

LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL EN EL COBAYO

ACCION DE LA DIHIDROESTREPTOMICINA EN LA
TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL

RAMÓN VARGAS MACHUCA

INTRODUCCION

Los caracteres de la tuberculosis experimental, no son estrictamente semejantes a la tuberculosis humana, contrastes de orden clínico y anatomopatológico son evidentes y ellos dependen, como es natural, de la capacidad receptiva del animal de experimentación, de la cantidad de bacilos inoculados, de su virulencia, de la vía de inoculación y del conocimiento exacto del tiempo de la infección. Este método pese a los inconvenientes anotados, es el único que permite la investigación seriada de las modificaciones biológicas ocasionadas por la enfermedad y su relación con los hallazgos anatómo-patológicos; es el método que se emplea en la actualidad para la valoración terapéutica y tóxica de las nuevas substancias tuberculostáticas.

Desde los lejanos tiempos (1890) en que Koch en una comunicación presentada al Congreso Médico Internacional creyó poder tratar la tuberculosis con su "linfa" tuberculina, son muchos los medicamentos empleados contra esta enfermedad.

La quimioterapia basada en las sales de calcio, cobre, oro, etc., en auge hace algún tiempo, fué abandonada por su ineficacia. Revive el empleo de la quimioterapia en el año 1938, cuando RICH y FOLLIS¹ dieron a conocer el poder inhibitorio de la sulfanilamida sobre el bacilo de Koch in vivo, desde entonces fueron ensayados en la tuberculosis experimental diferentes compuestos sulfonados hasta llegar en forma sucesiva al Promin, Díasona y Promizol, ensayados experimentalmente por

1. Rich A. and Follis R.: The inhibitory effect of sulfanilamide on the development of experimental tuberculosis in the guinea pigs. Bull. Johns Hopkins. Hops., 1938, 62, 77.

FELDMAN^{1 2 3}, pero los resultados no fueron muy halagadores, pues a pesar de que estas drogas inhibían la tuberculosis del cobayo en una forma que no se había conseguido hasta entonces con ninguna otra substancia, su valor era limitado, pues al cesar su administración, la enfermedad readquiría su potencial evolutivo; de otro lado tenían marcada acción tóxica sobre los órganos hematopoyéticos, siendo el promizol menos tóxico en este sentido, pero a pesar de esta ventaja no fueron obtenidos en la clínica los resultados esperados.

En el año 1944, WAKSMAN⁴ dió a conocer el efecto bacteriostático *in vitro* de la estreptomycin sobre el bacilo de la tuberculosis; en ese mismo año FELDMAN⁵ publicó los sorprendentes resultados supresivos de esta droga en la tuberculosis experimental, y en 1946 HINSHAW⁶ dió a conocer su informe preliminar sobre la acción terapéutica de la estreptomycin en la tuberculosis humana. Dos años más tarde, los estudios experimentales de FELDMAN⁷ y clínicos de HINSHAW⁸ demostraron que la dihidroestreptomycin, alcohol primario que deriva de la estreptomycin, tenía igual efecto terapéutico que esta última siendo menos tóxica; desde entonces se publican numerosos trabajos sobre la acción de este antibiótico, estableciéndose los lineamientos generales sobre la posología y sus resultados en las diferentes formas clínicas de la tuberculosis humana.

Nuevas drogas de acción tuberculostática se han empleado después del descubrimiento de la estreptomycin, como el PAS, pero los estudios comparativos de su acción terapéutica realizada por KARLSON⁹ y otros,

1. Feldman W., Hinshaw C. and Moses H. E.: Promin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 1942, 45, 303.
2. Feldman W., Hinshaw C. and Moses E.: Therapeutic effects of diasona in experimental tuberculosis. *Arch. Path.*, 1943, 36, 64.
3. Feldman W., Hinshaw C. and Mann F. C.: Promizole in tuberculosis: The effect on previously established tuberculosis of guinea pigs of promizole. *Am. Rev. Tub.*, 1944, 50, 418.
4. Waksman S. A., Schatz A. and Bugie E.: Streptomycin a substance exhibiting antibiotic activity against gram positive and gram negative bacteria. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1944, 55, 66.
5. Feldman W., Hinshaw C. and Mann F.: Streptomycin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 1945, 52, 269.
6. Hinshaw C., Feldman W. and Pfuetze K.: Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 1946, 54, 191.
7. Feldman W., Karlson A. and Hinshaw C.: Dihydrostreptomycin: its effect on experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 1948, 58, 494.
8. Hinshaw C., Feldman W. y otros: The clinical administration of dihydrostreptomycin in tuberculosis. A. Preliminary Report. *Am. Rev. of Tub.*, 1948, 58, 525.
9. Karlson A., Gainer J. y otros: The effect of dihydrostreptomycin: para-amino salicylate on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Am. Rev. of Tub.*, 1950., 62, 149.

no revelan que tenga una acción supresiva mayor que la estreptomina. El Conteben o Tibione de procedencia alemana, no posee según los estudios de DWIGHT¹, SIMÓNS², VARGAS MACHUCA³ y otros, los efectos terapéuticos y tóxicos que le asignó el profesor DOMAGK⁴. La Neomicina según los estudios de STEENKEN⁵, no supera los efectos terapéuticos de la estreptomina y a la dosis útil (5.000 a 10.000 unidades) tiene acción tóxica sobre los elementos renales, según KARLSON⁶. Finalmente, en recientes publicaciones aparece el nuevo antibiótico Viomicina, que según los trabajos de STEENKEN⁷, en la tuberculosis experimental, a la dosis de 40 miligramos, tiene un efecto supresivo semejante al obtenido con 10 miligramos de estreptomina. Los estudios en clínica realizados por WERNER⁸ y otros, revelan que este antibiótico tiene acción tóxica sobre el riñón, produciendo modificaciones electrolíticas que obligan a suspender el tratamiento.

1. Dwight J. y otros: Tibione laboratory and clinical studies. *Diseases of the Chest.* 1950, 18, 521.
2. Simóns G. y otros: Human pharmacology of thiosemicarbazone. *Am. Rev. of Tub.* 1950, 62, 128.
3. R. Vargas Machuca: El conteben en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev. de Tub. Lima*, 1950, (en prensa).
4. Domagk G.: Quimioterapia de la tuberculosis con T. Bl. *Rev. de Tub. Lima*. 1949, 77.
5. Steenken W. y otros: Effect of neomycin on the tubercle bacillus and in experimental tuberculosis of guinea pigs. *Am. Rev. of Tub.*, 1950, 62, 300.
6. Karlson A. y otros: The effect of neomycin on tuberculosis in guinea pigs. *Am. Rev. of Tub.*, 1950, 62, 345.
7. Steenken W. and Wolinsky E.: Viomycin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 1951, 63, 30.
8. Werner Ch. y otros: The toxicity of viomycin in humans. *Am. Rev. of Tub.*, 1951, 63, 49.

ANIMAL DE EXPERIMENTACION

Hemos escogido el cobayo, porque desde las primeras experiencias de Villemin en el año 1866 hasta nuestros días, el cobayo continua siendo el animal de elección para el estudio de la tuberculosis experimental con bacilo de tipo humano y aunque es difícil producir en él las formas más corrientes que se presentan en la clínica humana, su alta susceptibilidad a este tipo de infección, permite en igualdad de condiciones experimentales conocer de antemano, los síntomas y evolución de la enfermedad, base aceptable para la valoración de los efectos terapéuticos de las sustancias tuberculostáticas.

Otro hecho de significación para la utilización del cobayo en la tuberculosis experimental y sobre la cual REMLINGER¹ llama la atención, es la paradoja, que siendo el muy un animal tan sensible, rara vez contrae la tuberculosis espontáneamente, aunque algunos autores como CUMMINGS, DOWN² y otros opinan que en condiciones especiales y tiempo de exposición al contagio pueden contraerla; de otro lado su costo, la facilidad de su alimentación y el escaso sitio que ocupa en los laboratorios son razones de orden económico que hacen del cobayo el animal más empleado en el trabajo de experimentación.

Todos los animales fueron cuidadosamente seleccionados, sólo hubieron 3 hembras, los demás eran jóvenes machos vigorosos, de pelo corto que parecen ser más resistentes a la infección tuberculosa^{3 4} y cuyo peso en un 82% oscila entre los 500 y 700 gramos; peso que corresponde a una edad de 4 a 6 meses, según la tabla de relación entre el peso y la edad consignada por PARAF⁴ y otros. Los animales que presentaban condiciones físicas inferiores a la normal fueron eliminados.

Cada lote fué alojado al abrigo de las corrientes de aire, en espacios de 90 x 90 x 86 centímetros. Dormían sobre aserrín; la limpieza de estos cómodos boxes se hacía cada dos días, y la alimentación de 300 gr. por animal consistía en tres partes de yerba por una de zanahoria, teniendo en cuenta que el cobayo no sintetiza la vitamina C.

1. Remlinger P.: Sur la contagion de la tuberculose du cobayé a cobayé dans les laboratoires et les elevages. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1923, 37, 686.
2. Cummings D. and Down G.: Generalized tuberculosis in guinea pigs infected with attenuated strain of tubercle bacillus R1. Am. Rev. of Tub., 1932, 26, 379.
3. Smithburn K. C.: Resistance on tuberculosis variations dependent on the age? Am. Rev. of Tub., 1939, 39, 383.
4. Paraf. J.: La tuberculose du cobayé. Editor Masson. París, 1939, 18.

RESULTADOS CLINICOS

Antes de ser inoculados se tomó nota de su estado general, peso, temperatura, y a determinados animales de cada lote en que se les dividió con fines experimentales, se les tomó fotografía y radiografía del tórax.

Estado general.—Algunos autores, PARAF¹ y otros, encuentran que en el período evolutivo de la tuberculosis experimental del cobayo, el pelo se eriza y pierde su brillantez, los flancos se hundén y con frecuencia se presenta disnea y diarrea. En nuestra experiencia hemos observado que casi no hay alteración del estado general en los animales tratados y no tratados, como puede apreciarse en la figura 1, que corresponde a un cobayo normal y figura 2, que corresponde a un con-

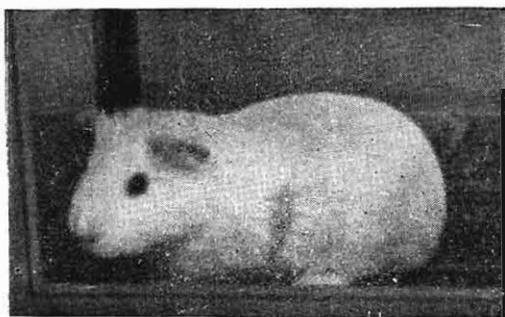


Fig. 1.—Cobayo antes de ser inoculado.

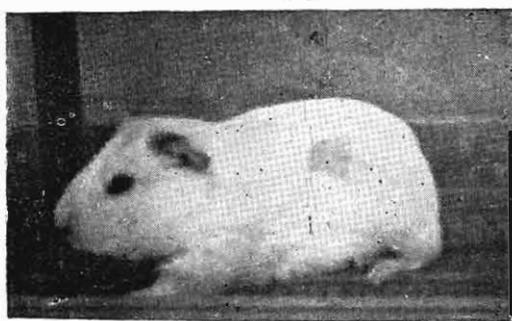


Fig. 2.—Cobayo a los 90 días de ser inoculado.

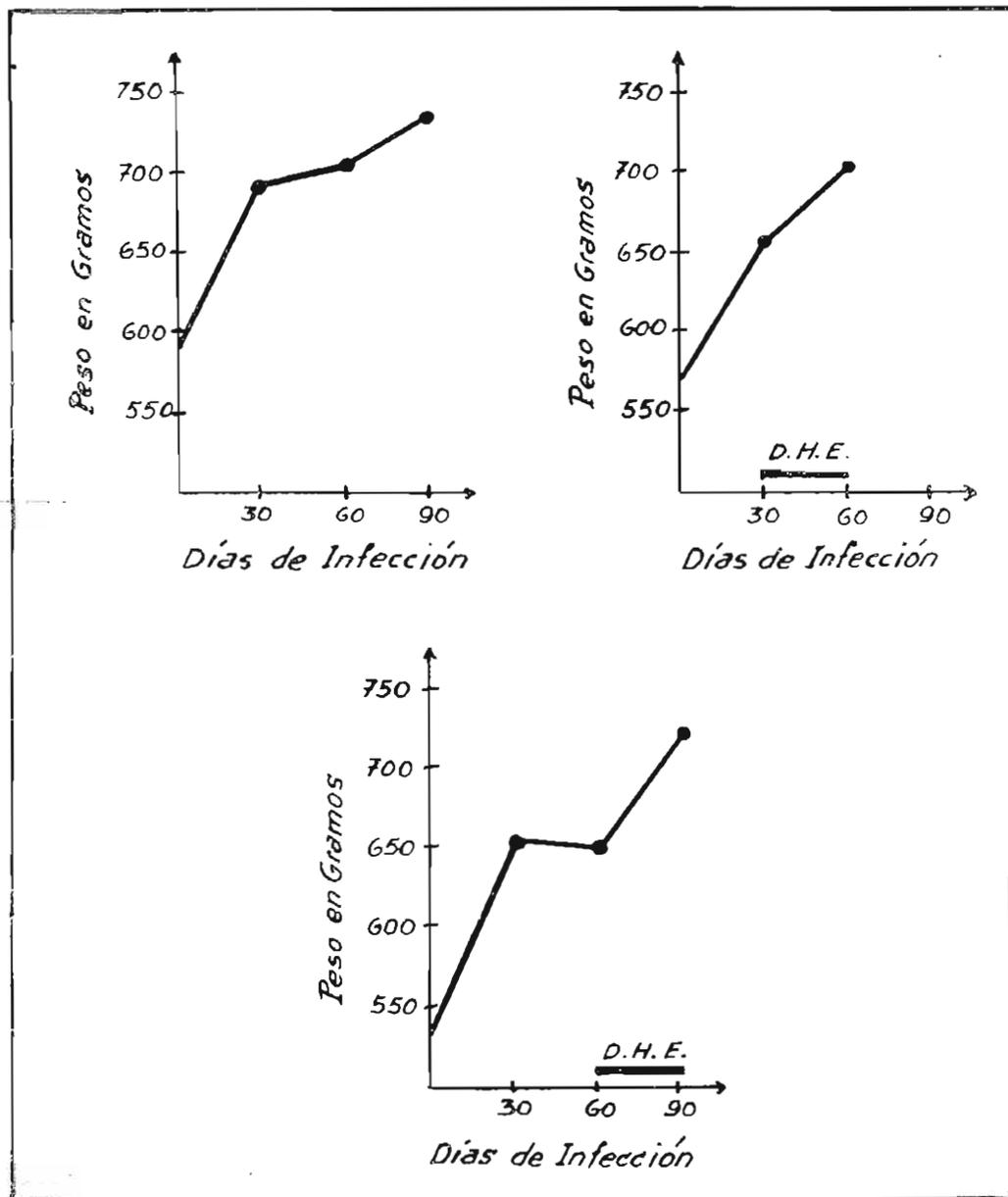
trol a los 90 días de ser infectado (Cuy N^o 11). Este animal que había ganado 180 grs. de peso durante el tiempo que duró la experiencia, presentaba a la autopsia una tuberculosis generalizada con extensa siembra miliar en el hígado, y grandes nódulos caseosos en el pulmón y en el bazo que pesaba 12 gr. cuando lo normal es de 1.50 gr. a 2 gr.

Peso.—El crecimiento ponderal y estatural del cobayo tuberculoso, según algunos autores, PARAF¹, CALMETTE², sólo se afecta sensiblemente en el período de caquexia.

1. Paraf J.: La tuberculose du cobayé. Editorial Masson, Paris, 1939.
2. Calmette A.: L'infection bacillare tuberculose. Editorial Masson, 1936.

GRAFICA 1

VARIACIONES DEL PESO EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO
TRATADO Y NO TRATADO



Arriba izquierda: El ascenso de la curva de peso en los animales no tratados experimento una notable disminución a partir de los 30 días de infección.

Arriba derecha: El ascenso de la curva de peso en los animales con 60 días de infección y tratados, sigue su ritmo ascendente.

Abajo: La curva de peso en los animales con 90 días de infección que permaneció estacionaria hasta los 60 días, recupera su ritmo ascendente cuando se inicia el tratamiento.

D H E. Días de tratamiento con Dihidroestreptomicina.

En nuestros animales de experiencia, la curva de peso hasta los 30 días de infección asciende alcanzando un valor promedio de 100 gr. o más. A los 60 días de infección, la curva de peso en los animales que no han recibido tratamiento progresa lentamente o permanece casi estacionaria, y en los animales tratados aumenta sensiblemente alcanzando un valor promedio de 46 gr. A los 90 días de infección la curva de peso en los animales de control no tratados, sigue progresando lentamente, y en los tratados el incremento del peso es manifiesto, alcanzando un valor promedio de 72 gr. Gráfica 1.

Los resultados encontrados por nosotros, coinciden con los obtenidos por KARLSON¹ en la tuberculosis experimental del cobayo no tratado y tratado con estreptomycin.

La curva de peso que hemos encontrado no está influenciada por los grandes fríos que producen detención del crecimiento ponderal, pues toda la experiencia se desarrolló en los meses de verano.

Temperatura.—Normalmente la temperatura del cuy oscila entre 39 y 40°, cuando se toma introduciendo el termómetro 3 o 4 centímetros en el recto, siguiendo la técnica usada en el laboratorio y teniendo en cuenta la modificación que puede determinar la contención brusca y prolongada del animal.

En la tuberculosis experimental del cobayo a diferencia de lo que sucede en las formas evolutivas en la clínica humana, la temperatura no sufre modificaciones apreciables, PARAF² encuentra que la temperatura se eleva un poco antes de iniciarse la caquexia del animal.

En nuestros cobayos de experimentación, tratados y no tratados, la temperatura no sufrió modificaciones dignas de ser señaladas, permaneciendo igual durante el período de intensificación de la alergia; y cuando el animal al ser sacrificado presentaba groseras lesiones tuberculosas evolutivas en los diferentes órganos, CALMETTE³ cree que esto se debe a que la destrucción bacilar es muy escasa, o que los productos bacteriolíticos que de ella derivan son profundamente desintegrados *in situ* por las diastatas celulares.

LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO EN PLENA FASE DE GENERALIZACION Y CON EXTENSOS PROCESOS CASEOSOS, NO COMPROMETE EL ESTADO GENERAL NI MODIFICA LA TEMPERATURA DEL ANIMAL.

EL CRECIMIENTO PONDERAL DEL COBAYO CONTINUA DURANTE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA, PERO A PARTIR DE LOS 30 DIAS DE INFECCION PROGRESA LENTAMENTE EN LOS ANIMALES NO TRATADOS.

1. Karlson A., Gainer J.: The effect of viomycin in tuberculosis of guinea pigs. *Am. Rev. of Tub.*, 1951, 63, 36.
2. Paraf J.: *La tuberculose du cobayé.* Editor Masson. Paris, 1939.
3. Calmette A.: *L'infection bacillaire et la tuberculose.* Editor Masson, 1936.

EXAMEN RADIOGRAFICO

Creemos que este método de diagnóstico es de escasa utilidad para el conocimiento de la tuberculosis experimental del cobayo. PARAF¹ que ha sido el primero en utilizar este método, señala la necesidad de fijar el animal en un cuadro metálico y de emplear rayos blandos. Nosotros hemos empleado un procedimiento muy sencillo, y consiste en colocar sobre una mesa al animal en posición ventral con las patas anteriores y posteriores en extensión, paralelas al cuerpo y sostenidas por un ayudante.

Las radiografías fueron tomadas por el Dr. HOLGADO² empleando la siguiente técnica:

Distancia	=	92 cm.
Miliamper-segundo	=	1
Kilovoltaje	=	60
Miliamperaje	=	100
Tiempo	=	0.01 seg.

La radiografía lateral en los animales preconizada por SCHNELLE³ nos parece de gran utilidad.

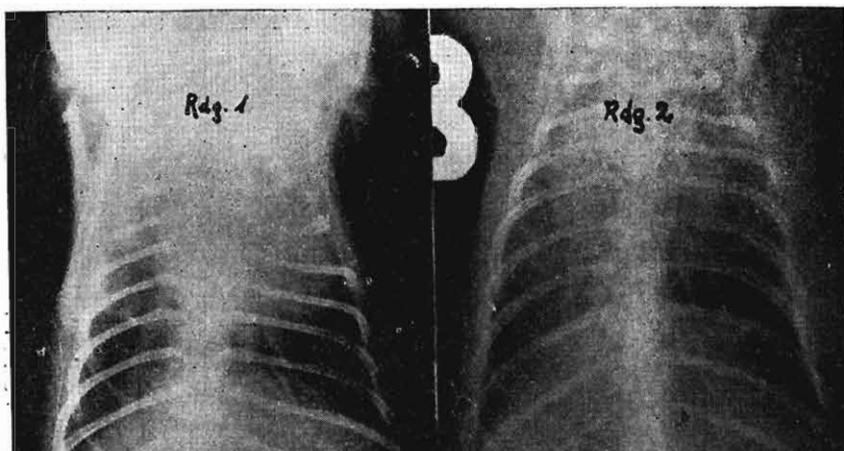
En nuestros animales de experiencia con 30 días de infección, que a la autopsia revelaron discreta siembra miliar pulmonar, la radiografía no permitió visualizar estas lesiones. Radiografía 1.

En los animales con 60 días de infección, que revelaron en la autopsia extensa siembra miliar pulmonar, la radiografía permitió visualizar estas lesiones, pero no en la forma que era de esperarse dada la extensión del proceso. Radiografía 2.

En los animales con 90 días de infección que a la autopsia revelaron nódulos pulmonares caseosos abundantes y considerable aumento de los ganglios hilio-traqueo-bronquiales, formando una masa caseosa que envolvía la traquea y los bronquios, la radiografía pulmonar permitió visualizar estas lesiones en forma de nódulos confluentes, y el espacio retrocardíaco ocupado por masas ganglionares. Radiografías 3 y 4.

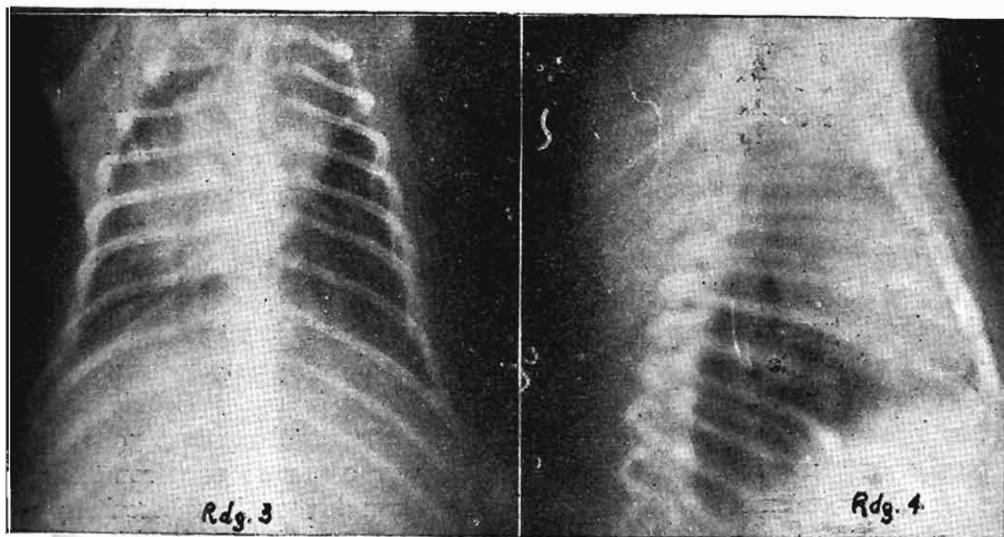
EL EXAMEN RADIOLOGICO EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO ES DE ESCASO VALOR DIAGNOSTICO EN LAS LESIONES INCIPIENTES.

1. Paraf J.: *La tuberculose du cobayé*. Editorial Masson. Paris, 1939.
2. Holgado A.: Médico radiólogo del Hosp. Arzobispo Loayza. Lima-Perú.
3. Schnelle G.: *Radiology in small animal practice*. The North American Veterinarian Inc Illinois, 1950.



