta claro que la confusión en su conjunto, no depende de la falta de detalles.

En consecuencia, queda aún por vencer otro obstáculo para alcanzar el objetivo deseado. Debemos definir los principios que *en un momento dado son los más capaces tanto de unificar los resultados como de poner a la patología en vías de un trabajo efectivo.*

La dificultad de la tarea consiste en encontrar estos principios, porque hasta ahora, la patología no ha tenido tiempo de adquirir un carácter independiente. El defecto reside en el punto de vista de la ciencia, que la considera como una fisiología, *a la que se agrega* un agente irritante accesorio. Pero si esto fuese así, la lógica obligaría a *buscar la causa de su carácter especial, precisamente en el rasgo accesorio.* Se ha demostrado más de una vez en este libro, que esto es lo que ha dado lugar a que se produzca la principal confusión.

La patología no es simplemente la desorganización de la coordinación fisiológica, ni meramente la desorganización de las relaciones que existían normalmente, sino la creación de nuevas condiciones desconocidas para la fisiología. *Este rasgo característico, esta nueva calidad, que hace de la patología una rama independiente de la ciencia, se debe al componente nervioso presente en el proceso patológico.* Hemos visto que aunque puede ha-

ber una gran diversidad de manifestaciones especiales, todas están sujetas a un cierto número de leyes generales.

¿Dónde está entonces el peligro de la supersimplificación de que se nos ha acusado? ¿No definimos la teoría como "la experiencia... tomada en su forma general"? (J. Stalin). Por lo tanto, lo primero que resulta necesario es la experiencia, el trabajo de acumulación, y el análisis cuidadoso de los resultados. Esta parte del trabajo debe proseguirse aún en mayor escala. El planteamiento del trabajo depende directamente del panorama general, y *este último necesita una "forma general", un plan general, donde los detalles son un impedimento que oscurecen el verdadero sentido de las generalizaciones hechas.*

Queda por decir unas pocas palabras en respuesta a objeciones de un carácter más concreto. Se ha dicho que al reducir "todo" (?) al sistema nervioso, dejamos de tener en cuenta ciertos factores activos, tan bien establecidos como la constitución, los factores endocrinos y neurohormonales, etc.

Esto no es correcto. Reconocemos esos factores; más aún, los usamos y los seguiremos usando en nuestro trabajo, no menos que otros autores. Pero seguramente, nuestra tarea fundamental reside en encontrar los principios que unifiquen el material, en crear un punto de vista por medio del cual, él pueda ser valorado.

¿Qué es lo que puede ser unificado por medio de la teoría de la constitución? Los principios en los cuales está basada derivan de observaciones y cálculos. Las estadísticas nos dicen que en respuesta a las diferentes influencias un conejo negro difiere de uno blanco, un hombre alto y delgado de uno bajo y grueso, y un italiano de un inglés. Si usamos medios más sutiles de determinación, tales como la morfología y la química de la sangre, la velocidad de las reacciones, el predominio de la función secretora de una glándula interna determinada en el conjunto endocrinológico general, conservamos en esencia el mismo principio estadístico.

La constitución domina un gran número de toda clase de indicadores, que serían, indudablemente, interesantes para la teoría *si se supiera exactamente qué es lo que ellos indican.* Pero es precisamente en este sentido que no se ha hecho ningún progreso. La teoría de la constitución permite "predicciones" que

resultan útiles para la clínica y quizá para el seguro, es decir, satisfacen cierto número de necesidades prácticas. Lo mismo podríamos usar los pronósticos del tiempo hechos por campesinos, ya que también aquí *las bases consisten en presagios o sea, en otras palabras, en signos acompañantes.* La naturaleza y el mecanismo del fenómeno, se nos escapa en ambos casos.

¿Qué puede unificarse en un sistema que vive en perpetua esperanza de la ayuda que venga de afuera, para introducir orden en sí mismo? Los resultados que hemos presentado contienen muchos ejemplos, de cómo actuando en una región especial del sistema nervioso, hemos cambiado toda la "constitución" de un animal en el sentido más radical. *La presencia de todos los otros factores no nos aseguró la preservación del estado previo.* En consecuencia, se puede considerar que la acción de todas estas influencias que en su conjunto total van a definir el término "constitución", están determinadas también por la parte nerviosa del proceso, que es realmente el punto en que todas las líneas se cruzan. La decisión del tema que estamos tratando, daría posibilidades para un nuevo desarrollo de la olvidada teoría de la constitución, y pondría fin al prejuicio y estancamiento del uso de indicadores, estableciendo la tarea de determinar cuál de estos indicadores es realmente el indicador en el complejo sistema de relaciones que consideramos.