Rad. 1.—A los 30 días de infección. No se visualizan los escasos nódulos miliares en la base del pulmón derecho que se encontraron en la necropsia.

Rad. 2.—A los 60 días de infección. Se aprecia acentuación borrosa de la trama bronco-vascular y la presencia de pequeños nódulos de contorno poco nítido. A la necropsia se encontró extensa siembra miliar en ambas playas pulmonares.



Rad. 3.—A los 90 días de infección. Se visualiza la presencia de nódulos, confluentes en la base derecha y una imagen de aspecto exudativo que desborda el corazón derecho. A la necropsia se encontró notablemente aumentado el volumen de los ganglios traqueo-bronquiales y el pulmón sembrado de nódulos caseosos.

Rad. 4.—Transversa derecha del mismo animal, que permite apreciar el espacio retrocardíaco ocupado por reacción adenítica comprobada en la necropsia y nódulos de aspecto exudativo confluentes en la base posterior del pulmón derecho.

TEST TUBERCULINICO

La infección tuberculosa determina en el cobayo como en el hombre un estado reaccional específico, una alteración de la capacidad reactiva con modificación del terreno; a este fenómeno que parece no ser la causa sino del resultado del tipo de reacción histógena, se le conoce con el nombre de *alergia*, expresión creada por Pirquet en 1905, pero cuyo mecanismo íntimo de producción y su relación con otros procesos biológicos no han sido, hasta ahora, plenamente esclarecidos.

Probablemente la inmunidad, la *alergia* y la *anafilaxia* reposan en los anticuerpos que son la base de la inmunidad adquirida. En la infección, las sustancias extrañas producidas por las bacterias o por los propios tejidos alterados por la infección actúan como antígenos y no es difícil comprender el fenómeno alérgico¹ si se tiene en cuenta que las bacterias originan dos clases de antígenos, unos capaces de producir la inmunidad y otros responsables de los fenómenos de la hipersensibilidad, en estos últimos se podría distinguir dos clases, los que provocan reacciones lentas (*alergia*) y los que provocan reacciones bruscas (*anafilaxia*). En ambos fenómenos la acción lítica de los anticuerpos² al actuar sobre el antígeno formaría un producto tóxico específico causante de la reacción local y general.

Algunos autores consideran la *alergia* como una *anafilaxia* lenta y progresiva, pero es evidente que ofrece aspectos diferentes y en la infección tuberculosa objeto de este estudio, se han llevado a cabo numerosas experiencias; así la transferencia pasiva hecho indiscutido en la *anafilaxia* es discutible en la *alergia*, pues investigadores como LESNÉ y DREYFUS³ inyectando suero tuberculoso al cobayo y practicando después la reacción tuberculínica, no han encontrado la respuesta alérgica equivalente al fenómeno de Arthus. Para que se produzca la *alergia* tuberculínica tal como se presenta en el animal infectado no basta las proteínas solubles del bacilo, es necesario el contacto parenteral más o menos prolongado del bacilo vivo o muerto para sensibilizar el organismo. CALMETTE y PETTIT⁴, han inyectado tuberculina

1. Costero I.: Tratado de anatomía patológica. Editorial Atlanta. México, 1946.
2. Calmette A.: L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson, 1936.
3. Lesné E. et Dreyfus L.: Le diagnostic de la tuberculose? est il possible par l'anaphylaxia? C. R. Soc. de Biol., 1909, 66, 415.
4. Calmette A., Bretin M. et Pettit G.: Etude experimentale di l'ophtalmo reaction a la tuberculine. C. R. Soc. Biol., 1907, 63, 296.

endovenosa a un conejo sano y al cabo de 6 horas practicando la reacción de Mantoux, encuentran que la respuesta alérgica es positiva, pero a los pocos días cuando se elimina la tuberculina el resultado es negativo, en lugar de acrecentarse como sucede en el fenómeno anafiláctico; iguales resultados obtuvo BRUYANT¹ usando la tuberculina como inyección preparante y desencadenante. La alergia tuberculínica esta condicionada en su duración por la liberación constante de la fracción química del bacilo responsable de su aparición.

La alergia o hipersensibilidad tuberculínica como la llama RICH² para evitar la confusión que ha creado el término alergia, da macroscópicamente una reacción comparada a la anafiláctica, de "tipo retardado", alcanzando su acme a las 24 o 48 horas, y la pápula es dura y no blanda, precoz y rápidamente necrótica como en la anafilaxia. La rapidez en la aparición de la alergia en los organismos susceptibles depende de múltiples factores que estudiaremos más adelante.

La alergia parece ser un fenómeno tisular, RICH y LEVIS cultivan células de un animal tuberculoso cuidadosamente lavadas en suero, y constatan que agregando tuberculina al cultivo éstas se necrosan, lo que no sucede cuando el animal no es tuberculoso, iguales resultados ha obtenido FREMONT³ y HEILMAN⁴ con el P.P.D. Esta característica y el fenómeno de desensibilización común a ambas con algunas diferencias, acercan la alergia a la anafilaxia, sin embargo, MASCHER encuentra en el suero de algunos enfermos tuberculosos un factor tuberculino neutralizante llamado anticulina.

La relación entre la alergia e inmunidad es más difícil de interpretar, son muchos los autores que piensan, y en la *Cátedra de Tisiología* en nuestro país GARCÍA ROSELL⁵ opina igual, que la alergia es producto de dos factores, sensibilidad e inmunidad, que pueden estar asociadas como sucede en el fenómeno de Koch, pero que pueden disociarse; en efecto, en clínica se observa estados alérgicos de hipersensibilidad sin inmunidad y casos de inmunidad sin hipersensibilidad. Algunos autores como FURCOLOW⁶ encuentran que el grado de sensibilización a la

1. Bruyant L.: Reaction a la tuberculine et anaphylaxia. C. R. Soc. Biol., 1911, 70, 782.
2. Ricch A.: Patogenia de la tuberculosis. Editorial Alfa. Buenos Aires, 1946.
3. Fremont P. y otros: In vitro lysis of leucocytes from tuberculosis humans by tuberculo protein. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1948, 67, 502.
4. Heilman D. and Seibert Y.: The effect of purified fractions of tuberculin on tuberculin-sensitive tissue. American Rev. of Tub., 1948, 53, 71.
5. García Rosell O.: Lesiones sobre tuberculosis, 1934. Lima-Perú.
6. Furcolow M. y otros: Cualitative studies of the tuberculin reaction. Am. Rev. of Tub., 1942, 45, 504.

tuberculina está en razón inversa a la severidad de la infección, otros como CLARKE¹ piensan que no hay relación entre el grado de enfermedad y la sensibilidad a la tuberculina; DIENES² establece que las lesiones tuberculosas específicas se desarrollan siempre en tejido alérgico, pero RICH³ encuentra, sin precisar lo que da especificidad al tubérculo, que éste se puede desarrollar en presencia del bacilo antes de la aparición de la alergia; la literatura a este respecto es numerosa.

Es evidente que la alergia juega en determinados momentos un rol importante en la inmunidad; el bacilo intacto y sus proteínas causan poco daño al organismo normal cuando no está sensibilizado, pero creemos por los resultados que vamos a reseñar más adelante que una vez establecida la alergia, ella depende de la virulencia o capacidad reproductiva del bacilo que supone una cantidad mayor o menor de antígeno sensibilizante⁴ y de la capacidad defensiva del organismo que supone determinado tipo de reacción histógena.

Alergia e inmunidad se expresan en anticuerpos que son distintos para cada uno de los diversos componentes químicos del bacilo de los cuales dependen sus diversas propiedades biológicas y según los últimos estudios de SABIN⁵ y ANDERSON⁶, los fosfátidos bacterianos, grasas y ceras son mucho más complejos de lo que se creía, llegándose a aislar de los fosfátidos 3 ácidos antes no conocidos, entre ellos el ácido Phthtoco que no se encuentra en la composición química de ningún otro germen y que inyectado en animales normales determina proliferación de monocitos y células epitelioides con formación del tubérculo típico⁷.

Si los fosfátidos y grasas del bacilo de Koch provocan cuando son inyectados reacciones histógenas, si las ceras no sólo mantienen la ácido resistencia sino también otra calidad de reacción histógena, si la integración y desintegración de los aminoácidos determinan reacciones histológicas responsables en parte de la acción patógena del bacilo y si, finalmente, las proteínas son responsables de la formación

1. Clarke R.: Degree of tuberculin sensitivity. *Am. Rev. of Tub.*, 1945, 52, 424.
2. Dienes L.: The specific immunity response and the healing of infectious diseases. *Arch. Path.*, 1936, 21, 357.
3. Rich A., Mc Cordock H.: An enquiry concerning the role of allergy immunity and other factors of importance in the pathogenesis of human tuberculosis. *Bull. Johns Hopkins. Hosp.*, 1929, 44, 273.
4. Rich A.: Patogenia de la tuberculosis. Editorial Alfa. Buenos Aires, 1946.
5. Sabin F. R.: Reactions of normal and tuberculous animals to tuberculo protein and tuberculo phophatide. *Jour. Exp. Med.*, 1938, 68, 641.
6. Anderson R.: "Chemical studies on the tubercle bacillus and other acid-fast bacilli". *Tuberculosis and Leprosy The. Am. Ass. for the Adv. of Sc.*, 1933, 1, 20.
7. Sabin F. y otros: Studies on tuberculosis. *Jour. Exp. Med.*, 1930, 52, 1.

de anticuerpos revelables por la alergia, no es difícil comprender por qué la alergia no siempre marcha paralela con la inmunidad y es dable pensar como GARCÍA ROSELL¹ que la acción terapéutica puede ser dirigida a la neutralización parcial de cada uno de sus elementos constituyentes, rompiendo la cadena de hechos bioquímicos que norman la vida del bacilo.

Intradermo reacción de Mantoux.—Todos están de acuerdo en que esta reacción empleada por MANTOUX² es un valioso método de diagnóstico en la infección tuberculosa y nos permite seguir la evolución de la alergia en el cobayo que es el reactor más sensible de los animales de laboratorio. Hasta la fecha la intradermoreacción de Mantoux con tuberculina antigua es la más sensible, estudios hechos por HEILMAN y SEIBERT³ demuestran que la fracción proteína purificada P.P.D. determinaba la reacción y el *Research Committee of the National Tuberculosis Association* recomendó el uso de este derivado proteínico de SEIBERT y LONG con el fin de evitar las falsas reacciones, pero en los trabajos presentados al *V Congreso Panamericano de la Tuberculosis* por CIBILS⁴ y otros, y en los realizados en nuestro país por GARCÍA ROSELL, revelan que el P.P.D. da reacciones ligeramente menos numerosas e intensas, pero más específicas.

MATERIAL Y METODO

A todos los cobayos antes de la inoculación infectiva, se les practicó el test tuberculínico mediante la intradermoreacción de Mantoux con una solución fresca de tuberculina antigua al 1 x 20.

Para evitar que se altere la piel, se depila en uno de los costados por tracción suave en el sentido que asienta el pelo del animal, una superficie de 30 a 40 milímetros y en el centro de ella se practica la intradermoreacción con el instrumental acostumbrado. El test tuberculínico después de la inoculación infectiva, se repitió cada 5 días para sorprender la aparición de la alergia y una vez establecida cada 20

1. García Rosell O.: Progresos en fisiología. Rev. del Viernes Médico. Lima, 1950, 1, 10.
2. Mantoux C.: Intradermo-reaction a la tuberculine chez les cobayes. C. R. Soc. Biol., 1909, 2, 437.
3. Heilman D. and Seibert Y.: The effect of purified fractions of tuberculin on tuberculin-sensitive tissue. Am. Rev. of Tub., 1948, 53, 71.
4. Cibils R. y otros: Valor comparativo de las diluciones de tuberculina bruta y de la P. P. D. V Congreso Panamericano de Tuberculosis. Editorial Buenos Aires, 1940, 2, 146.

días para conocer su evolución. Es conveniente cuando se repite el Mantoux escoger una zona distinta a la anterior, que se cubre por un pelo corto difícil de depilar y que encubre la reacción.

RESULTADOS

Todos los animales antes de ser inoculados dieron resultados negativos al test tuberculínico.

Período antialérgico.—El período antialérgico en animales susceptibles como el cobayo es de duración variable, este hecho no había pasado desapercibido para KOCH, DEBRÉ¹ y otros investigadores; su duración depende de la vía de inoculación², virulencia³ y cantidad de inóculo administrado, pudiendo ser breve, 2 ó 3 días cuando la dosis de inóculo es masiva⁴. En nuestros animales de experimentación el período antialérgico fué de 15 días en el 15%, de 20 días en el 60%, y de 25 días en el 25%; es decir, que aún en igualdad de condiciones experimentales, el período antialérgico depende de la actitud particular de cada organismo para responder a los agentes patógenos. Tabla I.

TABLA I

APARICION DE LA ALERGIA EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL
DEL COBAYO EN RELACION CON LOS DIAS DE INFECCION

<i>Días de infección</i>	<i>Aparición de la alergia</i>
	%
5	—
10	—
15	15
20	60
25	25

A los 25 días la alergia se hace presente en la totalidad de los animales.

1. Debré R., Paraf J. et Dautrebande L.: Periode ante-allergique dans la tuberculose experimentale du cobayé. C. R. Soc. Biol., 1920, 83, 986, 1025.
2. Branch A. and Cuff J. R.: Allergic anaphylactic and immune reactions in guinea pigs following inoculation with heat killed tubercle bacilli. Jour. Infect. Dis., 1930 47, 151.
3. Steenken W. y otros: Dissociation and pathogenicity of the R. and S. variants of the human tubercle bacillus (H. 37). Jour. Exp. Med., 1934, 60, 515.
4. Paraf J.: La tuberculose du cobayé. Editorial Masson, 1937.

En los animales más susceptibles cuando los factores que influyen en la alergia son constantes, esta depende del grado de reactividad tisular constitucional diferente que ofrecen a la multiplicación del bacilo los animales de una misma especie. Esta resistencia al desarrollo de la alergia ha sido estudiada por LEWIS¹ en familias consanguíneas de animales.

Evolución de la alergia.—Establecida la alergia, ella no deja de aumentar en intensidad en el transcurso de los días. Tabla 2.

TABLA 2

CUADRO COMPARATIVO DE LA INTENSIDAD DE LA ALERGIA EN RELACION CON EL TIEMPO DE INFECCION EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO

Días de infección	Intensidad de la alergia		
	+	++	+++
	%	%	%
10	—	—	—
20	67	33	—
30	23	62	15

La alergia aumenta en intensidad a los 30 días cuando el infarto ganglionar satélite es mayor.

La reacción empieza por un pequeño engrosamiento o infiltración dérmica de 6 a 8 mm. con ligero eritema y puede ser confundida con una falsa reacción, pero esta aparece y desaparece precozmente; después se forma la pápula de 10 mm. (+), de color blanco o rosado que aumenta a 20 mm. (++) o más (+++), tomando una coloración rojo vivo a veces equimótica con una costra puntiforme central; más tarde se hace necrótica con pérdida de las capas superficiales de la piel.

En nuestra experiencia la reacción tuberculínica alcanza su máxima intensidad, pápula con necrosis central, en el 68% a los 60 y 90 días de infección en los animales de control no tratados. Tabla 3. Figuras 3 y 4.

1. Lewis P. A., Loomis D.: Ulcerative types as determined by inheritance and as related to natural resistance against tuberculosis. Jour. Exp. Med., 1928, 47, 449.

REACCION DE MANTOUX AL 1 X 20

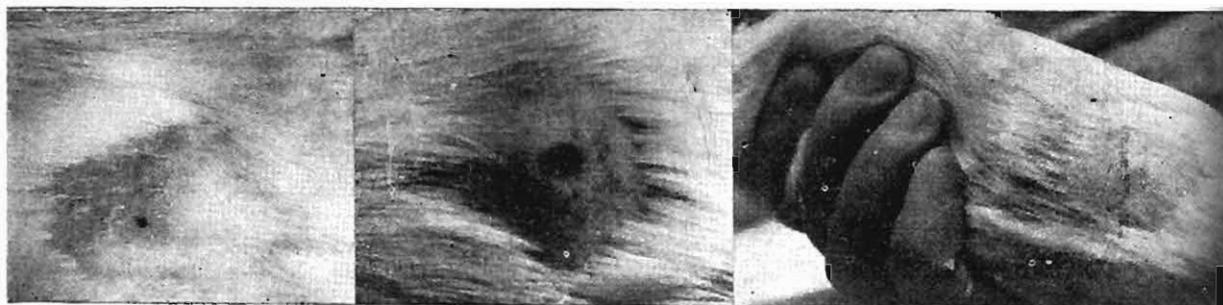


Fig. 3.—A los 60 días de infección. Pápula de 20 mm. con una costra puntiforme central.

Fig. 4.—A los 90 días de infección. Pápula mayor de 20 mm. con zona necrótica central.

Fig. 5.—A los 90 días de infección y tratado. Pápula con zona de eritema apenas perceptible.

En los tratados la alergia disminuye en forma evidente y llega hacerse negativa en un 22%. Tabla 3. Figura 5.

TABLA 3

EVOLUCION DE LA INTENSIDAD DE LA ALERGIA EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO NO TRATADO Y TRATADO

Días de Infección	Días de Tratam.	Negat.	+ 10mm.	++ 20mm.	+++ +20mm.	+++ necrosis
		%	%	%	%	%
		Controles				
30	—	—	25	58.3	16.6	—
60	—	—	13.3	53.3	20	13.3
90	—	—	—	22.2	22.2	55.5
Tratados a los 30 días de infección						
60	30	22.2	55.5	22.2	—	—
Tratados a los 60 días de infección						
90	30	22.2	66.6	11.1	—	—

Se aprecia que la alergia en los animales no tratados es más intensa que en los animales tratados.

FELDMAN¹ fué el primero en señalar la disminución o desaparición de la alergia en el cobayo tuberculoso tratado con estreptomycin, encontrando en una de sus experiencias, que el 40% de los cobayos tratados se hacían tuberculino negativos. En Sud América VACCAREZZA² obtiene igualmente negativización de la alergia en la tuberculosis clínica y en la tuberculosis experimental del cobayo.

Tratando de interpretar estos hechos, hemos relacionado la alergia con el índice de tuberculosis en nuestros animales de experiencia y hemos comprobado que la alergia era más intensa (+++) en el 77% de los animales de control con 90 días de infección, que presentaban macroscópicamente en la necropsia un alto índice de tuberculinización (11), con nodulaciones caseosas confluentes en los órganos receptivos del animal; en cambio en los controles sacrificados a los 30 días de infección, que presentaban un bajo índice de tuberculosis (6.6) con lesiones miliares discretas, la alergia era débil (+) en el 25% y de mediana intensidad (++) en el 58%. Tabla 4.

T A B L A 4

ALERGIA EN EL COBAYO INFECTADO EN RELACION CON EL INDICE DE TUBERCULOSIS

Días de intec.	Días de trata.	Alergia			Índice de tuberculosis*				
		+	++	+++	Bazo	Hígado	Pulmón	Ganglio	Total
		10 mm.	20 mm.	20 mm.					
		%	%	%					
30	0	25	58	16	1.5	0.7	1.2	3.2	6.6
60	0	13	53	33	2	1.4	2	2.6	8
90	0	—	22	77	3	1.8	2.8	3.6	11

Se aprecia que la alergia es más intensa a medida que aumenta el índice de tuberculosis.

* A cada órgano (bazo, hígado, pulmón, ganglio linfático) se le asignó un valor de 0 a 4 de acuerdo con la extensión macroscópica de la lesión tuberculosa.

El total máximo para cada animal es de 16 y el índice de tuberculosis es el promedio total de cada grupo.

1. Feldman W. and Hinshaw C. Streptomycin in experimental tuberculosis. Am. Rev. of Tub. 1945. 52, 269.
2. Vaccarezza R. y otros. Influencia de la estreptomycin sobre la reactividad tuberculínica. Ann. de la Cát. de Pat. y Clí. de la Tub. 1949. 11, 54.

En los grupos de animales tratados que presentaban a la necropsia un índice de tuberculosis bajo (0.62 y 1.77) la alergia es poco intensa, no llegando en ningún caso a ser hiperergia (+++) y haciéndose negativa en el 22%. Tabla 5.

T A B L A 5

ALERGIA EN EL COBAYO TRATADO EN RELACION CON EL INDICE DE TUBERCULOSIS

Días de infección.	Días de tratamiento.	Alergia			Índice de tuberculosis*				
		Neg.	+	++	Bazo	Hígado	Pulmón	Ganglio	Total
					Grupo 3				
		%	%	%	%				
60	30	22	55	22	0.33	0	0.33	1.11	1.77
					Grupo 5				
90	30	22	66	11	0.12	0	0	0.50	0.62

Se aprecia que la alergia es poco intensa o desaparece a medida que desciende el índice de tuberculosis.

* A cada órgano (bazo, hígado, pulmón, ganglio linfático) se le asignó un valor de 0 a 4 de acuerdo con la extensión macroscópica de la lesión tuberculosa.

El total máximo para cada animal es de 16 y el índice de tuberculosis es el promedio total de cada grupo.

Se puede observar como veremos más adelante, que esta desaparición de la alergia llamada anergia positiva por VON HAYEK¹ o anergia de curación por GARCÍA ROSELL y que se presenta en algunos animales tratados; guarda relación con la desaparición o regresión involutiva de la reacción histógena y se debería a la bacteriostasis que la droga produce en el bacilo inhibiendo su virulencia y capacidad reproductiva, lo que supone una menor cantidad de antígeno sensibilizante con pérdida gradual de la alergia y una disminución o desaparición de la fracción química responsable de la reacción histógena.

1. Hayek Von H. El problema de la tuberculosis. Editorial Saturnino Calleja. Madrid 1924.

También hemos investigado la relación que existe entre la alergia y la infección residual o desaparición de las lesiones en un grupo de cobayos tratados (Fig. 10, grupo 3)), para esto hemos relacionado la alergia con el examen histopatológico del bazo y la patogenicidad del mismo, emulsionado e inyectado a cobayos normales.

En 3 cobayos anérgicos por acción del antibiótico, se obtuvo los siguientes resultados: cobayo 7, anérgico con reacción histógena en el bazo y negativo al test de inoculación animal; cobayo 1, anérgico sin reacción histógena en el bazo y positivo al test de inoculación animal; cobayo 10, anérgico sin reacción histógena en el bazo y negativo al test de inoculación animal.

Como vemos la alergia puede desaparecer cuando todavía persiste la reacción histógena en involución, o cuando hay presencia de bacilos virulentos, pues el test de inoculación determina lesiones específicas y reacción alérgica.

Se puede suponer que algo inhibía la capacidad antigénica del bacilo para provocar reacción histógena y alérgica y que no basta la presencia del bacilo para desencadenar estas reacciones; es necesario su proliferación y muerte con liberación de la fracción proteínica y lípida causantes de la alergia y de la reacción histógena que son consecuencia y no causa de la muerte del bacilo¹.

En el resto de animales tratados la disminución de la alergia guarda relación con el grado de involución histógena, a pesar de la virulencia del germen evidenciada al test de inoculación animal. Tabla 6.

Los resultados obtenidos por nosotros concuerdan con el esquema de RANKE²; que supone la existencia en cada período o ciclo de la enfermedad, de un estado inmuno biológico particular, y con lo sustentado por la *Cátedra de Fisiología* en nuestro país, que la alergia no explica siempre la reacción histógena y puede ser más bien el resultado de ella. Cuando los tejidos reaccionan en forma exudativa caseosa frente al bacilo de Koch, hay hiperergia con escasa inmunidad como sucede en el período secundario. Si la inmunidad aumenta, aparece la reacción histógena conjuntiva, disminuye la alergia y la curación se produce; esto es lo que sucede en nuestros animales tratados que presentan reacciones histógenas en involución con desaparición o disminución de la alergia (Tabla 5), pero si falla la inmunidad, la reacción conjuntiva que limita y trata de eliminar el caseum no se produce y la hiperergia no se mo-

1. Lurie M. B.: *Immunology of tuberculosis*. Cyclopedia of Med. Surg. and Spec. Davies and Co Philadelphia, 1939.
2. Range K.: *Escritos selectos sobre patología de la tuberculosis*. (Traducción de la obra Die. Tuberkulose und ihre grenzgebiete in einzeldarstellungen 1928.

difica, esto es lo que sucede en nuestros animales no tratados, que presentan extensas lesiones caseosas que toman masivamente todos los órganos receptivos y permanecen en hiperergia (Tabla 4). En ninguno de estos animales se encontró la caverna que caracteriza el período terciario con elevación de la inmunidad, que supone intensa reacción histógena conjuntiva y baja de la alergia.

Concebida de esta forma la alergia, como una manifestación de la enfermedad tuberculosa que nos permite suponer lo que pasa en los tejidos, se explica los hechos que corrientemente se presentan en la tuberculosis clínica y experimental. Queda sin explicación el hecho que a veces se observa en clínica, en que a pesar de existir lesiones terciarias, caseo destructivas, la alergia permanece alta o variable dentro del mismo ciclo, pero esto y la llamada alergia esclerosante del ciclo primario que constituyen la más sólida crítica que se hace a la genial concepción de Ranke no invalida su teoría, como no quita valor a la alergia el hecho de presentarse en clínica algunas anergias constitucionales.

T A B L A 6

RELACION ENTRE LA ALERGIA Y EL TEST DE INFECCION RESIDUAL
ENTRE UN GRUPO DE ANIMALES TRATADOS

Cobayos tratados Grupo 3	Alergia	Examen histopatológico del bazo *	Emulsión de Bazo * *	
			Cultivo	Patogenicidad en el cobayo sano
1	Negativa	No hay lesiones	Negativo	Positiva
2	Post.++	Hay lesiones	Negativo	Positiva
3	Post.++	Hay lesiones	Negativo	Positiva
5	Post.+	No hay lesiones	————	Positiva
6	Post.+	Hay lesiones	————	Positiva
7	Negativa	Hay lesiones	————	Negativa
8	Post.+	No hay lesiones	Negativo	Positiva
9	Post.+	Hay lesiones	Negativo	Positiva
10	Negativa	No hay lesiones	————	Negativa

La alergia casi en todos los animales era fuertemente positiva antes del tratamiento.

* La reacción histógena de estos animales consiste en escasas células epitelioides en organización conjuntiva o sin disposición folicular.

* * La mitad de cada bazo fué incluida en formol al 10%, para examen histopatológico, la otra mitad emulsionada en suero fisiológico, se empleó para cultivo e inoculación.

REDEKER¹ cree que cada brote tuberculoso pasa por dos tipos de alergia diferente. Según esto habría que suponer que en cada brote del período terciario hay baja de la inmunidad con hiperergia.

Diversos autores han tratado de precisar el mecanismo íntimo de esta disminución o desaparición de la alergia por acción del antibiótico. Las sugestivas experiencias de OECONOMOPOULOS², inyectando tuberculina mezclada con estreptomina en determinadas proporciones y mantenida a 34° durante 48 horas son de extraordinario interés. La intradermoreacción con esta mezcla en sujetos alérgicos es negativa. El autor supone que la droga disminuye considerablemente la actividad de la tuberculina y que igual efecto neutralizante o desensibilizante sobre la tuberculina, tendría lugar en el organismo impregnado del antibiótico cuando se practica la reacción de MANTOUX.

En un reciente trabajo MASCHER³ actualizando los estudios de PIKERT y LOWENSTEIN en 1908 y de PINNER y COHEN en 1948, referente a la existencia de un factor tuberculínico neutralizante en el suero de algunos enfermos tuberculosos, encuentra que este factor anticutina, inyectado a un cobayo alérgico es capaz de neutralizar la respuesta alérgica sin que los bacilos de estos animales pierdan su capacidad antigénica sensibilizante, pues inoculados a un cobayo normal lo convierten en tuberculino positivo. Este factor neutralizante o anticutina es termolabil y según WELLS⁴ se encuentra solamente en las gamas globulinas.

En el terreno de la hipótesis se puede suponer que el antibiótico favorece la acción de esta anticutina o anticuerpo neutralizante de la reacción alérgica, permaneciendo intacta la capacidad antigénica sensibilizante del bacilo cuando es inyectado a otro animal.

Nosotros creemos por los resultados expuestos, que la bacteriostasis que el antibiótico produce sobre el bacilo, disminuye la capacidad antigénica de su fracción proteínica responsable de la alergia y de su fracción lípida responsable de la reacción histógena.

En los resultados de nuestra experiencia no tiene importancia para la intensidad de la alergia la variable capacidad antigénica sensibilizante del bacilo, o el tiempo que dura la infección, porque hemos actuado en idénticas condiciones experimentales; también carecen de valor las

1. Redeker F. Cita tomada de la obra Tratado de Tisiología. Rey, Pangas y Masse. Editorial El Ateneo. Buenos Aires 1943.
2. Oeconomopoulos N. citado por Vaccarezza. Influencia de la estreptomina sobre la reactividad tuberculínica. Ann. de la Cat. de Pat. y Clin. de la Tub. 1949. 11. 54.
3. Mascher W. Tuberculin negative tuberculosis Am. Rev. of Tub. 1951. 63, 501.
4. Wells A. y otros. A tuberculin neutralizing factor in the serum of patients with sarcoidosis. Lancet 1949. 2. 439.

variaciones cíclicas estacionales de la alergia encontrada por GÓMEZ¹, porque toda la experiencia se desarrolló en los meses de verano.

Reacciones homeotópicas y heterotópicas.—Hemos investigado en nuestros animales de experiencia, si la tuberculina tiene acción sensibilizantes, si es capaz de modificar los caracteres de la reacción local cuando se le aplica en serie, en el mismo sitio con pocos días de intervalo. Algunos autores encuentran que estas reacciones homeotópicas descritas por Von Pirquet son más precoces e intensas que la reacción heterotópica testigo. Experiencias interesantes realizadas por CALMETTE² y BOQUET³ demuestran que las reacciones homeotópicas no influyen mayormente en la sensibilidad de la epidermis.

REACCION DE MANTOUX AL 1 x 20

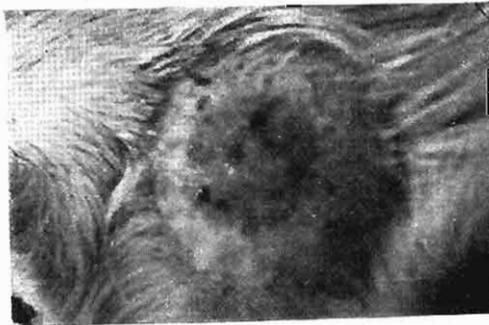


Fig. 6.—Reacción homeotópica en un cobayo hiperérgico. Pápula gigante con eritema intenso y múltiples puntos necróticos.

Nosotros hemos obtenido los siguientes resultados: la intradermoreacción homeotópica repetida a la misma dosis en el período antialérgico es igual y aparece al mismo tiempo que la reacción heterotópica, como pudimos apreciar en dos de nuestros animales en que coincidió esta investigación con la aparición de la alergia. La intradermoreacción homeotópica en el período hiperalérgico, practicada días después, cuando todavía persiste la infiltración del dermis con vestigios de la pápula, da una reacción homeotópica intensa, mucho mayor que la he-

1. Gómez F. y Epifanio C. Debilitamiento cíclico de la sensibilidad tuberculínica. Hoja fisiológica, 1942, 2, 269.
2. Calmette A. L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson 1936.
3. Boquet A. y Vallis J. Sur la réaction des réactions homeotopiques a la tuberculine chez les cobayes tuberculeux. C. R. Soc. Biol. 1933, 113, 1130.

terotópica, su aparición es más precoz y presenta extensa zona necrótica central, o múltiples puntos necróticos que confluyen después.

Este hecho se podría interpretar por la existencia *in situ* en el animal hipersensible, de una mayor cantidad de anticuerpos provocada por la reacción anterior. Fig. 6. Tabla 7.

TABLA 7
 REACCIONES HOMEOTÓPICAS Y HETEROTÓPICAS
 Mantoux (Tuberculina 1 x 20)

Nº de casos	Fecha	Reacción homeotópica				Reacción heterotópica				
		Neg.	10mm.	20mm.	+de20mm.	Nec.Neg.	10mm.	20mm.	+de20mm.	Nec.
			+	++	+++	+++	+	++	+++	+++
<i>Cobayos Sanos</i>										
10	10-IV-51	10				10				
	12-IV-51	10				10				
	14-IV-51	10				10				
	16-IV-51	10				10				
<i>Cobayos en Período Antialérgico</i>										
9	10-IV-51	9				9				
	12-IV-51	9				9				
	14-IV-51	7	2			7	2			
	16-IV-51	;	2			7	2			
<i>Cobayos Alérgicos a los 90 Días de Infección</i>										
9	10-IV-51	0	0	2	2	5				
	16-IV-51				2	7		2	2	5
<i>Cobayos a los 90 Días de Infección y 30 de Tratamiento</i>										
9	10-IV-51	2	6	1						
	16-IV-51	2	6	1		2	6	1		

En la tabla 7 se aprecia que en el grupo de cobayos sanos, la reacción homeotópica repetida consecutivamente cada dos días es siempre negativa como la reacción heterotópica.

En el grupo de cobayos en período antialérgico la reacción homeotópica en el momento de la aparición de la alergia tiene igual intensidad que la reacción heterotópica.

En el grupo de cobayos de control no tratados con alergia intensa, la reacción homeotópica es mucho mayor que la heterotópica.

En el grupo de cobayos tratados la reacción homeotópica es igual a la heterotópica.

Sucedería con la fracción química del bacilo responsable de la alergia¹ lo que ha observado HOLLEY² con la fracción fosfátida responsable de la reacción histógena, que es más intensa en el animal tuberculoso debido a la resistencia adquirida que aumenta la destrucción de bacilos, es decir, de la fracción fosfátida responsable de la formación del tubérculo.

En los animales tratados la reacción homeotópica por lo general es igual a la heterotópica, es posible que ello se deba a la acción bacteriostática del antibiótico, lo que supone una menor producción de antígeno sensibilizante. Tabla 7.

En los cobayos normales la reacción homeotópica repetida 4 veces cada 48 horas no dió ninguna sensibilización, sólo en dos animales hubo, a la cuarta inyección, eritema y ligero engrosamiento dérmico con las características de una falsa reacción que desapareció precozmente. Tabla 7.

EL TEST TUBERCULINICO ES LA PRUEBA MAS SENSIBLE PARA EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO.

ESTABLECIDA LA ALERGIA AUMENTA SU INTENSIDAD CON EL PROGRESO DE LA INFECCION. EN LOS ANIMALES TRATADOS HAY UNA ESTRECHA RELACION ENTRE LA INVOLUCION DE LA REACCION HISTOGENA ESPECIFICA CON APARICION DE TEJIDO CONJUNTIVO Y LA DISMINUCION O DESAPARICION DE LA ALERGIA. EN LOS ANIMALES NO TRATADOS LA RELACION ENTRE LA REACCION HISTOGENA CON GRANDES ZONAS CASEOSAS SIN TENDENCIA A LA LIMITACION Y LA HIPERERGIA ES EVIDENTE.

PUEDE PRESENTARSE ANERGIA DE TRATAMIENTO CON PERSISTENCIA O SIN PERSISTENCIA DE LA REACCION HISTOGENA EN INVOLUCION Y CON PRESENCIA DE BACILOS EN EL BAZO DEL ANIMAL.

LA ALERGIA NO CONDICIONARIA LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA, ES UNA EXPRESION DE ELLA Y NOS PERMITE SUPONER LO QUE PASA EN LOS TEJIDOS.

LAS REACCIONES HOMEOTOPICAS NO SENSIBILIZAN AL COBAYO NORMAL, SON MAS INTENSAS QUE LA REACCION HETEROTOPICA EN LOS ANIMALES CON ALERGIA INTENSA Y SON IGUALES A LA REACCION HETEROTOPICA EN LOS ANIMALES TRATADOS, CON ALERGIA DISCRETA.

1. Smithburn K., Sabin F.: Reactions of normal and tuberculous animals to tuberculo-protein and tuberculo-phosphatide. Jour Exp. Med. 1938. 68, 641.
2. Holley S. W.: Corneal reactions of normal and of tuberculous guinea pigs to tuberculo-protein and tuberculo-phosphatida. Am. J. Pat. 1935. 11, 1937.

INOCULACION Y RESULTADOS MACROSCOPICO Y MICROSCOPICO

Material y método

Animales.—Un lote de 15 animales fueron destinados a servir de control, y dos lotes de 10 animales cada uno recibieron tratamiento.

Se dispuso de un pequeño lote de animales de reemplazo para llenar los vacíos que pudieran ocasionarse por muerte intempestiva durante la experiencia.

Inóculo.—Todos los animales recibieron una inyección subcutánea en la parte interna del músculo de 4/10 miligramos, (peso húmedo), de un cultivo de bacilo de KOCH de 30 días de edad, no estreptomycinoreistente, aislado por ARELLANO¹ del esputo de un tuberculoso hospitalizado en el Sanatorio N^o 1. Se guardó especial cuidado para que la solución conteniendo la cepa que hemos denominado Sanatorio N^o 1* tuviera al momento de la inoculación una homogénea suspensión de bacilos.

Dihidroestreptomycinina.—Un lote de 10 animales 30 días después de la infección y otro lote de 10 animales 60 días después de la infección, fueron tratados con 6 miligramos de droga una vez diaria durante un mes. Esta dosis ha demostrado ser, de acuerdo con las investigaciones de FELDMAN², KARLSON³ y numerosos investigadores, la que tiene mayor acción inhibitoria en la tuberculosis evolutiva del cobayo. La inyección subcutánea se practicó siempre en las partes blandas del mismo espacio axilar y la concentración del inyectable usado fué al 2%, seguimos esta conducta con el objeto de estudiar las reacciones celulares locales que el empleo prolongado del antibiótico pudiera determinar *in situ*.

1. Arellano C. Médico laboratorista del Hospital Sanatorio N^o 1. Lima-Perú.
 2. Feldman W. and Hinshaw C. Estreptomycin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tbc.* 1945, 52, 269.
 3. Karlson A. y otros. The effect of dihydrostreptomycin (D. H. S. — P. A. S.) on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Am. Rev. of Tbc.* 1950, 62, 149.
- * Cepa N^o 383 D. sensible a la estreptomycinina en medio líquido y sólido, aislada de un enfermo del Pab. D., cama 383 del Hospital Sanatorio N^o 1, Lima-Perú.

Sitio de inoculación.—Se hizo observaciones periódicas y se anotó el tiempo de aparición y tamaño del nódulo cutáneo, de la ulceración y del ganglio regional, así como la evolución de estos elementos.

Autopsia.—Terminado el experimento todos los animales de control y los tratados fueron pesados antes de la necropsia y durante ella se prestó cuidadosa atención al examen macroscópico del sitio de inoculación, ganglio regional y órganos receptivos del animal.

El record de la calidad y extensión de las lesiones visible, se hizo de acuerdo con el esquema de FELDMAN y HINSHAW¹ modificado por nosotros por haber variado el sitio de inoculación.

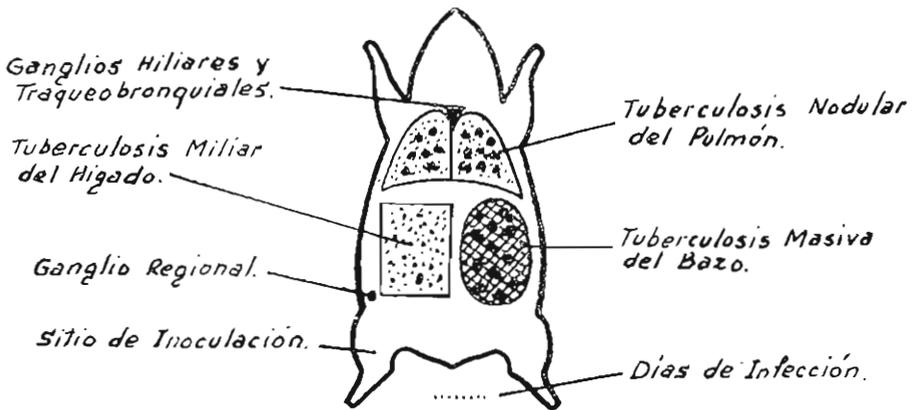


Fig. 7.—Este esquema facilita el registro macroscópico de las lesiones durante la autopsia, marcándose con puntos o nódulos la firma, tamaño, extensión de las lesiones y si la tuberculosis es masiva se colorea todo el órgano.

El hígado y el bazo fueron pesados y en los animales con 60 días de infección y 30 de tratamiento el bazo fué extraído asépticamente; la mitad machacada en suero fisiológico se empleó para hacer inoculación al cobayo y cultivo en medio Petraghani y la otra mitad se incluyó en formol al 10% como se hizo con los órganos de todos los animales en experimentación para realizar el examen histopatológico.

Registro de lesiones.—Un método práctico y demostrativo para el registro de las lesiones tuberculosas provocadas experimentalmente en el cobayo, es el ideado por FELDMAN; consistente en una representación esquemática de los órganos del cobayo más receptivos a la infección tu-

1. Feldman W. and Hinshaw C. Chemotherapeutic testing in experimental tuberculosis. Am. Rev. of Tbc. 1945, 51, 582.

berculosa. Se inscriben las lesiones al tiempo de la necropsia, marcando con puntos o nódulos según el tamaño y extensión de las lesiones y cuando éstas son muy extensas se colorea todo el órgano. Fig. 7.

Resultados

Examen macroscópico in vivo.

Nódulo de inoculación.—El nódulo cutáneo empieza a manifestarse a los 15 días y crece regularmente hasta alcanzar a los 20 o 30 días un tamaño que varía entre 5 y 15 mm. El nódulo se acompaña generalmente de edema del muslo, de extensión variable, que alcanza su máxima intensidad a los 30 días, cuando el nódulo que aumenta visiblemente de volumen se halla presente en el 96% de los casos. Tabla 8, Figs. 8 y 9.

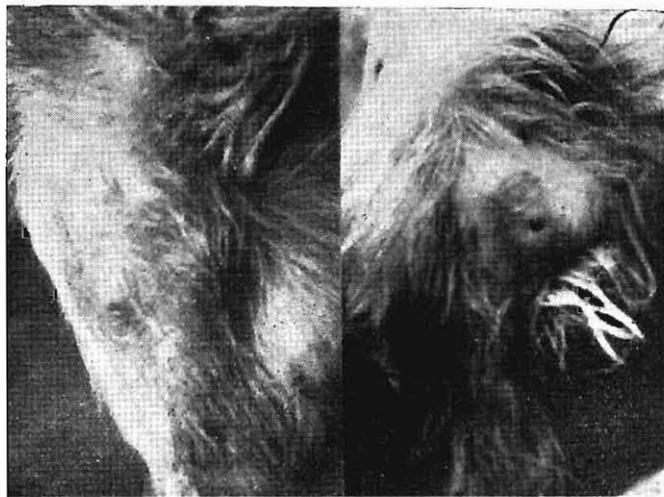


Fig. 8.—A los 15 días de infección. Nódulo de inoculación de 5 mm. con punto amarillento central y ligero edema del muslo.

Fig. 9.—A los 30 días de infección. Nódulo de inoculación de 20 mm. con ulceración central y gran edema del muslo.

Ulceración.—A los 20 días, en el 45% de los casos, el nódulo se reblandece en su centro y se abre espontáneamente, o con las maniobras palpatorias, dejando escapar pus caseoso a través de una pequeña ulceración en sacabocado, constituyéndose el chancro de inoculación. A diferencia del nódulo, la ulceración a los 30 días sólo se presenta en el 75%, quedando un 25% de nódulos que no llegan a ulcerarse. Tabla 8, Fig. 9.

Ganglio satélite.—Los ganglios inguinales superficiales, que en número de 3 o 4 constituyen la barrera ganglionar del sitio de inoculación que hemos empleado, aumentan de volumen; a la palpación son duros y ruedan bajo el dedo, habiendo por lo general un ganglio satélite que se acompaña de otros más pequeños; otras veces, constituyen una masa única que hace imposible diferenciar su tamaño aislado, teniendo en este caso por lo general todos el mismo tamaño. El efecto ganglionar a los 20 días se presenta en el 100%, y a los 30 días hay un notable aumento del mismo en el 95%. Tabla 8.

TABLA 8

APARICION DEL CHANCRE DE INOCULACION EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO

Nº de Animales	Días de Infección	Examen macroscópico in vivo						
		Nódulo cutáneo		Ulceración		Ganglio		
		Nódulo	Sin nódulo	Nódulo aumentado	Ulceración	Sin ulceración	Intarto	Mayor intarto
		%	%	%	%	%	%	%
20	20	95	5	—	45	55	100	—
20	30	96	4	65	75	25	100	95

En la tabla se aprecia que el nódulo de inoculación no siempre se ulcera y puede faltar estando presente el intarto ganglionar.

Los resultados obtenidos por nosotros no concuerdan con los expresados por PARAF¹ que señala la curación del nódulo cuando no se ulcera en el término de 8 a 10 días.

Examen macroscópico a la necropsia

Sitio de inoculación.—En los animales de control a los 60 días de infección, hay tendencia espontánea a la involución del nódulo y de la ulceración que desaparece en el 12% y 62%, respectivamente. En los animales con el mismo tiempo de infección y tratados durante 30 días, el efecto antituberculoso de la droga se manifiesta en una mayor involu-

1. Paraf J. La tuberculose du cobaye. Editorial Masson. París, 1939.

ción de estos elementos, en efecto, el nódulo desaparece en el 22% y la ulceración en el 100%. Estos valores son muy semejantes a los encontrados por SPAIN¹ en animales con 44 días de infección y 28 de tratamiento. Tabla 9.

TABLA 9

EVOLUCION DEL CHANCRE DE INOCULACION EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO, NO TRATADO Y TRATADO

Nº de animales	Días de Infección	Días de trat.	Examen macroscópico en la necropsia					
			Nódulo cutáneo		Ulceración		Ganglio	
			Con nódulo	Sin nódulo	Con ulceración	Sin ulceración	Con infarto	Sin infarto
			%	%	%	%	%	%
8	60	—	87.5	12.5	37.5	62.5	100	—
10	60	30	78	22	—	100	67	33
10	90	—	70	30	—	100	90	10
10	90	30	37.5	62.5	—	100	12.5	87.5

En la tabla se aprecia que la involución del chancre de inoculación es mayor en los animales tratados con 60 y 90 días de infección, existiendo un margen favorable en la involución del chancre en los últimos, porque en ellos se suma la tendencia a la curación espontánea con la acción antituberculosa de la droga.

Debemos remarcar que en ambos grupos cuando el nódulo persiste, disminuye de tamaño en los controles en el 37% y en los tratados en forma más visible en el 78%. Figura 10. Grupos 2 y 3.

En los animales a los 90 días de infección la involución del nódulo y de la ulceración es mayor, desapareciendo en el 30% y 100%, respectivamente y en los tratados esta involución se acelera apreciablemente desapareciendo en el 62% y 100%, respectivamente. Tabla 9.

El efecto antituberculoso de la droga se pone más en evidencia en los animales tratados con persistencia del nódulo, porque en ellos el nódulo está visiblemente reducido de volumen, limitándose en muchos animales a restos de caseum de aspecto cretáceo. Fig. 10. Grupos 3 y 5.

1. Spain D. y otros: The effect of tibione (D. H. S.) on experimental tuberculosis in guinea pigs. Am. Rev. of Tub. 1950, 62, 144.

Ganglio satélite.—En los animales con 60 y 90 días de infección, el ganglio regional sigue un curso inverso al nódulo, continúa aumentando de volumen y se encuentra presente en el 100%. En los animales tratados es diferente, el infarto ganglionar desaparece en el 33% a los 60 días y en el 87% a los 90 días. Tabla 9.

Es de notar que en la tuberculosis experimental del cobayo el efecto ganglionar y el cutáneo tienden a la involución espontánea, por eso en los animales tratados y no tratados se acusa una mayor involución de estos elementos a medida que transcurre el tiempo de infección, pero en estos últimos se suena la tendencia a la curación espontánea con la acción antituberculosa de la droga.

Generalización.—El record macroscópico de las lesiones de generalización que la tuberculosis experimental produce en los órganos más receptivos del cobayo, (bazo, pulmón, hígado), están registrados según el esquema de Feldman y pueden verse en conjunto en la figura 10.