Lo mismo podemos decir respecto de los factores humorales tanto de origen endocrino como nervioso. Estos factores forman parte de las condiciones generales de vida del organismo, y aseguran la actividad asociada de las partes que lo constituyen. *Pero lo que resulta absolutamente incomprensible, es cómo pueden servir de base para unificar los complejos datos de la patología.* Si resulta apropiado para este propósito el empleo de la función endocrina de la glándula tiroidea, suprarrenal o testículo, ¿por qué no podríamos usar con el mismo objeto el hígado, los huesos o los músculos? *Pero si a pesar de todo, nos ponemos de acuerdo para trabajar así, ¿qué resultaría de ello sino conceptos desconectados?*

Resulta más extraño aún, que las influencias nerviosas y neurohumorales contrasten unas con otras. Las últimas son el resultado de la formación de sustancias especiales en los tejidos. *¿Aca-*

so no es la irritación del nervio la causa de su formación? Ha probado ser ventajoso para el funcionamiento general del organismo, que el mantenimiento de una función particular, que comenzó con una excitación nerviosa, fuese posteriormente realizada por otro mecanismo. Un estímulo nervioso crea en el tejido una sustancia definida que posteriormente actúa como agente irritante, y como causante de otras reacciones bien definidas.

No se nos puede reprochar que hayamos subestimado el factor neurohumoral. Hemos observado con interés el trabajo iniciado por Loewi y continuado posteriormente en muchos otros lugares. Las investigaciones en este campo del profesor I. P. Razenkov, realizadas en los laboratorios y clínicas con él relacionados, han dado también resultados de gran interés y de valor práctico. *Pero no podemos aceptar una sobreestimación del significado de este factor para unificar los datos de la fisiología y menos aún de la patología.* Ni ahora ni más tarde podrá tener éxito esto, por la simple razón de que las funciones neurohumorales no existen separadas de las funciones nerviosas. El factor humoral es un reflejo de las influencias nerviosas, en los tejidos periféricos, *sin las cuales no conocemos ni una sola función nerviosa.*

Con esto, nuestro libro llega a su fin. No se pretende aquí exponer la patología general a la luz de los nuevos principios. *Su objeto es sólo dar cuenta sistemática de los datos que hemos tenido entre manos, y extraer las conclusiones básicas, que pueden servir para construir la teoría de la medicina.* Lo que falta debe ser dejado para el futuro.

Cualquiera sea la actitud que se tome respecto de nuestra exposición, debe reconocerse que este libro es oportuno. Durante la historia de la medicina de posguerra, todo el mundo ha experimentado una cierta insatisfacción, un cierto fastidio, frente al misticismo verbal, una desilusión por la riqueza consistente en valores irreales. La medicina de Virchov, Pasteur y Ehrlich se está acercando al agotamiento, y no puede luchar con las contradicciones que están surgiendo.

Junto con la parte que aún permanece firme, se encuentra el conjunto de teorías que son paradójicas, dudosas y poco exitosas. Todas estas dudas están basadas también, en la observación

de los hechos. Llamar excepciones a todos estos hechos, es simplemente cerrar los ojos a la realidad, es escapar a la cuestión. Se ha buscado una escapatoria, en nuevas definiciones verbales. Por medio de la repetición frecuente, las palabras adquieren un sentido aparentemente real; es suficiente recordar los términos: alergia y anergia... Se realiza un análisis de un fenómeno, en tal extensión, como para hacer posible la aplicación de uno de los términos arriba enunciados, y cuando se ha hecho esto, se considera prácticamente terminado el estudio del fenómeno, aunque los conceptos expresados por tales palabras, sean enteramente caóticos.

El sistema que nosotros hemos empleado para observar los hechos, encontrará indudablemente, alguna resistencia. Esto es perfectamente comprensible y legítimo. De este modo se purificará el método de todo lo que sea accidental, de lo que no tenga una base firme, de lo que no esté suficientemente probado en la práctica. *Pero en esta lucha, el pasado tendrá que abandonar también la protección de las construcciones verbales, y por lo menos revelará su contenido real.*

A. P. Chekhov, en una conversación en la que explicaba la técnica para escribir, se expresaba aproximadamente en la siguiente forma: "Si en el primer capítulo de su novela, se ve que cuelga un arma de la pared, algún tiempo después, el arma debe haberse disparado, sino no había razón para que apareciese colgada allí".

La teoría de la medicina, tiene tantas armas en sus paredes, incapaces de hacer fuego, que produce más el efecto de un museo, que de un arsenal.

Debe encontrarse un camino para salir de esta posición. La crítica sola, aunque despiadada, no salvará la situación. Antes de echar abajo el viejo edificio, es imprescindible tener planeado uno nuevo, y reunir los medios para realizarlo.

Esta es la razón por la que hemos tenido que abarcar una cantidad tan grande de preguntas.

Respecto a la revisión de la patología, ha llegado el momento de realizar una revolución; ya ha madurado, debe comenzar, sobre todo y especialmente, porque en esta revolución no habrá nada que perder, sino las "cadenas".