Los animales sacrificados a los 30 días de infección (Grupo 1), nos proporcionan la evidencia de la virulencia del bacilo empleado, por la existencia de discretas siembras miliares en uno o más de los órganos receptivos; siendo mucho más frecuente estas siembras en el bazo. Es de presumir que en este período de tiempo exista una diseminación equiparable en el resto de animales infectados.

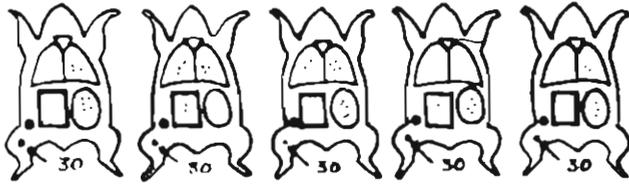
En los animales sacrificados a los 60 días de infección (Grupo 2), la generalización es más intensa como puede apreciarse por la siembra miliar más abundante que toma todos los órganos receptivos del animal y en dos de ellos hay formación de nódulos tuberculosos.

En los animales tratados 30 días, al mes de ser inoculados y sacrificados a los 60 días de infección (Grupo 3), la acción antituberculosa de la droga produce un marcado contraste con el grupo 2 y se caracteriza por la notable escasez de lesiones de generalización; en efecto, sólo 3 animales presentan en el bazo muy escasos nódulos miliares y en 2 de ellos, con las mismas características, discreta siembra en el pulmón. En un sólo animal hubo aumento de los ganglios traqueo-bronquiales.

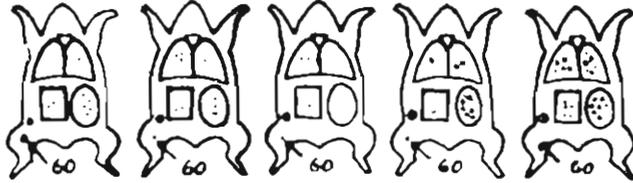
En los animales sacrificados a los 90 días de infección (Grupo 4), la generalización es masiva y presentan lesiones caseosas groseramente visibles. En los órganos receptivo las lesiones confluyen y se presentan en forma de gruesos nódulos caseosos especialmente en el bazo. Figura 11.

En los animales tratados a los 60 días de ser inoculados y sacrificados a los 90 días de infección (Grupo 5), sucede todo lo contrario, el efecto antituberculoso de la droga es sorprendentemente eficaz; la

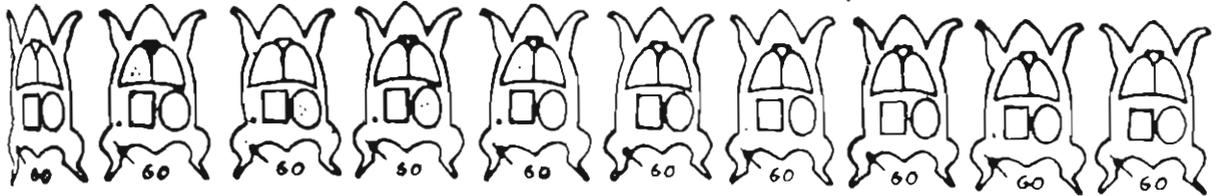
GRUPO 1- No Tratados (Controles)



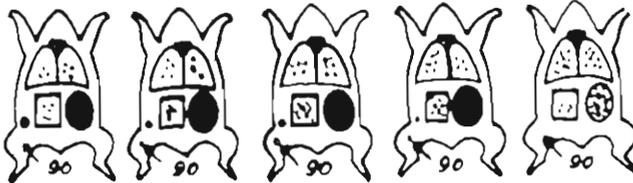
GRUPO 2- No Tratados (Controles)



GRUPO 3- Tratados (D.H.E. 6 Mg.)



GRUPO 4- No Tratados (Controles)



GRUPO 5- Tratados (D.H.E. 6 Mg.)

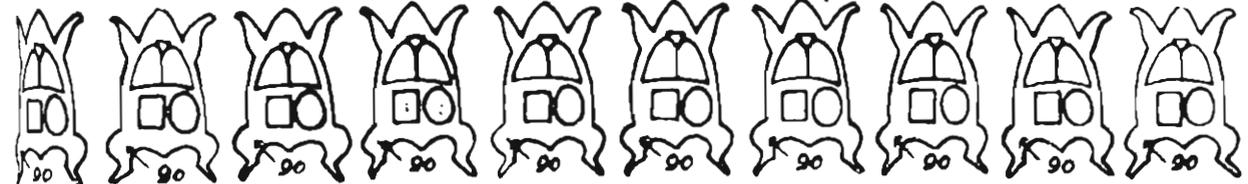


Fig. 10.—Representación esquemática de las lesiones macroscópicas en la tuberculosis experimental del cobayo.

- Grupo 1. A los 30 días de infección. Discreta siembra miliar en uno o dos órganos receptivos.
- Grupo 2. A los 60 días de infección. Siembra miliar extensa que toma casi todos los órganos receptivos del animal.
- Grupo 3. A los 60 días de infección y 30 de tratamiento. Lesiones miliares muy discretas en tres animales que afectan por lo general un solo órgano.
- Grupo 4. A los 90 días de infección. El bazo se toma masivamente; en los otros órganos, siembra miliar y nodulaciones tuberculosas. Los ganglios traqueo-bronquiales se presentan aumentados de volumen y caseosos.
- Grupo 5. A los 90 días de infección y 30 de tratamiento. Discreta siembra miliar en el bazo y pulmón de dos animales.

enfermedad queda localizada al sitio de inoculación y ganglio satélite en plena involución. En la mayor parte de los animales la enfermedad estuvo ausente o difícilmente revelable; sólo pudo encontrarse una discretísima siembra miliar en el bazo de dos animales y en el pulmón de un tercero.

Es de hacer notar un hecho de interés particular y es que a los 90 días de infección cuando el nódulo de inoculación y el ganglio regional tienden a la involución, los ganglios hilio-tráqueo-bronquiales se encuentran notablemente aumentados de volumen, formando una masa, con extensas zonas caseosas que envuelven la tráquea y los bronquios. Este masivo compromiso ganglionar concuerda con la aparición de las groseras lesiones nodulares y miliáres que existen en ambos campos pulmonares. Figura 10. Grupo 4.

Se presenta el hecho sugestivo, de que en plena fase de generalización, mucho tiempo después de la aparición de la alergia, una lesión parenquimal tiene intensa repercusión ganglionar, como si se tratara de una lesión primaria, de una forma de tuberculosis tipo BORREL¹ descrita por este autor como primo infección del adulto, que se presentó en las tropas senegalesas vírgenes de infección y que él proclamó semejante a la tuberculosis del cobayo, pero en este caso no se observa la estricta dependencia que hay entre el polo parenquimal y ganglionar en el complejo primario.

En nuestra experiencia, los ganglios como cualquier otro órgano receptivo se caseifican masivamente en plena fase hiperérgica con baja inmunitaria como pueden caseificarse en igual forma al final del período terciario, cuando hay disminución o desaparición de la alergia y baja de la inmunidad, con desaparición de la reacción histógena conjuntiva.

Consignamos el record típico de la evolución de la infección de un animal no tratado y de un animal tratado para que pueda apreciarse la significativa diferencia que existe en ambos. Records 1 y 2.

RECORD 1

Cuy N° 11. Grupo 4. No tratado.

Examen del 10 de Febrero de 1951.

Nódulo. Nódulo de 1 cm. ulcerado; deja escapar pus cremoso amarillento.

Muslo. Edema apreciable.

1. Borrel A.: Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires. Ann. Inst. Pasteur, 1920, 34, 105.

Ganglios. Ganglios inguinales superficiales aumentados de volumen, del tamaño de una lenteja.

Examen 20 de Febrero de 1951

Nódulo. Nódulo de 1 cm. con pequeña escara central costrosa.

Muslo. El edema es mayor.

Ganglio. Ganglio inguinal superficial sigue aumentando de volumen.

Examen 20 de Marzo de 1951.

Nódulo. El nódulo es más pequeño con costra puntiforme central.

Muslo. El edema es menos intenso.

Ganglio. Ganglio inguinal superficial del tamaño de un garbanzo.

Autopsia: Abril 20. 1951.

Examen macroscópico

Piel. En el sitio de la inoculación normal.

Muslo. No hay edema.

Sitio de inoculación. Restos de caseum depositados en la masa muscular.

Ganglios inguinales superficiales. Grandes; el satélite tiene el tamaño de una pepa de aceituna y al corte deja escapar materia caseosa.

Ganglio inguinal profundo. Caseificado.

Líquido peritoneal. En pequeña cantidad.

Bazo. Con manifiesto aumento de volumen, de superficie irregular, con nódulos amarillentos subcapsulares. Al corte hay tumefacción de la pulpa roja y atrofia de los folículos linfoides. Nódulos de apariencia caseosa. Peso 12 gr. Figura 11.

Hígado. Con nódulos miliares y aumento de volumen. Pesa 53 gr.

Pulmones. Numerosos nódulos caseosos de distribución irregular.

Ganglios hiliares y paratraqueales. Considerablemente aumentados de volumen, formando una masa que envuelve bronquios y tráquea; al corte se aprecia hipertrofia del tejido linfóideo y zonas de caseosis central.

Examen microscópico

Punto de inoculación. Se encuentran masas necróticas rodeadas de tejido en proceso de organización conjuntiva. Hay ramas arteriales con la luz ocluida por proliferación de la íntima.

Ganglio regional. Se encuentran focos de caseum, rodeados de células epitelioides y fibroblastos; la cápsula está engrosada por depósito de fibras colágenas.

Bazo. La estructura del órgano está considerablemente deformada; hay hipertrofia de la pulpa y gran número de folículos tuberculosos con extensas áreas caseosas. En algunos puntos se distinguen pequeñas masas fuertemente basófilas que han precipitado en el intersticio y zonas caseosas.

Hígado. Hay folículos tuberculosos en los espacios porta, con extensas áreas caseosas y degeneración grasa.

Pulmones. Hay áreas extensas de infiltración epitelioidea difusa sin tendencia a la localización, con zonas de caseum no bien circunscritas.

Ganglios traqueo-bronquiales. La estructura ganglionar ha sido totalmente reemplazada por grandes playas de células epitelioideas con área central de caseum. La cápsula del ganglio está engrosada por proliferación conjuntiva. Figura 15.

RECORD 2

Cuy N° 7. Grupo 3. Tratado.

Examen 10 de Febrero de 1951.

Nódulo de inoculación. De 8 mm., ulcerado; deja escapar pus amarillento a la presión.

Muslo. Edema moderado.

Ganglios. Ganglios inguinales superficiales ligeramente aumentados de volumen.

Examen 20 de Febrero de 1951

Nódulo. El nódulo de inoculación presenta ulceración que deja fluir espontáneamente caseum, ligeramente amarillento.

Muslo. Aumenta el edema del muslo.

Ganglios. Ganglios inguinales superficiales del tamaño de una arveja.

Autopsia: Marzo 21, 1951.

Examen macroscópico

Piel. La piel en el sitio de inoculación es de aspecto normal.

Sitio de inoculación. No se aprecia ninguna lesión en el tejido subcutáneo ni en las masas musculares situadas por debajo del punto de inoculación.

Muslo. No hay edema.

Ganglios. Inguinales superficiales ligeramente aumentados de volumen. Ganglio inguinal profundo de tamaño casi normal, pero al corte deja escapar una gota de caseum. Ganglios ilíacos normales. No hay líquido en la cavidad peritoneal.

Bazo. Normal. Pesa 2 gr. Figura 11.

Hígado. Hígado normal. Pesa 29 gr.

Pulmones. Zonas congestivas (artificial). Ganglios traqueobronquiales de aspecto normal.

Examen microscópico

Sitio de inoculación. Tejido de granulación en avanzado proceso de organización conjuntiva.

Ganglio regional. Hay dos focos caseosos rodeados de una gruesa cápsula epitelioidea en organización fibroblástica, la parte más periférica es francamente fibroblástica.

Bazo. No se encuentran folículos tuberculosos ni caseum. En algunas áreas se aprecian células epitelioideas sin disposición folicular en proceso de organización conjuntiva sin caseum, linfocitos, ni células de Langhans; de modo que no puede hablarse de "folículos tuberculosos" en el sentido clásico, pero evidentemente corresponden a este tipo de lesión, que está sufriendo un proceso de involución y organización fibrosa.

Hígado. No hay lesiones.

Pulmones. Foliculo tuberculoso bien localizado sin halo linfocitario periférico.

Ganglios traqueo-bronquiales. Sin lesiones.

Nota.—Este cobayo anérgico dió resultado negativo al test de inoculación animal.

Tabla 12.

Índice de tuberculosis. Se obtiene mediante el examen macroscópico de los órganos receptivos del animal de experiencia, asignándoles un valor de 0 a 4 de acuerdo con la extensión de las lesiones. El valor máximo es de 16; porque hemos considerado la receptividad de cuatro órganos considerados como tipos. El significativo contraste que existe en este índice, entre los animales tratados y no tratados, evidencia la sorprendente acción antituberculosa del antibiótico. Es interesante observar que el índice promedio de tuberculosis en los animales tratados con 90 días de infección, es menor que en los animales tratados con 60 días de infección, se explica este hecho porque a los 90 días, se suma a la acción de la droga la involución espontánea del ganglio satélite; en efecto, lo que eleva el índice de tuberculosis total en los animales con 60 días de infección y tratados, es precisamente el índice de tuberculosis parcial ganglionar. Tabla 10.

TABLA 10

INDICE DE TUBERCULOSIS EN LA INFECCION EXPERIMENTAL DEL COBAYO
NO TRATADO Y TRATADO

Nº de cobayos	Días de infección	Días de tratamiento	Índice promedio de Tbc. *					
			Ganglio	Bazo	Hígado	Pulmón	Total	
No tratados	5	60	0	2.6	2	1.4	2	8
Tratados	10	60	30	1.11	0.33	0.0	0.33	1.77
No tratados	5	90	0	3.6	3	1.8	2.8	11
Tratados	10	90	30	0.50	0.12	0.0	0.0	0.62

En la tabla se aprecia que el índice de tuberculosis es mayor en los animales no tratados.

* A cada órgano (ganglio, bazo, hígado, pulmón) se le asigna un valor de 0 a 4 de acuerdo con la intensidad y extensión de las lesiones. El valor máximo total de cada animal es de 16 y el índice de tuberculosis es el valor promedio total de cada lote.

El índice de tuberculosis en los animales tratados y no tratados encontrado por nosotros es menor que el encontrado por STEENKEN¹.

Llama la atención en la tuberculosis experimental, que a pesar de la receptividad del animal hay una marcada diferencia en el compromiso de los diferentes órganos, así en nuestros animales de experiencia, las lesiones tuberculosas son más abundantes en el bazo, siguiéndole en orden de frecuencia el pulmón; en el hígado las lesiones son escasas y en el riñón no se encontró evidencia macroscópica de lesiones tuberculosas.

El hecho de que en el mismo animal los bacilos pueden desarrollar bien en un órgano y pobremente en otro, nos hace pensar en la existencia de factores locales específicos que dificultan su libre multiplicación. Este fenómeno guarda relación y puede explicar en parte la resistencia natural, racial y de especie, pero no se conoce el mecanismo íntimo de la resistencia natural de algunos órganos para restringir el desarrollo del bacilo.

El mayor compromiso tuberculoso de un órgano, parece no guardar relación con la situación que ocupa con respecto al lugar de inoculación, ni con su capacidad para retener los cuerpos extraños (bacilos) inyectados. CORPER² ha demostrado que una diseminación hemática puede dar al comienzo mayor número de localizaciones en un órgano y a pesar de esto, después de un tiempo, presentar menor número de lesiones. Este mismo autor cree que los fagocitos mononucleares encargados de la destrucción del bacilo, tienen distinto poder fagocitario en los diferentes órganos; habría que suponer que las células epitelioides de la lesión tuberculosa en un órgano derivan de los fagocitos mononucleares de ese órgano, pero no hay evidencia de que esto suceda así³.

Parece evidente que el fagocito mononucleado representa un tipo único de célula repartido en todo el organismo y con igual capacidad defensiva, pero si encuentra condiciones diferentes en los diferentes líquidos tisulares, su capacidad metabólica puede ser afectada, e inhibir por esta razón en grado diferente la multiplicación del bacilo; como sucede en la experiencia de RICH y FOLLIS⁴ que detienen la multiplicación progresiva del bacilo en los fagocitos mononucleados del hígado del cobayo disminuyendo la tensión del oxígeno.

1. Steenken W. and Wolinsky E.: Viomycin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 1951, 63, 30.
2. Corper H., Lurie M.: The cellular factor in the susceptibility of the various organs to tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 1927, 15, 237.
3. Rich A.: *Patogenia de la tuberculosis*. Editorial Alfa. Buenos Aires, 1946.
4. Rich A., Follis H.: The effect of low oxygen tension upon the development of experimental tuberculosis. *Bull. Johns. Hopkins. Hops.*, 1942, 71, 345.

En el organismo susceptible, el bacilo encuentra condiciones para su multiplicación en el interior de los fagocitarios mononucleares, pero en ciertos órganos el ambiente tisular influye retardando esta multiplicación, igual fenómeno sucedería en la resistencia natural de ciertas especies, la proliferación del bacilo estaría inhibida por las condiciones desfavorables que encuentran en los fagocitos; al respecto son de gran interés las experiencias de SMITH con bacilo virulento humano en el conejo y FELDMAN¹ con bacilo virulento aviario en el perro, la resistencia natural que ofrecen estos animales al tipo del bacilo infectante, se traduce por la formación del llamado tubérculo duro, pequeño, de contornos nítidos, formado por células epitelioides ordenadas en forma compacta, a menudo rodeadas de pequeños linfocitos, con una o dos células de Langhans y con escasos bacilos, algunos arrosariados, lo que denota la capacidad de los fagocitos mononucleares para destruirlos y que la especie animal que es resistente a un tipo de bacilo virulento para otra especie, lo degradan, dejando limitada su virulencia a la producción de tubérculos duros; igualmente SMITHBURN² ha podido disociar en el tipo de bacilo humano, variando el Ph (6.0 a 7.2) del medio de cultivo, 4 tipos de virulencia diferente; el tipo disociado menos virulento, sólo llega a producir en los organismos respectivos, tubérculos duros, en lugar del tubérculo blando de bordes indefinidos con gran necrosis, que caracteriza las lesiones de invasión.

SABIN³ sugiere que la resistencia natural se hace efectiva en el huésped a través de una acción sobre el bacilo, expresada por una degradación de su virulencia y que en la infección experimental del animal receptivo, se puede producir a voluntad el tipo de tuberculosis que presenta el animal con resistencia natural.

La escuela Norteamericana a la luz de las experiencias que hemos reseñado y de otras que sería largo enumerar, da gran importancia en la tuberculosis humana al factor racial, pero creemos que hay otros factores que condicionan la aparente susceptibilidad de algunas razas. La tuberculosis masiva ganglionar que se presentó en las tropas senegalesas que pelearon en Francia y en las tropas que pelearon en el Chaco, no se debe sólo al factor racial, sino también a factores ambientales, económicos, sociales, de privaciones, cansancio, masividad

1. Feldman W. H.: The pathological changes following experimental exposure of dogs to mycobacterium tuberculosis of avian origin. *Am. J. Path.*, 1931, 7, 147.
2. Smithburn, K. C.: The colony morphology of tubercle bacilli. V. influence of the ph of the culture medium on colony form. *J. Exp. Med.*, 1936, 63, 95.
3. Sabin F. R.: The pathology of tuberculosis. *Tuberculosis and leprosy. The Am. Ass. for the Adv. of Sc.*, 1938, 1, 34.

del contagio etc. El concepto de que la tuberculosis es una enfermedad de carácter social se mantiene en todo su valor.

Peso de los órganos. Otro procedimiento empleado por nosotros y que permite valorizar el efecto antituberculoso de la droga, consiste en tomar el peso de los órganos receptivos. Hemos escogido el hígado y el bazo, y encontramos que en la tuberculosis experimental del cobayo no tratado, el hígado aumenta de peso sin llegar a duplicarlo, y el bazo alcanza y sobrepasa tres veces su peso inicial. Existe un amplio margen favorable del peso de estos órganos en los cobayos no tratados a los 90 días de infección. Tabla 11.

En uno de los cobayos (Nº 11) a los 90 días de infección, el bazo alcanzó el sorprendente peso de 12 grs. o sea 6 veces su peso inicial. Figura 11.

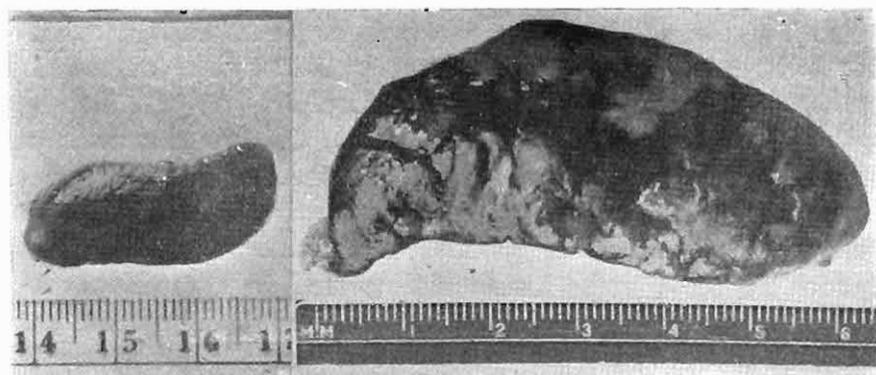


Fig. 11.—Fotografía de tamaño natural.

Izquierda: Bazo de aspecto y peso normal en un animal tratado.

Derecha: Bazo con numerosos nódulos tuberculosos y notablemente aumentado de volumen en un animal no tratado.

En los animales tratados el peso del hígado y del bazo son normales, de acuerdo con las tablas de PARAF¹, que establecen la relación entre el peso total y el peso parcial de los diferentes órganos del animal.

Infección residual en los animales tratados. La infección residual fué determinada en el grupo de los animales tratados con 60 días de infección mediante el cultivo y el test de inoculación animal. Los culti-

1. Paraf.: La tuberculose du cobeye. Editorial Masson. Paris, 1939.

vos que se realizaron, todos fueron negativos, siendo estos resultados marcadamente diferentes a los obtenidos en el test de inoculación animal. Este procedimiento reveló que el antibiótico, en la forma usada de 6 mgrs., en una vez, diariamente, durante 30 días, no elimina en un alto porcentaje todos los bacilos del bazo de los animales tratados. Tabla 11.

TABLA 11

RELACION ENTRE EL PESO TOTAL Y PARCIAL DEL HIGADO Y DEL BAZO EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO TRATADO Y NO TRATADO

Nº de cobayos	Días de infección	Días de tratamiento	Peso*		
			Total	Hígado	Bazo
5	60	0	630	34	5.2
10	60	30	702	29	2
5	90	0	725	44	7.25
10	90	30	740	30	2.3

Se observa un incremento apreciable del peso en el hígado y especialmente en el bazo en los animales no tratados. Existe un margen favorable en el peso de los órganos en los cobayos no tratados con 90 días de infección.

* El peso del animal se tomó antes de ser sacrificado.

El examen histopatológico realizado en la otra mitad del bazo permitió comparar la lesión microscópica con el resultado obtenido en el test de inoculación animal y ver la relación que existe entre el tipo de reacción histógena y la virulencia del germen. De esta manera hemos comprobado que la ausencia de lesiones revelables al examen microscópico (cobayos 1 - 5 - 8), no significa ausencia de bacilos virulentos en el bazo de estos animales. En un solo caso (cobayo 10), el test de inoculación animal dió resultado negativo en ausencia de lesiones microscópicas. Tabla 12.

Los resultados obtenidos por nosotros, guardan cierta relación con los obtenidos por FELDMAN¹.

1. Feldman W. and Hinshaw C.: Streptomycin in experimental tuberculosis. Am. Rev. of tuberculosis, 1945, 52, 269.

TABLA 12

RELACION ENTRE EL EXAMEN HISTOPATOLOGICO Y EL TEST DE INFECCION RESIDUAL
EN UN GRUPO DE ANIMALES TRATADOS

Cobayos tratados	Examen histopatológico del bazo	Emulsión de bazo *	
		Cultivo	Patogenicidad en el cobayo sano
1	No hay lesión.	Negativo	Positiva
2	Células epitelioides en organización conjuntiva.	Negativo	Positiva
3	Células epitelioides sin disposición folicular.	Negativo	Positiva
5	No hay lesión.	—	Positiva
6	Escasas células epitelioides.	—	Positiva
7	Células epitelioides sin disposición folicular.	—	Negativa
8	No hay lesión.	Negativo	Positiva
9	Células epitelioides sin disposición folicular.	Negativo	Positiva
10	No hay lesión.	—	Negativa

Se observa que de 4 animales sin reacción histógena, 3 dieron resultado positiva al test de inoculación animal.

* La mitad de cada bazo fué incluida en formol al 10% para examen histopatológico, la otra mitad emulsionada en suero fisiológico se empleó para cultivo e inoculación.

Investigaciones bacteriológicas. Al realizar la autopsia, se investigó en todos los animales la existencia al examen directo de bacilo de Koch en el nódulo de inoculación, ganglio regional y órganos receptivos.

En los animales a los 30 días de infección, se comprobó la existencia de bacilo de Koch en el nódulo y ganglio satélite en el 100% de los casos, como sucede al inicio de la caseificación¹, el porcentaje de positividad en los órganos receptivos fué mucho menor. En los animales con 60 y 90 días de infección, este porcentaje llega al 85 y 60%, respectivamente, siendo la positividad en los órganos receptivos mucho menor. En los animales tratados, con persistencia en menor proporción del nódulo de inoculación y del ganglio regional, se comprobó la existencia de bacilos

1. Canetti G.: El bacilo de Koch de la lesión tuberculosa del pulmón. Editorial Argos, 1948. Buenos Aires.

al examen directo en el 38% de los casos. En ninguno se pudo encontrar bacilos en los órganos receptivos.

¿A qué se debe esta disminución de bacilos en el caseum? Tal vez al desarrollo en el caseum de sustancias de acción bactericida¹, o a la falta de oxígeno en el mismo².

Nos parece y ésto lo consignamos como un dato, sin atrevernos a dar ninguna interpretación, por no estar capacitados para ello, que los bacilos que se encontraron en el caseum del nódulo y ganglio regional son más grandes, arrosariados y de coloración más oscura* que los bacilos encontrados en los órganos receptivos.

Reacción celular in situ de la droga. Del cuidadoso estudio macroscópico realizado en el espacio axilar donde diariamente se practicaba la inyección del antibiótico, se deduce que no hay alteraciones apreciables, en sólo dos casos hubo discreta equimosis en el celular subcutáneo.

Examen Histopatológico

El examen microscópico realizado por el Dr. CAMPOS³ confirma las observaciones hechas en el examen macroscópico y revela el impresionante efecto del antibiótico.

En los cobayos con 30 días de infección, no se encontró en el chancro de inoculación ni en las lesiones de generalización, la organización conjuntiva del granuloma y las zonas caseosas de extensión variable son mayores en el sitio de inoculación y ganglio satélite. Fig. 12. a, b; que en los órganos receptivos, hígado y bazo. Fig. 12. c. d.

A los 60 días de infección, las lesiones de generalización en los animales tratados son mucho menos frecuentes y cuando ocasionalmente se les encuentra, adoptan características anatómicas diferentes, que en lo esencial consisten en lesiones localizadas, bien definidas, constituidas por células epitelioides en proceso de organización conjuntiva, muchas de ellas sin caseum ni células de Langhans, lo que evidencia que las lesiones están sufriendo un proceso de involución y

1. Webb G. y otros: The survival and virulence of tubercle bacilli in excised animal lymphnodes. Am. Rev. of Tub., 1921. 5, 388.
2. Loebel y otros: The influence of foodstuffs upon the respiratory metabolism and growth of human tubercle bacilli. Jour. Bact. 1933. 26, 139.
3. Campos Rey de Castro J.: Médico Anatómo Patológico del Hosp. Sanatorio N° 1. Lima-Perú.

* Se empleó la coloración de Ziehl modificada por Arena.

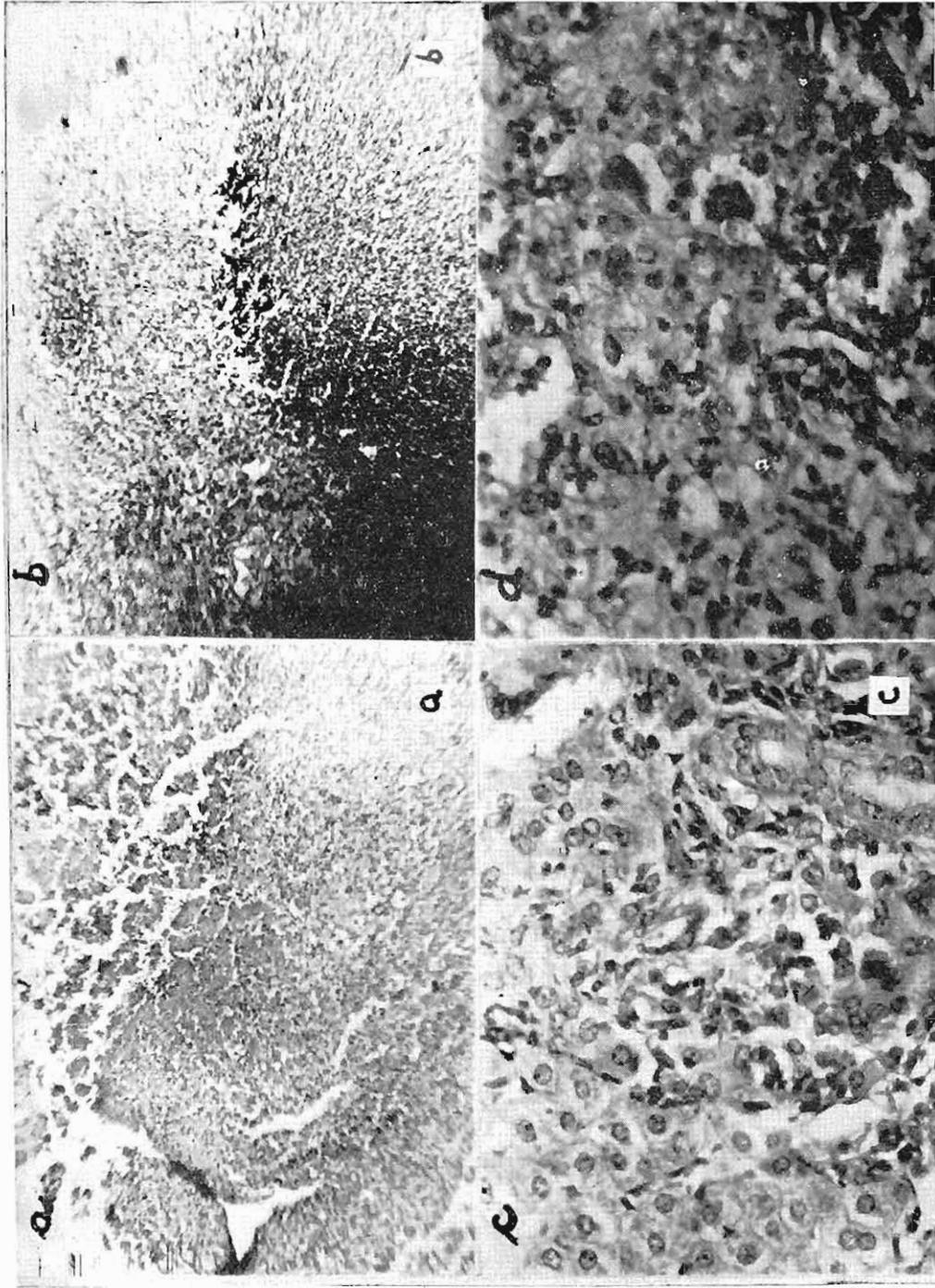


FIG. 12

Examen histopatológico en el cobayo a los 30 días de infección

- a) Lugar de inoculación (absceso ulcerado). Masas de caseum en proceso de eliminación.
- b) Ganglio linfático satélite al foco de inoculación: Necrosis caseosa del tejido linfóide.
- c) Hígado: Agrupación de células epiteliales en un espacio porta.
- d) Bazo: Foco de necrosis y proliferación histiocitaria en la pulpa roja.

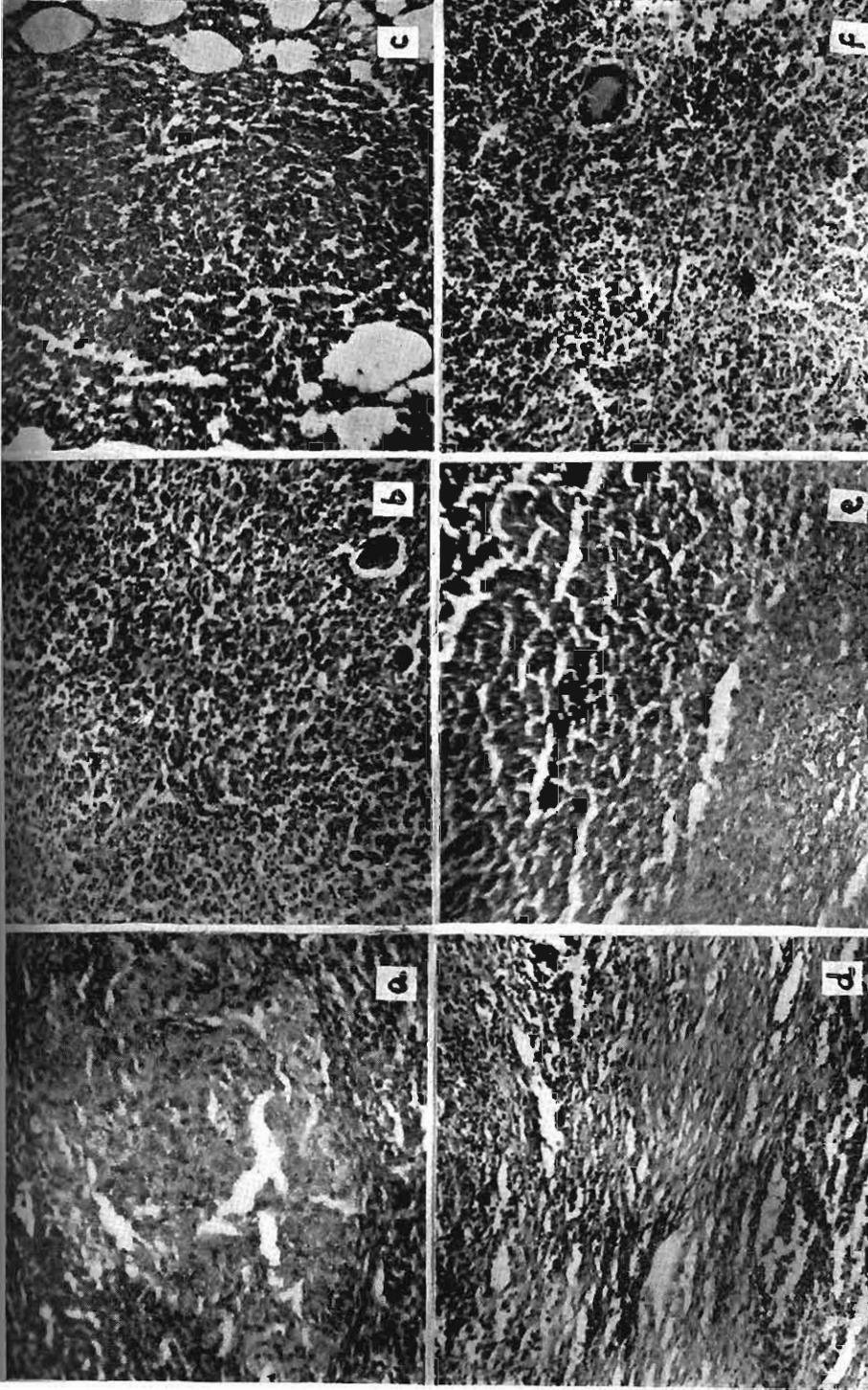


FIG. 13

Examen histopatológico a los 60 días de infección en el cobayo tratado y no tratado.

- a) Bazo de un cobayo tratado: Pequeño nódulo localizado de células epitelioides.
- b) Bazo de un cobayo no tratado: Infiltración epitelioide difusa en capas extensas con formación de células gigantes.
- c) Pulmón de un cobayo no tratado: Foco de infiltración linfo-histiocitaria que en la parte central comienza a sufrir necrosis.
- d) Lugar de inoculación de un cobayo tratado: Pequeña cantidad de caseum rodeada por tejido de granulación y cápsula fibrosa.
- e) Lugar de inoculación de un cobayo no tratado: Se observa una masa de tejidos necróticos, rodeados por un halo de tejido conjuntivo en proceso de organización.
- f) Ganglio bronco-pulmonar de un cobayo no tratado: Infiltración por células epitelioides y gigantes de Langhans, sin dispo-

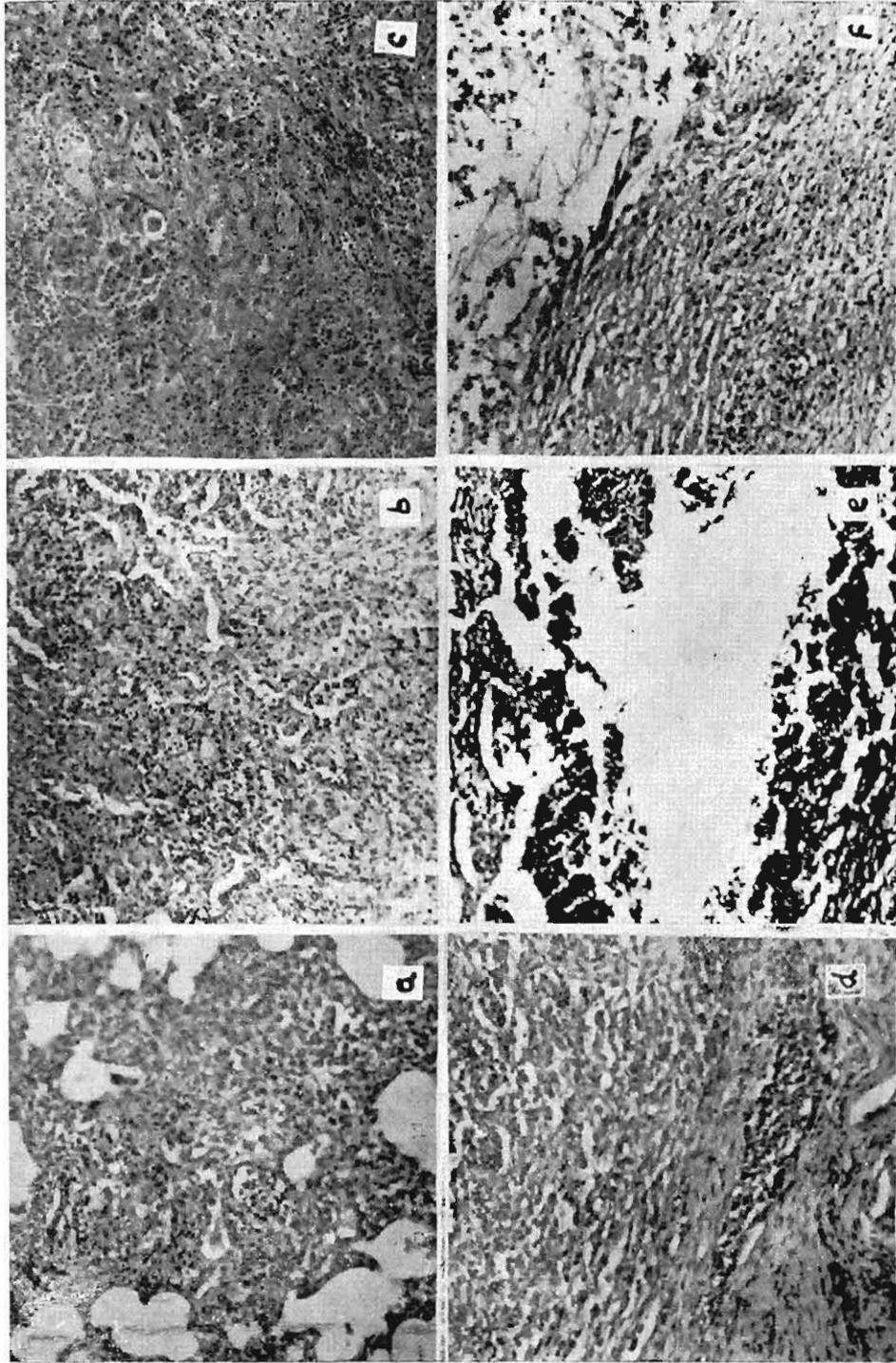


FIG. 14

Examen histopatológico a los 90 días de infección en el cobayo tratado y no tratado.

- a) Pulmón de un cobayo tratado: Folículo tuberculoso, desprovisto de halo linfocitario periférico.
- b) Pulmón de un cobayo no tratado: Extensa área de infiltración epiteliocida y linfocítica difusa, sin tendencia a localizarse.
- c) Bazo de un cobayo no tratado: Estructura del órgano considerablemente deformada; hay hiperplasia reticular de la pulpa roja, e infiltración epiteliocida difusa.
- d) Lugar de inoculación de un cobayo tratado: Tejido de granuloma en avanzado proceso de organización conjuntiva. Pequeño foco caseoso rodeado por gruesa cápsula conjuntiva.
- e) Ganglio satélite de un cobayo no tratado: Foco de tejidos necróticos rodeados por grueso halo conjuntivo.
- f) Lugar de inoculación de un cobayo no tratado: Foco de tejidos necróticos rodeados por grueso halo conjuntivo.

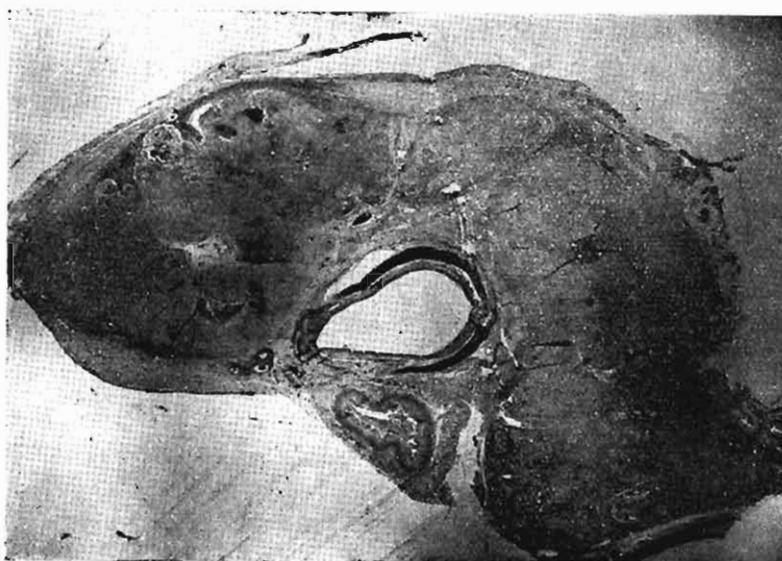


FIG. 15

Fotografía a pequeño aumento

Se aprecia considerable hiperplasia de los ganglios paratraqueales, con focos de necrosis y fusión en una sola masa, que envuelve a manera de manguito la traquea y el esófago.

organización fibrosa; mientras que en los animales no tratados, las lesiones de diseminación son extensas, difusas, sin delimitación precisa y están constituidas por extensas playas caseosas sin reacción conjuntiva periférica. Fig. 13. a, b, c.

En el sitio de inoculación de los animales tratados, cuando existe caseum es en pequeña cantidad, de aspecto generalmente cretáceo, rodeado de tejido de granulación y cápsula fibrosa, mientras que en los no tratados, la masa necrótica es más abundante y está rodeada de un halo de tejido conjuntivo en proceso de organización, que acredita su tendencia a la involución espontánea. Fig. 13. d, e.

A los 90 días de infección en los animales tratados, se observa lo que ya hemos señalado anteriormente en los animales tratados con 60 días de infección, que las lesiones de generalización cuando existen son discretas, con predominio de células epitelioides por lo general sin disposición folicular, con tendencia a localizarse y con escaso halo inflamatorio; mientras que en los animales no tratados, las lesiones

de generalización difusas, con grandes zonas caseosas sin reacción conjuntiva periférica, son mucho mayores que en los animales en igual condición con 60 días de infección. Fig. 14. a, b, c.

En el sitio de inoculación en ambos grupos se observa que la zona necrótica está rodeada de una capa conjuntiva cualitativamente idéntica, pero de mayor grosor en los tratados. Una vez más se pone de manifiesto la involución espontánea de la lesión primaria en los animales no tratados. Fig. 14. d, f.

En estos animales los ganglios hilo-traqueo-bronquiales se toman masivamente, constituyendo una voluminosa masa caseosa que envuelve la tráquea y los bronquios. (Fig. 15).

Los resultados que hemos obtenido en el examen histopatológico coinciden con los encontrados por FELDMAN¹, KARLSON², y otros investigadores en la tuberculosis experimental y por SILVERTHORNE³, MAHON⁴ y otros en la forma miliar y exudativa aguda en la tuberculosis humana.

EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO, EL NODULO DE INOCULACION Y LA ULCERACION, PUEDEN FALTAR EN PRESENCIA DEL INFARTO GANGLIONAR. LA INVOLUCION DE ESTOS ELEMENTOS ES MAS PRECOZ Y ACENTUADA EN LOS ANIMALES TRATADOS.

EN EL ANIMAL RECEPTIVO, LOS ORGANOS PRESENTAN DISTINTA RESISTENCIA AL DESARROLLO DE LAS LESIONES TUBERCULOSAS.

EL INDICE DE TUBERCULOSIS Y EL PESO DE LOS ORGANOS RECEPTIVOS, ESPECIALMENTE DEL BAZO, ES MUCHO MAYOR EN LOS ANIMALES NO TRATADOS.

SE HA PUESTO EN EVIDENCIA LA PRESENCIA DE BACILOS VIRULENTOS EN EL BAZO SIN LESIONES MICROSCOPICAS.

A LOS 90 DIAS DE INFECCION, LAS GROSERAS LESIONES DEL PARENQUIMA PULMONAR SE ACOMPAÑAN DE INTENSA REPERCUSION CASEOSA EN LOS GANGLIOS HILIO-TRAQUEO-BRONQUIALES COMO SI SE TRATARA DE UNA LESION PRIMARIA.

EL SORPRENDENTE EFECTO ANTITUBERCULOSO DEL ANTIBIOTICO SE PONE DE MANIFIESTO EN EL SITIO DE INOCULACION Y GANGLIO SATELITE POR LA ORGANIZACION CONJUNTIVA, CON PERIFERIA FRANCAMENTE FIBROBLASTICA Y EN LOS DIFERENTES ORGANOS DEL ANIMAL, POR LA AUSENCIA DE LESIONES CASEOSAS EXTENSAS Y POR LA PRESENCIA DE CELULAS EPITELIOIDES SIN DISPOSICION FOLICULAR O EN ORGANIZACION CONJUNTIVA.

1. Feldman W. y otros. Estreptomycin in experimental tuberculosis. 1945. 52, 263.
2. Karlson A. y otros. The effect of dihydrostreptomycin (D. H. S. - P. A. S.) on experimental tuberculosis in guinea pigs. Am. Rev. of Tub. 1950. 62, 149.
3. Silverthorne C. and Silverman G. The effect of streptomycin on the morphology of the tuberculous lesion. Am. Rev. of Tub. 1950. 61, 525.
4. Mahon H. Pathology of pulmonary tuberculosis. Am. Rev. of Tub. 1950. 61, 543.

PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS

El diagnóstico de la tuberculosis hepática en clínica, rara vez se hace con certeza, a pesar de que en la autopsia se le encuentra con frecuencia variable, pero siempre alta ^{1 2 3}. La forma miliar es la que con más frecuencia compromete al hígado y ésta es la forma precisamente que se encuentra en la tuberculosis experimental del cobayo.

La biopsia por punción aspiradora empleada en clínica por numerosos autores, JAMBON⁴, CRADOCK⁵, MARVIS⁶, ha sido empleada en la tuberculosis experimental del cobayo por FELDMAN⁷ mediante la laparotomía, pero este procedimiento sólo da idea de la lesión anatómica, pero no del estado funcional del órgano.

El estado funcional del sistema hepato-biliar, por las múltiples funciones que realiza, debe ser investigado por una batería de pruebas; nuestro compatriota ANGULO BARD⁸ recomienda una que explora varias funciones hepáticas y es de fácil realización. Nosotros en nuestros animales de experimentación, sólo hemos estudiado en parte la función proteica y la función pigmentaria. No hemos podido estudiar como era nuestro deseo la función colesterínica que según MARVIS⁶ y BOCANEGRA⁹ es importante, porque los valores subnormales de colesterol son los que guardan más estrecho paralelismo que cualquier otra prueba, con el curso evolutivo de la enfermedad.

1. Saphir, O. Changes in the liver and in the pancreas in chronic pulmonary tuberculosis. *Arch. Path.* 1929. 7, 1026.
2. Ullón J. T. The liver in tuberculosis. *Am. J. M. Sc.* 1909. 137. 694.
3. Torrey R. G. The occurrence of miliary tuberculosis of the liver in the course of pulmonary tuberculosis. *Am. J. M. Sc.*, 1916. 151, 549.
4. Jambon M. y otros. La ponction biopsie du foie dans les tuberculoses miliaires. *Pres. Med.* 1949. 57, 854.
5. Graddock O. G. y otros. Punch liver biopsy in the diagnosis of miliary tuberculosis. *New England J. Med.* 1949. 241, 527.
6. Marvis S. y otros. A clinical functional and needle biopsy study of the liver in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.* 1951. 63, 202.
7. Feldman W. y otros. Streptomycin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.* 1945. 52, 269.
8. Angulo Bard J. Una sencilla serie de análisis en sangre para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades hepáticas biliares. Tesis Fac. Med. Lima-Perú. 1946.
9. Bocanegra M. Alteraciones hepáticas en la tuberculosis pulmonar. Tesis. Fac. Med. Lima-Perú, 1949.

Proteinamia. Es de gran importancia el estudio fraccionado de las albúminas y globulinas, pues las primeras son elaboradas por el hígado, a partir de las gama globulinas elaboradas por el S.R.E. y por el sistema ganglionar linfático. Cuando se lesiona la célula hepática, hay baja de albúminas y elevación de gama globulinas; en consecuencia, para conocer el estado funcional de la célula hepática, debe investigarse la tasa de albúmina y no la cantidad total de proteínas. Es un hecho observado por casi todos los que han estudiado este aspecto de la función hepática —MARVIS¹, SWEANY², SEIBERT³, FONSECA⁴— que en la tuberculosis clínica evolutiva hay baja de albúminas con elevación de globulinas; en cuanto a la tasa total de proteínas unos la encuentran aumentada, otros disminuía, y otros normal.

Pruebas de floculación. En 1938, Hanger ideó la reacción de cefalina colesterol como prueba funcional hepática; en 1940 Gray ideó con el mismo fin la reacción del oro coloidal, simplificada en 1944 por Maclagan. La positividad de la reacción, la explican numerosos autores, como el resultado de la elevación de las gamas globulinas. GRAY⁵ agregando gama-globulina al suero normal, obtiene la prueba de floculación positiva, y agregando albúmina al suero de un cirrótico hepático (reacción positiva) negativiza la reacción. MOORE⁶ observa que hay disminución de las albúminas protectoras en el cirrótico hepático; por estas experiencias se dedujo que la floculación del oro⁵ y de la cefalina⁷ se deben a la absorción de estas partículas coloidales por las gama-globulinas.

En 1945 MOORE⁷ da a conocer su teoría, que en síntesis es la siguiente: las globulinas gama del suero normal no dan reacción de

1. Marvis S. y otros. Clinical, functional, and needle biopsy study of the liver in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.* 1951. 63, 202.
2. Sweany H. C. y otros. Blood chemistry in tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.* 1924, 8, 405.
3. Seibert F. B. y otros. Electrophoresis of serum. *Am. Rev. of Tub.* 1943. 47. 66.
4. Fonseca L. Semiología do fígado na tuberculose pulmonar. *Eitora da Revista Dos Tribunais.* San Paulo, 1949.
5. Gray S. J. Mechanism of the colloidal gold reaction of blood serum in liver disease. *Proc. Soc. Exp. and Med.* 1942. 51, 400.
6. Moore D. H. y otros. A qualitative change in serum albumin in parenchymal liver disease. *Bull. New York Acad. Med.* 1944. 20, 411.
7. Moore D. H. y otros. Mechanism of positive cephalin cholesterol in hepatitis. *J. Clin. Invest.* 1945. 34, 29.

floculación positiva, porque las albúminas en cantidad normal evitan la floculación; en el suero patológico, se produce la floculación por aumento de gama globulinas, o por disminución de la fracción de albúmina, en ambos casos ésta queda por debajo del nivel útil para evitar la floculación; o también por disminución de la propiedad inhibitoria de la fracción albúmina.

Hay algunas diferencias en el mecanismo de la floculación por cefalina y oro que KABAT¹ ha señalado. Nosotros en nuestros animales de experiencia, encontramos que la prueba de floculación cefalina colesterol es fuertemente positiva en el animal normal, mientras que la del oro y otras son negativas; también se observa en la clínica casos de disociación entre estas dos pruebas.

El mecanismo íntimo de la reacción del timol de Maclagan no está dilucidado; parece que influye en su producción las globulinas alfa y gama; para ÁNGULO BAR², intervendría en su producción la calidad de ciertas proteínas elaboradas por la célula en regeneración, pues él observa en la clínica, que en los casos graves de hepatitis, cuando las reacciones de cefalina y oro son positivas, la prueba del timol es negativa, haciéndose fuertemente positiva a medida que mejora el cuadro clínico, o cuando las hepatitis desde su inicio cursan con un buen pronóstico.

La positividad de la prueba del zinc parece depender de la fracción gama globulina; para KUNKEL³, el aumento retardo y la elevación prolongada de esta prueba, sugiere la posibilidad de que la elevación de globulinas pueda revelar la producción de anticuerpos más que un disturbio de la función hepática.

Bilirrubinemia. La bilirrubina elaborada por el S.R.E. con la hemoglobulina resultante de la destrucción fisiológica de los hematíes, circula en la sangre bajo la forma de la bilirrubina indirecta, que según Guzmán Barrón, está absorbida por las proteínas y el hígado la transforma en bilirrubina directa eliminándola por las vías biliares.

1. Kabat E. y otros. The relation of cephalin cholesterol flocculation and colloidal gold reaction to the serum proteins. J. of Clin. Invest. 1943. 22, 563.
2. Angulo Bar J. La reacción del timol como complemento de la exploración funcional del hígado. Act. y Trab. del 3º Congreso Peruano de Química. Edit. Fatima. 1949. 1, 365.
3. Kunkel H. Estimation of the alterations of gamma globulins in serum by turbidimetric technique. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1947. 66, 217.

Material y Método

Las muestras de sangre obtenidas en ayunas, mediante la punción cardíaca, eran trasladadas a un laboratorio distante unos 1.600 metros aproximadamente, para ser analizadas por el doctor ANGULO BAR¹. A pesar de la rigurosa técnica (jeringa seca, aguja seca N^o 20) que se empleó para su obtención, se produjo con gran frecuencia hemólisis que utilizaba el suero para estas determinaciones; atribuimos esto a la acción mecánica de agitación que se producía en el traslado de las muestras y se obvió en parte este inconveniente, realizando el traslado dos o tres horas después de su extracción, cuando se había producido la retracción del coágulo.

En la sangre de los animales tratados y no tratados se practicaron las siguientes determinaciones: proteínas totales, grama globulinas, bilirrubina total, reacción de Van Den Bergh y pruebas de floculación del oro coloidal según Maclagan, tímolo y cinc.

No se empleó la prueba de cefalina colesterol porque en las primeras determinaciones en cobayos normales, esta reacción, como era de esperar, resultó fuertemente positiva.

Resultados

Bilirrubinemia. La bilirrubinemia total en nuestros animales de experiencia, permanece sin sufrir modificaciones hasta los 30 días de infección luego experimenta un ligero incremento a los 60 y 90 días de infección, para recobrar su valor inicial en los animales tratados. Gráficas 2 y 3.

Vanden Bergh. Esta reacción es negativa en la tuberculosis experimental del cobayo tratado y no tratado hasta los 90 días de infección.

Proteinemia. En la tuberculosis inducida del cobayo, como en numerosos casos de tuberculosis clínica evolutiva, observamos que hay un aumento progresivo de la tasa de proteínas totales, elevándose su valor promedio inicial de 5.05 gr. % a 5.76 gr. % a los 90 días de infección. En los animales tratados el valor promedio de proteínas desciende sin llegar a alcanzar su valor inicial. Gráficas 2 y 3.

1. Angulo Bar J. Jefe del Laboratorio de las Clínicas de la Facultad de Medicina, Hospital Arzobispo Loayza, Lima-Perú.

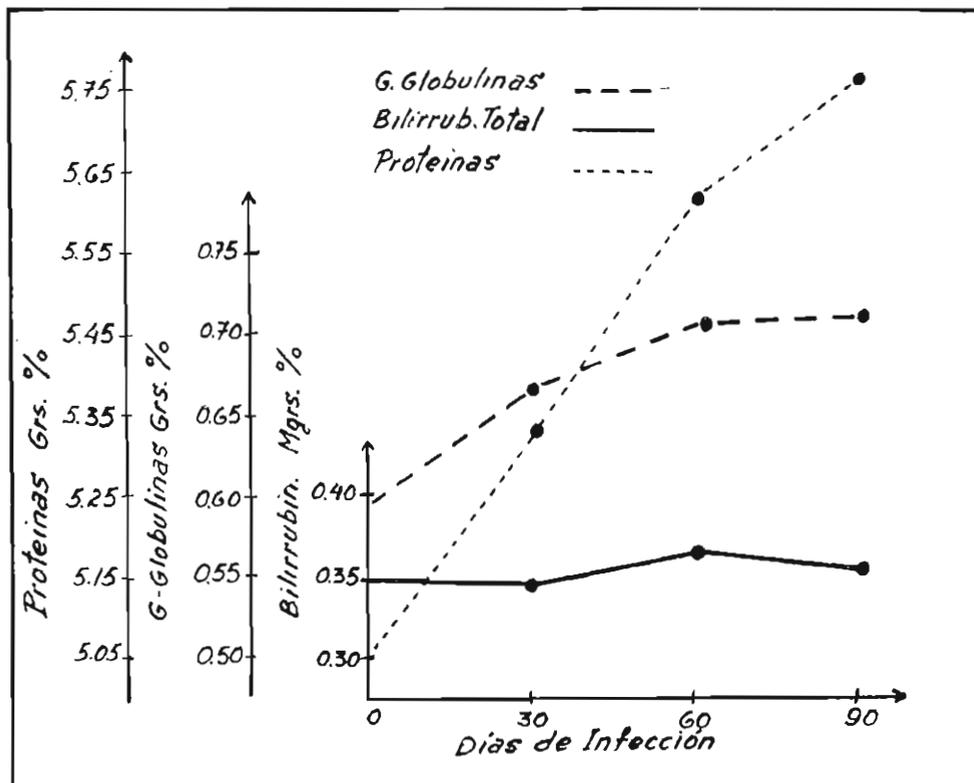
Gama globulinas. Como era de esperarse, el valor promedio de las gama globulinas, sigue un curso paralelo al de las proteínas totales en la tuberculosis experimental del cobayo, elevándose su valor promedio inicial de 0.59 gr. % a 0.72 gr. % a los 90 días de infección. Este valor promedio desciende en los animales tratados sin llegar a alcanzar su valor inicial. Gráficas 2 y 3

El aumento de las proteínas totales, no se debería solamente al aumento de las gama globulinas, porque aritméticamente comparando estos dos valores se acusa una definida superioridad en el aumento de las proteínas.

Pruebas de floculación. Nosotros encontramos que la prueba del cinc, negativa en el cobayo normal, es la reacción más sensible en la

GRAFICA 2

PRUEBAS HEPATICAS EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL NO TRATADA



Obsérvese el ascenso progresivo de los valores de proteínas y gama-globulinas en el curso de la infección.

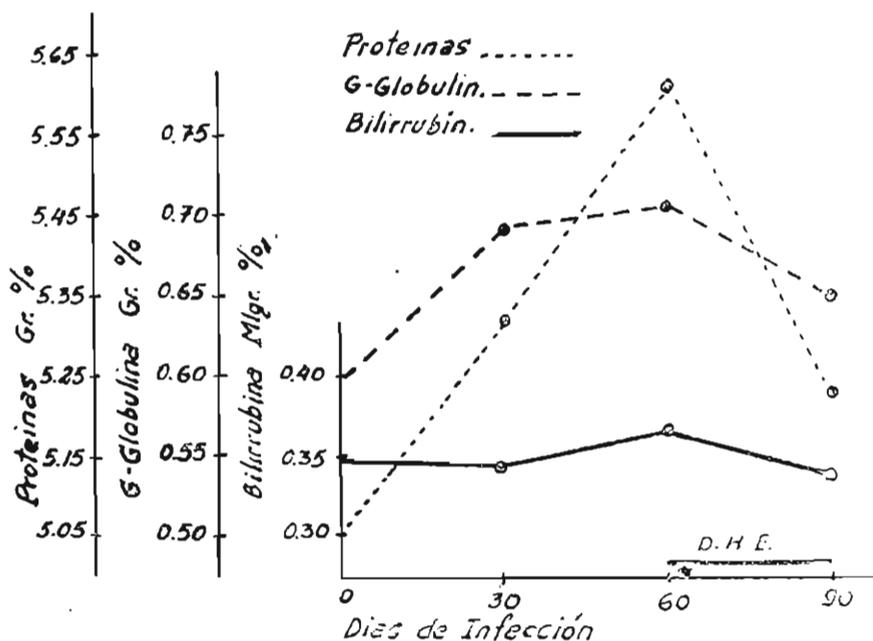
La bilirrubina no experimenta modificaciones de consideración

tuberculosis experimental del mismo; en efecto, a los 30 días de infección, aparece la positividad en algunos animales, cuando las otras pruebas de floculación son negativas y en la necropsia sólo se aprecia discreta siembra miliar en el bazo, hígado y pulmón de algunos animales. Figura 10. Grupo 1.

La positividad de la prueba del cinc a los 30 días de infección es de 55%, correspondiendo a una + el 60% y a 2 ++ el 40%. La positividad de esta reacción a los 60 días de infección, en los animales con extensa siembra miliar en los órganos receptivos, alcanza el 85% y la intensidad se acentúa notablemente, correspondiendo a una + el 17.6%, a ++ el 49.5% y a +++ el 32.9%. En el lote de animales con 60 días de infección y 30 días de tratamiento, que a la necropsia sólo se encontró discreta siembra miliar en el hígado o en el bazo de 3 animales, la positividad de la reacción sólo alcanzó el 42% y la intensidad disminuye apreciablemente, correspondiendo a una + el 66.5% y a ++ el 33.5%. Tabla 13. Gráfica 4.

GRAFICA 3

PRUEBAS HEPATICAS EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL TRATADA



Obsérvese el ascenso progresivo de los valores de proteínas y gamma-globulinas hasta los 60 días de infección y su marcado descenso a los 30 días de iniciado el tratamiento.

D. H. E. Días de tratamiento con dehidroestreptomicina

TABLA 13

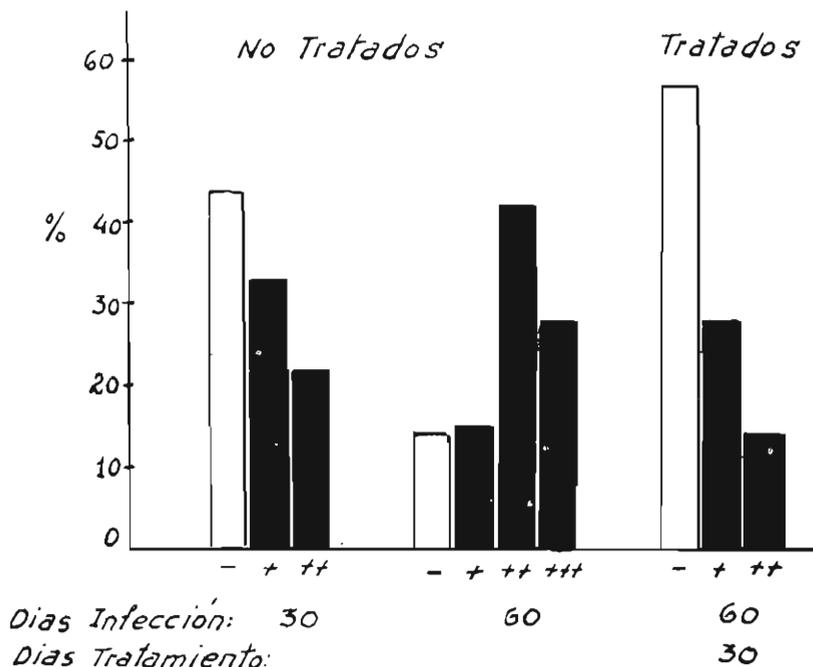
PRUEBAS DE FLOCULACION EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULÓISIS EXPERIMENTAL.
NO TRATADA Y TRATADA

Nº de casos	Días de infec.	Días de trat.	Oro coloidal	Timol	Cinc							
			Neg.	Neg.	Neg.	+	++	+++				
							No tratados					
							%	%	%	%	%	%
10	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10	30	—	—	—	44	33	22	—	—	—	—	
10	60	—	—	—	14	15	42	28	—	—	—	
							Tratados					
10	60	30	—	—	57	28	14	—	—	—	—	

Se observa que la positividad del cinc, es mayor en intensidad y frecuencia con el progreso de la infección en los cobayos no tratados, disminuyendo visiblemente en los tratados.

GRAFICA 4

FRECUENCIA E INTENSIDAD DE LA REACCION DEL CINCO EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO TRATADO Y NO TRATADO



Obsérvese el aumento progresivo de la intensidad y frecuencia de la reacción del cinc hasta los 60 días de infección y su apreciable disminución a los 30 días de iniciado el tratamiento.

Para KUNKEL¹ la reacción del cinc, que se debe al aumento de globulinas, revelaría la producción de anticuerpos antes que disturbios de la función hepática, posiblemente en parte se deba a ésto, porque hemos encontrado reacciones positivas en algunos animales que presentaban nódulo de inoculación o ganglio regional en involución y no presentaban lesiones microscópicas tuberculosas en el hígado; pero también hemos observado en animales con 90 días de infección no tratados, que la reacción, no consignada en la gráfica 4 y tabla 13, por escaso número de determinaciones que se hizo, era fuertemente positiva y es difícil imaginar, hasta qué punto puede considerarse que existe inmunidad, en un proceso que avanza inexorablemente, con evidentes lesiones caseosas en el hígado y otros órganos receptivos del animal. Se puede suponer que este incremento en la frecuencia e intensidad de la reacción, se deba a una baja de las albúminas elaboradas por el hígado, debido a las extensas lesiones tuberculosas que este órgano presenta con el progreso de la infección.

Las pruebas de floculación del oro y timol, fueron negativas en nuestros animales de experiencia tratados o no tratados hasta los 90 días de infección. Tabla 13.

LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO NO AFECTA MAYORMENTE LA FUNCION PIGMENTARIA DEL HIGADO EN LOS ANIMALES TRATADOS Y NO TRATADOS HASTA LOS 90 DIAS DE INFECCION.

EN EL COBAYO TUBERCULOSO LA TAZA DE PROTEINAS TOTALES Y GAMA GLOBULINAS, ASCIENDEN PROGRESIVAMENTE EN EL TRANCURSO DE LA INFECCION. EXISTIENDO UN MARGEN FAVORABLE EN EL INCREMENTO DE LAS PROTEINAS. EN LOS TRATADOS ESTOS VALORES DESCENDEN SIN LLEGAR A ALCANZAR SU VALOR INICIAL.

EN LAS PRUEBAS DE FLOCULACION, LA DEL CINCO APARECE PRECOZMENTE, CUANDO LAS LESIONES DEL HIGADO SON INSIGNIFICANTES O NO EXISTEN Y AUMENTAN EN FRECUENCIA E INTENSIDAD CUANDO HAY EXTENSAS LESIONES MILIARES HEPATICAS.

ES POSIBLE QUE INICIALMENTE LA PRUEBA DEL CINCO SEA LA EXPRESION DEL AUMENTO DE GAMA GLOBULINAS O DE ANTICUERPOS Y MAS TARDE EXPRESE CIERTO GRADO DE INSUFICIENCIA, MOTIVADA POR LAS EXTENSAS LESIONES TUBERCULOSAS DEL HIGADO.

1. Kunkel H. Estimation of the alterations of gama globulins in serum by turbidimetric technique. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1947, 66, 217.

EXAMEN HEMATOLOGICO

En la literatura que hemos podido revisar, no hemos encontrado un estudio de conjunto, sobre las modificaciones hematológicas que produce en el cobayo la tuberculosis experimental, posiblemente ello se debe a las notables variaciones que se consignan en el estudio hematológico del animal normal; por eso algunos autores consideran que este estudio no tiene mayor importancia para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad tuberculosa. En lo que parece haber más uniformidad de criterio, es en la disminución de la cantidad de glóbulos rojos^{1 2} y de hemoglobina^{3, 4} que ocasiona la tuberculosis pulmonar evolutiva, y que este descenso es paralelo a la gravedad de la infección.

Material y Método

Se escogió animales procedentes de Lima y sus alrededores, pues según los estudios de VAN DER VALLE⁵, el cobayo de regiones elevadas presenta una poliglobulia comparable a la que se conoce en el hombre.

Las muestras de sangre para todas las determinaciones realizadas por el DR. CASTILLO⁶, se tomaron en la mañana, antes de suministrar alimento a los animales, mediante la punción cardíaca, que evita el inconveniente de la vasoconstricción que puede determinar la incisión en la piel de la oreja y lo posible dilución que sufre la gota de sangre con la linfa existente en los tejidos.

La sangre obtenida mediante este procedimiento, que es de fácil realización cuando se obtiene cierta práctica, se depositó en frasquitos conteniendo la mezcla anticoagulante de Wintrobe (6 mlgr. de oxalato de amonio y 4 mlgr. de oxalato de potasio) desecada. Se tuvo cuidado de no tomar la muestra de sangre al tiempo de practicar el test tuber-

1. Tricoire R. Diagnostic hematologique de la tuberculose chez le cobaye inoculé avec des produits suspects. C. R. Soc. Biol. 1930. 103, 589.
2. Paraf J. La tuberculose du cobaye. Editorial Masson. Paris 1939.
3. Claude H. et Zaky A. Recherches sur les modifications du sang dans la tuberculose et particulierement dans la tuberculose experimentale. Rev. de la Tub. 1902. 2, 117.
4. Feldman W. and Hinshaw C. Streptomycin in experimental tuberculosis. Am. Rev. of Tub. 1945. 52, 269.
5. Van Der Valle. Observaciones sobre la bartonelosis en el cuy. Rev. Med. Exp. 1943. 2, 1.
6. Castillo P. Médico Laboratorista del Dispensario Central Antituberculoso. Lima-Perú.

culínico para evitar las modificaciones hemáticas¹ que producen las soluciones concentradas de tuberculina.

Constantes hematológicas.—La relación que se establece entre el número de hematíes, Mill. por m.m³; la cantidad de hemoglobina grs., por % y el hematocrito, por %; mediante las conocidas fórmulas de WINTROBE y que permite clasificar el tipo de anemia, han sido determinadas por nosotros, pero el escaso número de pruebas realizadas nos impide por ahora publicar los resultados, teniendo en cuenta que un pequeño error se multiplica en estas determinaciones.

Velocidad de sedimentación.—Se ha determinado siguiendo el método de WINTROBE y LANDSBERG².

Resultados

Hematíes.—En el cobayo normal hemos encontrado un valor promedio de 4'07 x mm³., de glóbulos rojos, cifra más baja que la encontrada por WINTROBE³ 5'75; por MERINO⁴ en nuestro país 5'59 y por debajo del margen variable señalado por JORDÁN⁵ 4'25. a 6'00.

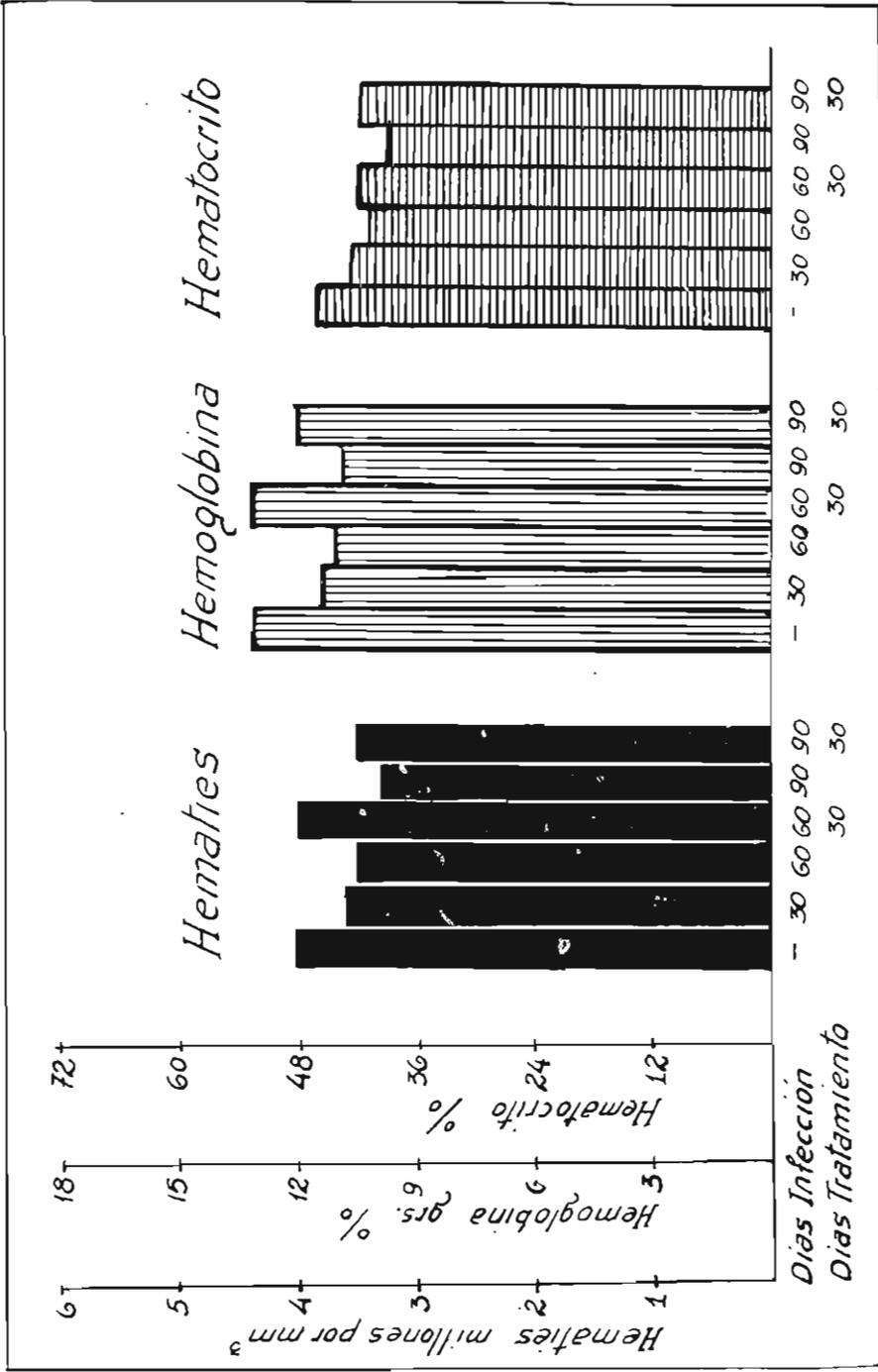
En el cobayo tuberculoso, como lo han observado numerosos autores PARAF⁶, CALMETTE¹, los hematíes descienden a medida que progresa la infección y en nuestros animales de experiencia este descenso llega a los 90 días, a cerca de un millón de glóbulos rojos. En los cobayos tratados, el número de hematíes tiende a subir llegando a alcanzar su valor inicial en el grupo de animales tratados con 60 días de infección. Tabla 14, Gráfica 5.

La dispersión de estos valores se encuentra en la gráfica 6.

1. Calmette A. L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson. París 1936.
2. Wintrobe M. and Landsberg J. A. Standardized technique for the blood sedimentation test. Am. J. Med. Sc. 1935. 189, 102.
3. Wintrobe M. Hematología clínica. Editorial Interamericana. México 1948.
4. Merino C. Bartonelosis experimental del cobayo. Trabajo no publicado.
5. Jordán H. E. Comparative hematology Handbook of hematology, Editado por Hal Downey. New York, 1938. 2, 803.
6. Paraf J. La tuberculose du cobaye. Editorial Masson 1939.

GRAFICA 5

VALORES HEMATOLOGICOS REFERENTES A LA CANTIDAD DE HEMATIES, HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL: TRATADA Y NO TRATADA.

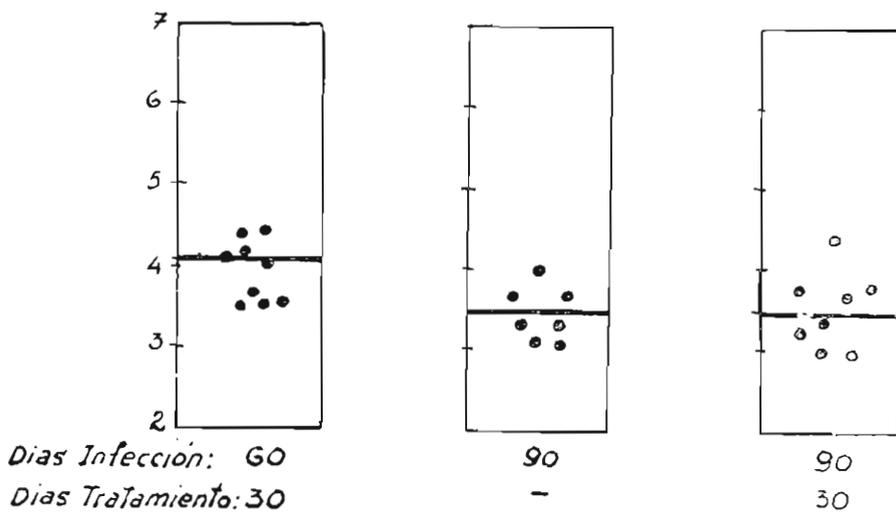
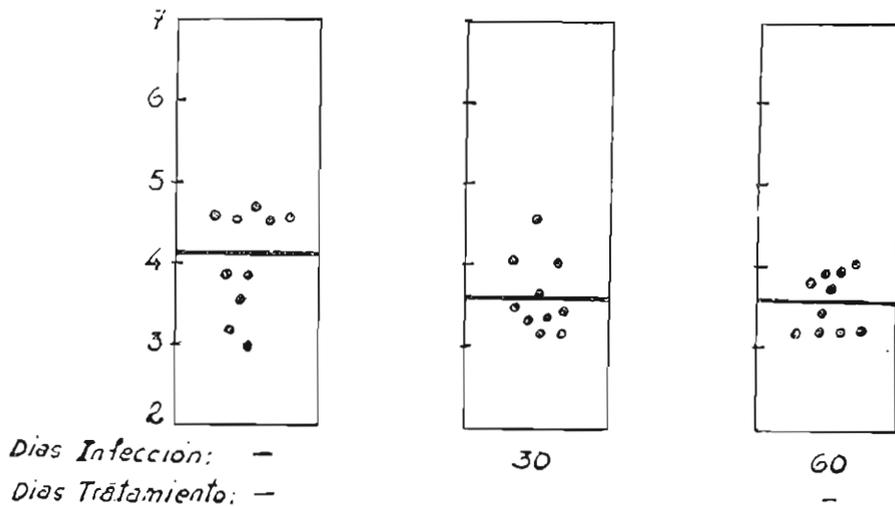


En el cobayo infectado los hematíes, la hemoglobina y el hematocrito disminuyen, y estos valores tienden a recuperar su nivel inicial en el cobayo tratado.

GRAFICA 6

DISPERSION DE LOS HEMATIES (MILL. X MM.³) EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL TRATADA Y NO TRATADA

Hematies millones por mm³



Las líneas horizontales representan los valores medios correspondientes.

TABLA 14

VALORES MEDIOS HEMATOLOGICOS EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL, NO TRATADA Y TRATADA. (HEMOGLOBINA)

Días intec.	Días trat.	Hematies (Mill. por mm. ³)			
		Media \pm E. S.	Desv. St. \pm E. S.	Coef. var.	Variac. extremas
0	0	4'070.000 \pm 200,33	601,05 \pm 143,00	14.76	3'000.000—4'600.000
30	0	3'632.000 \pm 100,00	440,00 \pm 70,00	9.8	3'200.000—4'560.000
60	0	3'583.000 \pm 99,20	298,64 \pm 60,20	12.70	3'200.000—4'000.000
60	60	4'031.000 \pm 72,49	217,48 \pm 51,78	5.39	3'800.000—4'400.000
90	0	3'371.100 \pm 1,90	306,00 \pm 7,00	96.0	3'000.000—4'000.000
90	30	3'527,500 \pm 1,43	40,60 \pm 8,00	98.0	3'000.000—4'400.000

Hemoglobina.—En el cobayo normal, nosotros hemos encontrado un valor promedio de 13.2 gr. %, cifra más baja que la encontrada por WINTROBE¹ 14.5, DRASTICH² 14.3 y MERINO³ 14 a 15 grs.

En el cobayo tuberculoso diversos autores, CLAUDE⁴, FELDMAND⁵ encontraron que la hemoglobina disminuye. En nuestros animales de experiencia, la hemoglobina desciende en forma progresiva con el avance de la enfermedad, alcanzando un promedio de 10 gr. a los 90 días de infección. En los cobayos tratados encontramos como FELDMAN⁵, que el valor promedio tiende a subir, llegando a alcanzar su valor inicial en el grupo de animales tratados con 60 días de infección. Tabla 15. Gráfica 5.

La dispersión de estos valores se puede apreciar en la gráfica 7.

1. Wintrobe M. Hematología clínica. Editorial Interamericana. México 1948.
2. Drastich L. Cuadro 26. Recuentos sanguíneos en 24 especies de mamíferos. Wintrobe M. Hematología clínica. Editorial Interamericana. México 1948. 766.
3. Merino C.: Bartonelosis experimental en el cobayo. Trabajo no publicado.
4. Claude H. et Zaky A. Recherchez sur les modifications du sang dans la tuberculose et particulièrement dans la tuberculose experimentale. Rev. de Tub. 1902. 2, 117.
5. Feldman W. and Hinshaw C. Streptomycin in experimental tuberculosis. Am. Rev. of Tub. 1945. 52, 269.

TABLA 15

VALORES MEDIOS HEMATOLOGICOS EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL,
NO TRATADA Y TRATADA. (HEMATIES)

Días infec.	Días trat.	Hemoglobina (Gms. por ciento)				Variac. extremas
		Media \pm E. S.	Desv. St. \pm E. S.	Coef. var.		
0	0	13.2 \pm 2.41	7.23 \pm 1.72	63.70	10.29 — 16.15	
30	0	11.40 \pm 0.40	1.22 \pm 0.29	10.7	10.00 — 13.6	
60	0	11.17 \pm 0.02	0.08 \pm 0.02	7.9	10.10 — 12.89	
60	30	13.21 \pm 0.32	0.96 \pm 0.22	7.46	12.18 — 14.50	
90	0	10.92 \pm 2.1	9.6 \pm 2.4	94.0	10.00 — 12.54	
90	30	12.12 \pm 3.1	10.6 \pm 2.0	94.0	11.00 — 14.00	

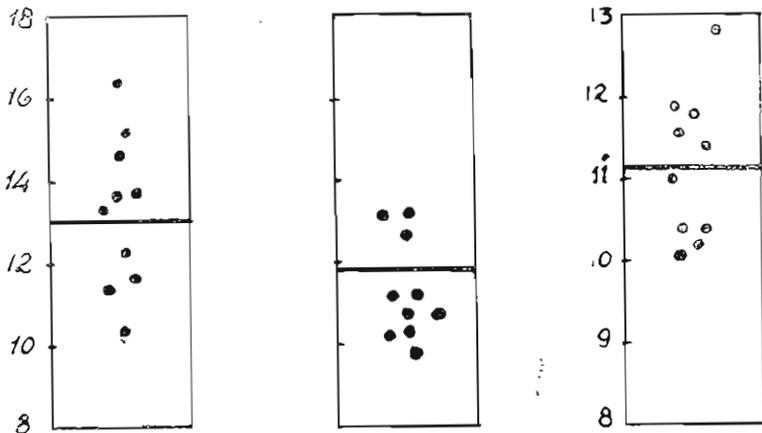
VALORES MEDIOS HEMATOLOGICOS EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL,
NO TRATADA Y TRATADA. (HEMATOCRITO)

Días infec.	Días trat.	Hematocrito (Por ciento)				
		Media \pm E. S.	Desv. St. \pm E. S.	Coef. var.	Varioc. extremas	
0	0	46.1 \pm 1.53	4.6 \pm 1.09	9.97	38.0 — 53.0	
30	0	42.66 \pm 1.09	4.10 \pm 0.56	34.2	38.60 — 47.0	
60	0	40.17 \pm 0.46	2.4 \pm 0.86	28.69	38.6 \pm 42.00	
60	30	42.11 \pm 0.23	0.7 \pm 0.07	1.66	35.0 — 49.00	
90	0	38.00 \pm 12.10	20.0 \pm 4.4	78.0	37.00 — 39.00	
90	30	47.97 \pm 14.60	24.0 \pm 6.0	80.0	39.00 — 47.00	

GRAFICA 7

DISPERSION DE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA (GR. 100 CC.) EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL TRATADA Y NO TRATADA

Hemoglobina gramos por 100 cc.



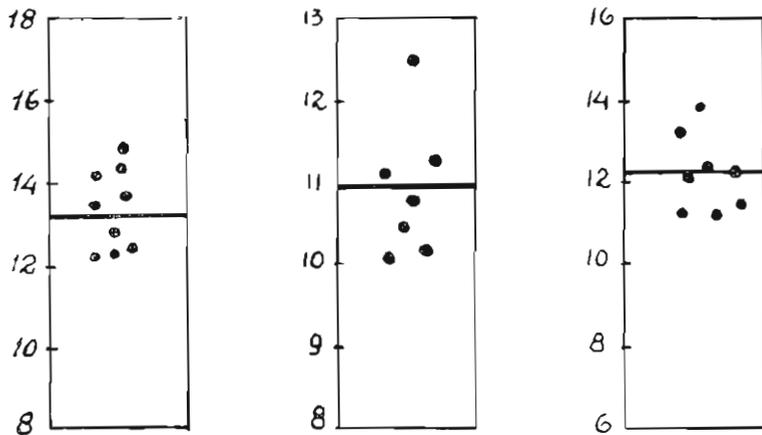
Dias Infección: -
Dias Tratamiento: -

30

-

60

-



Dias Infección: 60
Dias Tratamiento: 30

90

-

90

30

Las líneas horizontales representan los valores medios correspondientes.

Hematocrito.—La cifra media de estos valores hematológicos encontrada por nosotros en el cobayo normal es de 46.1%. Esta cifra ocupa un lugar intermedio entre los valores encontrados por WINTROBE¹ 47.7 y DRASTICH² 45.5. En nuestros animales, este valor desciende con el progreso de la enfermedad, alcanzando a los 90 días de infección un valor de 38%. En los animales tratados, el valor del hematocrito tiende a subir sin alcanzar su valor inicial. Tabla 16. Gráfica 5.

Es interesante observar que la variación de los valores de hematíes, hemoglobina y hematocrito siguen un curso paralelo en la tuberculosis experimental del cobayo.

Anemia.—Casi todos los autores están de acuerdo, que en la tuberculosis clínica^{3, 4} y en la experimental^{5, 6}, hay disminución de los glóbulos rojos y hemoglobina y que el tipo de anemia predominante es microcítica hipocrómica. En nuestra experiencia, los cobayos con tuberculosis experimental, presentan anemia que aumenta con el progreso de la infección y ésta tiende a desaparecer en los animales tratados. No señalamos el tipo de anemia por las razones ya expuestas.

La anisocitosis que alcanza un alto porcentaje en el cobayo normal⁷, en nuestros animales de experiencia se presenta en el 60% y aumenta visiblemente en los animales infectados.

Leucocitos.—En el cobayo normal diversos autores, JORDÁN⁸, PARAF⁹, SANCTIS¹⁰, ARLOING¹¹, señalan cifras que ofrecen grandes variaciones

- 1.—Wintrobe M. Hematología clínica. Editorial Interamericana. México, 1948.
2. Drastich L. Cuadro 26 — Recuentos en veinticuatro especies de mamíferos. Wintrobe M. Hematología clínica. Editorial Interamericana. México 1948. 766.
3. Pilorge Mora E. Los índices hematimétricos en la tuberculosis pulmonar. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, 1942.
4. Halbrom M. Le Sang dans la tuberculose. Rev. de Tub. 1903. 319.
5. Bulke Van Den L. Contribution a l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin. Arch. Int. Pharma. et Therap. 1902. 11. 101.
6. Claude H. et Zaky A. Recherches sur les modifications du sang dans la tuberculose et particulièrement dans la tuberculose expérimentale. Rev. de Tub. 1902. 2, 117.
7. Merino C. Bartonellosis experimental del cobayo. Trabajo no publicado.
8. Jordán H. E. Comparative hematology. Handbook of hematology. Editado por Dowe. New York. 1938. 2, 803.
9. Paraf J. La tuberculose du cobaye. Editorial Masson 1939.
10. Sanctis M. Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye par le bacille tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur 1930. 44, 70. al course of the gestation et de la tuberculose expérimentale. C. R. Soc. Biol. 1927.
11. Arloing F. et Malartre J. Variations de la formule leucocytaire normale du cobaye 97, 1951.

entre 10,000 y 13,000; KING¹ da la cifra de 17,000. Nosotros hemos encontrado un valor promedio de 8,8, muy semejante al encontrado por MERINO² superior al encontrado por WINTROBE³ 5,5.

En el cobayo tuberculoso, autores como SANCTIS⁴, CALMETE⁵, encuentran leucocitosis, otros como SPAIN⁶, FELDMAN⁷, señalan que la cifra de leucocitos en la infección tuberculosa permanece estadísticamente igual y queda dentro del campo de lo normal. Nosotros hemos encontrado que en la tuberculosis experimental del cobayo, el valor promedio de leucocitos sube progresivamente de 8.8 a 11.4 a los 90 días de infección. En los tratados los leucocitos descienden un poco por debajo de su valor inicial. Tabla 17. Gráfica 8.

La dispersión de estos valores se encuentran en la gráfica 9.

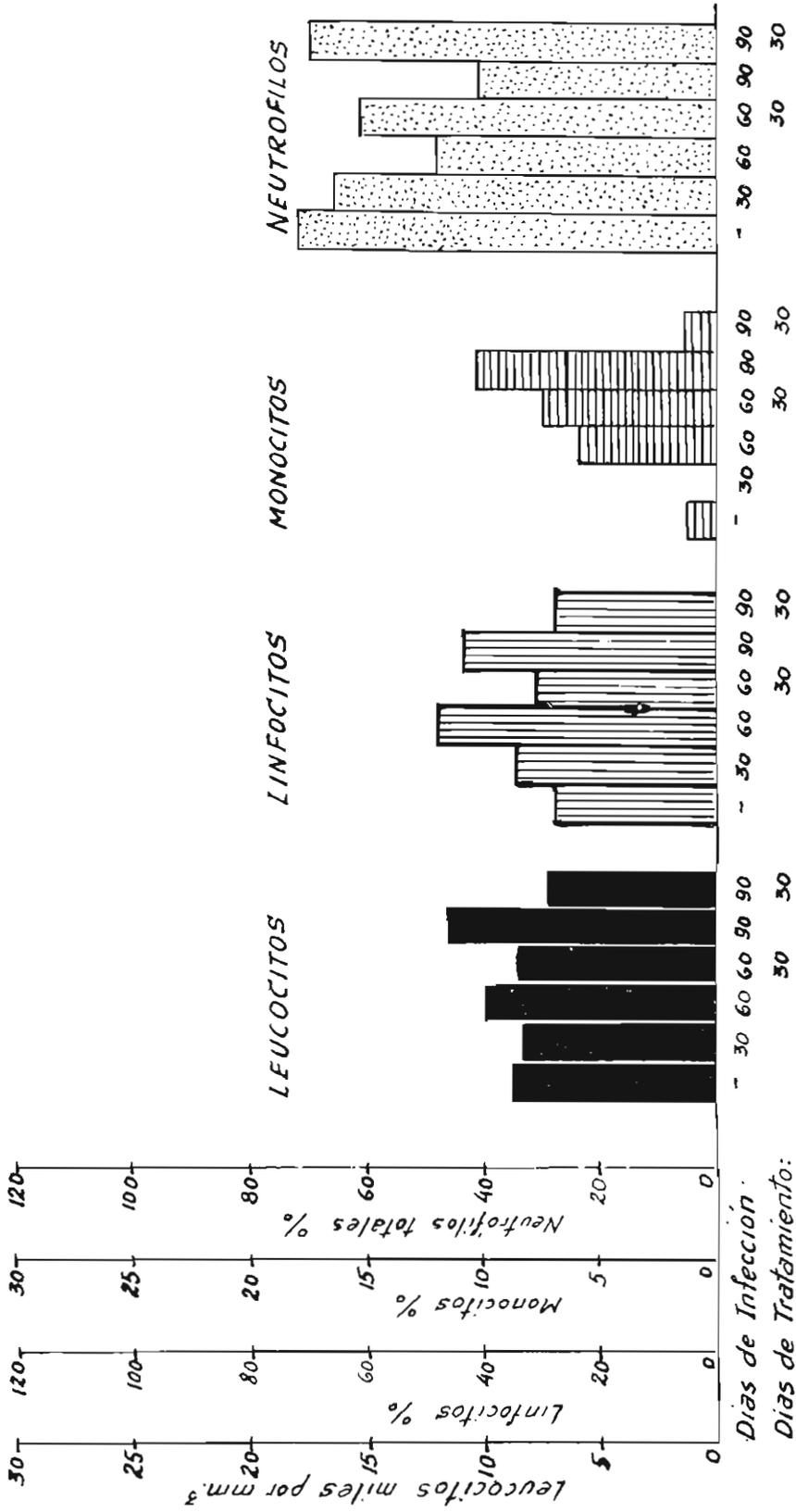
1. King E. S. and Lucas M. A. study of the blood cells of normal guinea pigs. Jour. Lab. Clin. Med. 1941. 26, 1364.
2. Merino C. Bartonelosis experimental del cobayo. Trabajo no publicado.
3. Wintrobe M. Hematología clínica. Editorial Interamericana. México, 1948.
4. Sanctis M. Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye par le bacille tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur 1930. 44, 70.
5. Calmette A. L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson. Paris, 1936.
6. Spain D. The effect of tubercle on experimental tuberculosis in guinea pigs. Am. Rev. of Tub. 1950. 62, 144.
7. Feldman W. Hanshaw C. Streptomycin in experimental tuberculosis. Am. Rev. of Tub. 1945. 52, 269.

VALORES MEDIOS HEMATOLOGICOS EN EL CORAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL.
 NO TRATADA Y TRATADA. (LEUCOCITOS)

Días infec.	Días trat.	Leucocitos (Mil. por mm. ³)				
		Media ± E. S.	Desv. St. ± E. S.	Coef. var.	Variac. extremas	
0	0	8.800 ± 35.8	107.41 ± 2557	1.2	5.200 — 16.000	
30	0	8.360 ± 878	2.634 ± 627.1	315.0	5.000 — 12.800	
60	30	9.980 ± 969	26.090 ± 3333	104.2	5.000 — 13.600	
60	30	8.400 ± 549	1.647 ± 392.1	19.64	6.000 — 12.000	
90	0	11.485 ± 4.009	466 ± 2.80	112	9.400 — 16.000	
30	30	7.250 ± 2.130	966 ± 2.32	100	6.200 — 10.600	

GRAFICA 8

VALORES HEMATOLOGICOS REFERENTES AL NUMERO DE LEUCOCITOS, LINFOCITOS, MONOCITOS Y NEUTROFILOS EN EL COBAYO NORMAL Y CÓN TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL TRATADA Y NO TRATADA.

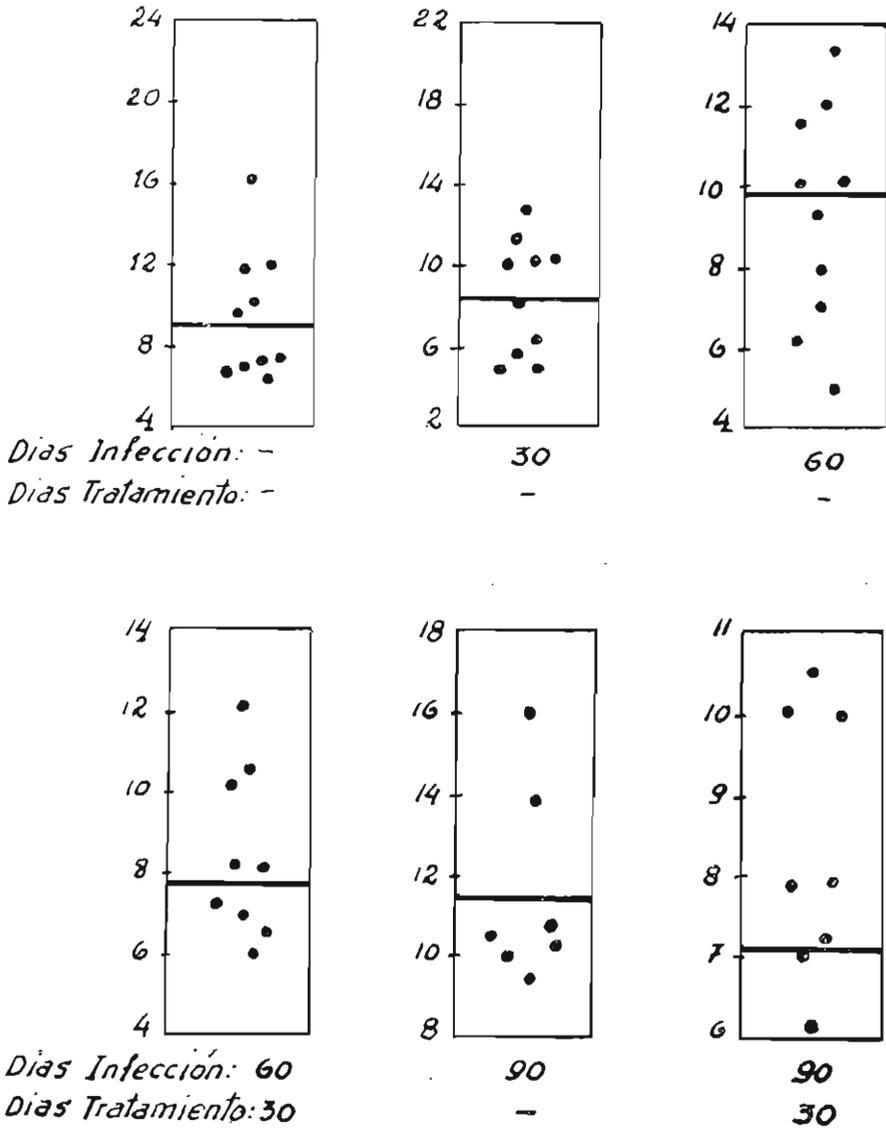


Se aprecia una moderada leucocitosis y un incremento apreciable de los linfocitos y monocitos en el cobayo infectado. El valor medio de los neutrófilos sigue un ritmo inverso.

GRAFICA 9

DISPERSION DE LOS LEUCOCITOS (MILES X MM.³) EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL TRATADA Y NO TRATADA

Leucocitos miles por mm³



Las líneas horizontales representan los valores medios correspondientes.

Fórmula leucocitaria.—Lo que más llama la atención en la fórmula leucocitaria del cobayo normal, es el predominio linfocitario sobre las otras formas celulares.

Linfocitos.—Los autores consignan diferentes valores a esta linfocitosis fisiológica, JORDÁN¹ 47%, ARLOING² 32%, SANCTIS³ 49%, LUCÍA y LUCÍA⁴ 74%, MERINO⁵ 40 a 60% y KING⁶ 63%.

Todos los que han estudiado la fórmula leucocitaria del cobayo con infección tuberculosa, señalan un aumento inicial de linfocitos, pero existe diversidad de criterio sobre el significado de esta linfocitosis, para algunos, SANCTIS³, BOSWORTH⁷, la cifra de los linfocitos asciende en la tuberculosis evolutiva; GARDNER⁸ encuentra que la linfocitosis coincide con la aparición de la alergia y CALMETTE⁹ expresa que hay leucocitosis moderada y linfocitosis pronunciada en las formas de resistencia. Nosotros encontramos en nuestros animales de experiencia una moderada leucocitosis, acompañada de una linfocitosis manifiesta, a medida que progresa la infección, disminuyendo ambos valores en los animales tratados; en efecto, en el cobayo normal hemos encontrado un promedio de linfocitos de 27.6, y en el cobayo tuberculoso estos valores ascienden hasta alcanzar el 43% a los 90 días de infección.

En los cobayos tratados que presentan ocasionalmente discreta siembra miliar con nódulo y ganglio regional en involución, estos valores descienden hasta alcanzar casi su valor inicial. Tabla 18. Gráfica 8.

1. Jordán H. E.: Comparative hematology. Handbook of hematology. Editado por Hal Downey. New York, 1938, 2, 803.
2. Arloing F. et Malarre J.: Variations de la formule leucocytaire normale du cobaye al cours de la gestation et de la tuberculose experimentale. C. R. Soc. Biol., 1927, 97, 1551.
3. Sanctis M.: Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection experimentale du cobaye par le bacille tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur, 1930, 44, 70.
4. Lucía y Lucía E. L.: The differential blood count of the normal guinea pigs. Arch. of Path., 1928, 5, 618.
5. Merino C.: Bartonellosis experimental del cobayo. Trabajo no publicado.
6. King E. S. and Lucas M.: A study of the blood cells normal guinea pigs. J. Lab. Clin. Med., 1941, 26, 1364.
7. Bosworth E.: The lymphocytic, monocytic ratio in experimental tuberculosis in guinea pigs. Am. Rev. of Tub., 1931, 23, 318.
8. Gardner U.: The cellular reaction to primary infection and reinfection with tubercle bacillus. Am. Rev. of Tub., 1930, 22, 379.
9. Calmette A.: L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson. Paris, 1936.

Monocitos.—Como sucede con los linfocitos, los autores señalan diferentes cifras, ARLOING¹ 18%, MERINO² 15 a 20%, JORDÁN³ 10%, Lucía y Lucía⁴ sobre más de 300 recuentos en 42 animales durante un año, señala el 4.9%; nosotros 1.2%, cifra semejante a la encontrada por KING y LUCAS⁵ 1.8%.

TABLA 18

FORMULA LEUCOCITARIA EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL, TRATADA Y NO TRATADA. (LINFOCITOS)

Días infec.	Días trat.	Linfocitos por ciento			
		Media. \pm E. S.	Desv. St. \pm E. S.	Coef. Var.	Variac. extremas
0	0	27.6 \pm 2.12	6.37 \pm 1.5	23.0	18.0 — 38.0
30	0	34.4 \pm 4.48	13.46 \pm 3.20	39.1	18.0 — 44.0
60	0	48.2 \pm 16.0	48.05 \pm 11.42	100	36.0 — 66.0
60	30	31.11 \pm 2.16	6.49 \pm 1.54	20.86	18.0 — 40.0
90	0	43.71 \pm 8.4	12.3 \pm 3.1	13.2	40.00 — 52.00
90	30	27.12 \pm 4.2	12.3 \pm 3.0	4.10	18.00 — 34.00

En la tuberculosis experimental del cobayo los autores señalan aumento apreciable de monocitos, ARLOING¹ 65%, PARAF⁶ 35%, BOSWORTH⁷ y SANCTIS⁸ encuentran aumento de los monocitos con baja de

1. Arloing T. et Malarte J.: Variations de la formule leucocytaire normale du cobaye al cours de la gestation et de la tuberculose experimentale. C. R. Soc. Biol., 1927, 97, 1551.
2. Merino C.: Bartonelosis experimental en el cobayo. Trabajo no publicado.
3. Jordán H. E.: Comparative hematology. Handbook of hematology. Editado por Hal Downey. New York, 1938, 2, 803.
4. Lucía y Lucía E.: The differential blood count of the normal guinea pigs. Arch. of Path., 1928, 5, 618.
5. King E. S. and Lucas M. A.: Study of the blood cells of normal guinea pigs. J. Lab. Clin. Med., 1941, 26, 1364.
6. Paraf J.: La tuberculose du cobaye. Editorial Masson, 1939.
7. Bosworth E.: The lymphocytic monocytic ratio in experimental tuberculosis in guinea pigs. Am. Rev. of Tub., 1931, 23, 318.
8. Sanctis M.: Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection experimentale du cobaye par le bacille tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur, 1930, 44, 70.

linfocitos, CALMETTE¹ señala que en los procesos agudos caseosos hay leucocitosis con monocitosis y que este aumento no se debe a la tuberculina circulante, como se demuestra con la inyección de tuberculina bruta. Nosotros hemos encontrado que en la tuberculosis experimental del cobayo, la monocitosis alcanzan su más alto valor a los 90 días de infección.

Es interesante observar que los leucocitos, linfocitos y monocitos aumentan en el curso de la infección y este aumento va acompañado de disminución de los neutrófilos totales.

En los cobayos tratados, mientras hay persistencia del nódulo de inoculación, la monocitosis permanece alta, pero cuando éste desaparece, como sucede en casi todos los animales con 90 días de infección y tratados, los monocitos vuelven a su valor inicial. Tabla 19. Gráfica 8.

Índice monocito linfocitario.—Nosotros no hemos encontrado que este índice, que según BIRKHAUG² aumenta en la tuberculosis experimental del cobayo, experimente cambios de significación en el transcurso de la enfermedad.

Neutrófilos totales.—Las cifras encontradas por numerosos autores en el cobayo son variables, JORDÁN³ 31%, LUCÍA y LUCÍA 15%, SANCTIS⁵ 38%, ARLOING⁶ 53%, KING⁷ 31.1%. Nosotros hemos encontrado en el cobayo normal un promedio de 71.8% de neutrófilos.

En el cobayo tuberculoso los autores encuentran como ya hemos expresado, manifiesta linfocitosis y monocitosis con baja de neutrófilos. SANCTIS⁵ señala que los neutrófilos bajan el primer mes de infección para subir después; CALMETTE⁸ expresa que hay leucocitosis con neutrofilia en la fase de lucha. Nosotros hemos encontrado en el cobayo con

1. Calmette A.: L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson. Paris, 1936.
2. Birkhaug K.: The relation of the sedimentation reaction bacillemia and the monocyte-lymphocyte ratio in the tuberculosis guinea pigs. Ann. Inst. Past., 1933, 51, 428.
3. Jordán H. E.: Comparative hematology. Handbook of hematology. Editado por Hal Downey. New York, 1938, 2, 803.
4. Lucía y Lucía E. L.: The differential blood count of the normal guinea pigs. Arch. of Path., 1928, 5, 618.
5. Sanctis M.: Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye par le bacille tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur, 1930, 44, 70.
6. Arloing F. et Malartre J.: Variations de la formule leucocytaire normale du cobaye al cours de la gestation et de la tuberculose experimentale. C. R. Soc. Biol., 1927, 97, 1551.
7. King E. S. and Lucas M.: A study of the blood cells of normal guinea pigs. J. Lab. Clin. Med., 1941, 26, 1364.
8. Calmette A.: L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson. Paris, 1936.

TABLA 19

FORMULA LEUCOCITARIA EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL, TRATADA Y NO TRATADA. (MONOCITOS)

Días infec.	Días trat.	Monocitos por ciento			
		Media. \pm E. S.	Desv. St. \pm E. S.	Coef. Var.	Variac. extremas
0	0	1.2 \pm 0.3	0.9 \pm 0.21	75	0.0 — 3.0
30	0	0	0	0	0 0
60	0	5.9 \pm 2.0	6.01 \pm 1.4	10	2.0 — 10.0
60	30	7.53 \pm 0.69	2.08 \pm 0.49	27.5	4.0 — 10.0
90	0	10.28 \pm 4.2	8.4 \pm 1.0	199	6.0 — 16.00
90	30	1.25 \pm 0.24	6.24 \pm 1.9	200	0.0 — 4.0

tuberculosis experimental, que a pesar de la leucocitosis, los neutrófilos totales descienden progresivamente, llegando al 41% en los animales con 90 días de infección. Existe pues una evidente relación inversa con los monocitos y linfocitos cuyos valores aumentan con el progreso de la infección.

En los cobayos tratados, la cifra de los neutrófilos tienden a subir sin llegar a alcanzar su valor inicial. En este caso como en los anteriores, se acercan más a la normalidad los cobayos tratados con 90 días de infección. Tabla 20. Gráfica 8.

Los neutrófilos segmentados siguen un curso paralelo al de los neutrófilos totales. Nosotros hemos encontrado en el cobayo normal un promedio de 61%, en los cobayos a los 90 días de infectados esta cifra desciende hasta llegar a 33%, y en los cobayos tratados asciende hasta alcanzar su valor inicial.

Eosinófilos.—En el cobayo normal hemos encontrado un promedio de 1.6%, en los cobayos infectados esta cifra desciende, y en los cobayos tratados se eleva a 2.3%.

Los mielocitos y metamielocitos.—Que no se encuentran en el cobayo normal, aparecen en algunos animales con enfermedad tuberculosa a los 60 ó 90 días de infección, alcanzando un valor promedio de 1.6%.

Velocidad de sedimentación.—La tuberculosis experimental del cobayo modifica sensiblemente esta prueba de relativo valor diagnóstico y pronóstico en la tuberculosis clínica. Diversos investigadores, PARAF¹, HERRMAN², CALMETTE³, encuentran, que en el cobayo tuberculoso, la velocidad de sedimentación sigue un curso creciente que alcanza su más alto nivel con el progreso del infarto ganglionar, BIRKHAUG⁴ al señalar la estrecha relación que hay entre la velocidad de sedimentación y el índice monocito linfocitario en la tuberculosis activa del cobayo, opina que este paralelismo se debería a la acción de las sustancias necróticas formadas, que modifican el tenor de proteínas en el plasma.

En el cobayo normal hemos encontrado un valor promedio de 2.7 mm. a la hora, semejante al encontrado por PARAF¹. En el cobayo tuberculoso encontramos que la velocidad de sedimentación alcanza un valor promedio de 34 mm. a los 30 días de infección y de 39 mm. a los 90 días de infección, cuando hay extensas lesiones de generalización. Tabla 21. Gráfica 10.

1. Paraf J.: La tuberculose du cobaye. Editorial Masson. París, 1939.
2. Herrman R.: Vitesse de sedimentation globulaire chez le cobaye tuberculeux. C. R. Soc. Biol., 1930, 104, 362.
3. Calmette A.: L'infection bacillaire et la tuberculose. Editorial Masson. París, 1936.
4. Birkhaug K.: The relation of the sedimentation reaction bacillemia and the monocyte-lymphocyte ratio in the tuberculosis guinea pigs. Ann. Inst. Past., 1933, 51, 428.

TABLA 20
 FORMULA LEUCOCITARIA EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL,
 TRATADA Y NO TRATADA. (NEUTROFILOS)

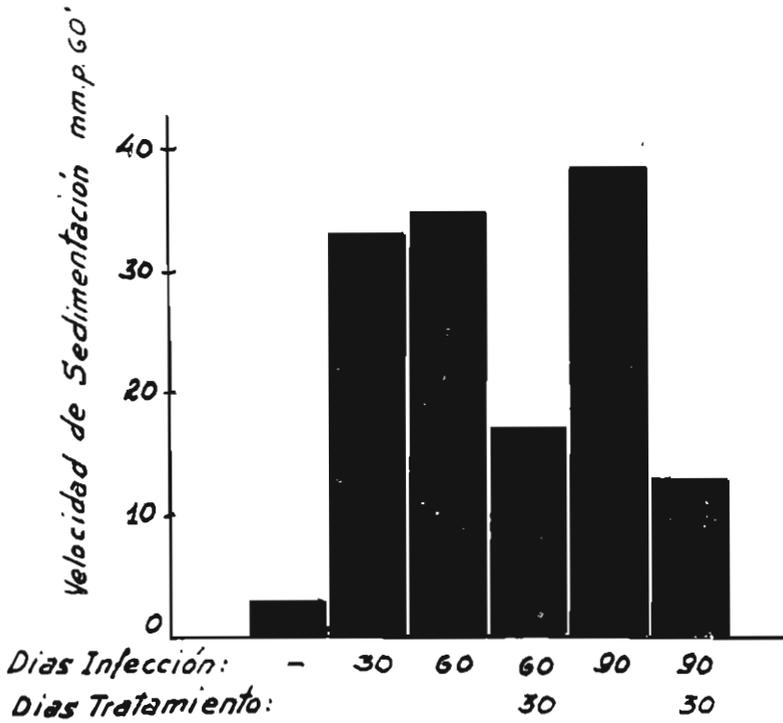
Días infec.	Días trat.	Neutrófilos totales por ciento				
		Media. \pm E. S.	Desv. St. \pm E. S.	Coef. Var.	Variac. extremas	
0	0	71.8 \pm 4.06	8.80 \pm 1.00	9.50	60.0 — 82.0	
30	0	65.6 \pm 6.40	14.70 \pm 4.20	20.6	32.0 — 82.0	
60	0	48.0 \pm 17.1	51.5 \pm 12.2	117	28.0 — 71.0	
60	30	61.33 \pm 3.13	9.41 \pm 2.24	15.3	52.0 — 82.0	
90	0	41.14 \pm 6.4	160 \pm 30.60	220	33.00 — 47.00	
90	30	69.87 \pm 9.2	167 \pm 27.28	215	64.00 — 80.00	

TABLA 21
VALORES MEDIOS DE LA VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN EN EL COBAYO NORMAL Y CON
TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL NO TRATADA Y TRATADA

Días infec.	Días trat.	Velocidad de sedimentación mm. a la hora				
		Media. \pm E. S.	Desv. St. \pm E. S.	Coef. Var.	Variac. extremas	
0	0	2.7 \pm 1.39	4.17 \pm 0.99	154.4	00 — 14.0	
30	0	33.1 \pm 2.35	7.07 \pm 1.68	21.3	20.0 — 40.0	
60	0	34.60 \pm 2.6	8.02 \pm 1.9	23.0	20.0 — 46.0	
60	30	17.0 \pm 3.04	9.14 \pm 2.17	53.76	8.0 — 39.0	
90	0	24.85 \pm 3.2	6.6 \pm 2.1	80	14.00 — 36.00	
90	30	12.87 \pm 2.3	4.2 \pm 1.2	90	9.0 — 18.00	

GRAFICA 10

VALOR PROMEDIO DE LA VELOCIDAD DE SEDIMENTACION EN EL COBAYO NORMAL Y CON TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL TRATADA Y NO TRATADA



Se aprecia notable incremento de la velocidad de sedimentación en los animales infectados y disminución en los tratados, sin llegar a alcanzar su valor inicial.

En los animales tratados la velocidad de sedimentación desciende sin llegar alcanzar su nivel inicial. Tabla 21. Gráfica 10.

Se puede apreciar que el descenso de la velocidad de sedimentación, es más evidente en los animales tratados con 90 días de infección; ocurre el hecho paradójal que ya hemos remarcado insistentemente; en los animales con 90 días de infección y tratados, los valores hematológicos están más cerca de lo normal y ello se debe a que se suma a la acción de la droga, la involución espontánea del nódulo de inoculación y ganglio satélite.

EN LA TUBERCULOSIS EXPERIMENTAL DEL COBAYO LAS CIFRAS DE HEMATIES. HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO DESCIENDEN A MEDIDA QUE PROGRESA LA INFECCION. EN LOS ANIMALES TRATADOS ESTOS VALORES ASCIENDEN SIN LLEGAR A ALCANZAR SU VALOR INICIAL.

EN LOS COBAYOS NO TRATADOS HAY DISCRETA ANEMIA Y MARCADA ANISOCITOSIS.

EN EL CURSO DE LA INFECCION EXPERIMENTAL, SE PRESENTA LEUCOCITOSIS CON INCREMENTO APRECIABLE DE LINFOCITOS, MONOCITOS Y DISMINUCION DE NEUTROFILOS. EN LOS ANIMALES TRATADOS ESTOS VALORES TIENDEN A RECOBRAR SU VALOR INICIAL.

LA VELOCIDAD DE SEDIMENTACION SE ELEVA CONSIDERABLEMENTE EN EL CURSO DE LA INFECCION TUBERCULOSA; Y DISMINUYE BAJO LA ACCION DEL TRATAMIENTO SIN LLEGAR A ALCANZAR SU VALOR INICIAL.

CONCLUSIONES

1ª La tuberculosis experimental del cobayo en fase de generalización y con lesiones caseosas, no compromete el estado general, ni modifica la temperatura del animal hasta los 90 días de infección.

2ª El crecimiento ponderal del cobayo continúa durante la enfermedad tuberculosa, pero a partir de los 30 días de infección progresa lentamente en los animales no tratados.

3ª El examen radiológico en la tuberculosis experimental del cobayo es de escaso valor diagnóstico en las lesiones incipientes.

4ª El test tuberculínico, es la prueba más sensible para el diagnóstico precoz de la tuberculosis experimental del cobayo.

5ª Establecida la alergia aumenta en intensidad con el progreso de la infección.

6ª En los animales tratados hay una estrecha relación entre la disminución o desaparición de la alergia y la involución de la reacción histógena específica.

7ª En los animales no tratados hasta los 90 días de infección, la relación entre la reacción histógena con grandes zonas caseosas sin tendencia a la limitación y la hiperergia, es evidente.

8ª Puede presentarse anergia de tratamiento con presencia de bacilos virulentos en el bazo del animal, con persistencia o sin persistencia de la reacción histógena específica en involución.

9ª La reacción homeotópica no sensibiliza al cobayo normal; es más intensa que la reacción heterotópica en los animales en hiperergia y es igual a la reacción heterotópica en los animales tratados que presentan alergia discreta.

10ª Al examen macroscópico puede faltar el nódulo de inoculación y la ulceración, en presencia del infarto ganglionar satélite.

11ª Los órganos del cobayo presentan distinta resistencia al desarrollo de las lesiones tuberculosas.

12ª El índice de tuberculosis y el peso de los órganos receptivos, especialmente del bazo, es mucho mayor en los animales no tratados.

13ª Se ha evidenciado la presencia de bacilos virulentos en el bazo, sin lesiones microscópicas.

14ª A los 90 días de infección las groseras lesiones pulmonares, se acompañan de intensa repercusión caseosa en los ganglios hilio-tráqueo-bronquiales.

15^a El sorprendente efecto antituberculoso del antibiótico dihidroestreptomocina, se pone de manifiesto en los diferentes órganos del animal, por la ausencia de lesiones microscópicas, o por la tendencia a la localización del proceso, que por lo general no presenta disposición folicular y se encuentra en plena fase de organización conjuntiva.

16^a La involución espontánea del nódulo de inoculación y del ganglio satélite es más precoz y acentuada en los animales tratados.

17^a La tuberculosis experimental del cobayo no afecta mayormente la función pigmentaria del hígado hasta los 90 días de infección.

18^a La tasa de proteínas y gama globulinas asciende progresivamente en el transcurso de la infección, existiendo un margen favorable en el incremento de las proteínas. En los animales tratados estos valores descienden sin llegar a alcanzar su valor inicial al término de la experiencia.

19^a La positividad de la prueba de floculación del cinc, aparece precozmente, cuando las lesiones del hígado son insignificantes o no existen y aumenta en frecuencia e intensidad cuando hay extensas lesiones hepáticas.

20^a Es posible que inicialmente la positividad de la prueba del cinc sea la expresión del aumento de gama globulinas o de anticuerpos, y más tarde exprese cierto grado de insuficiencia hepática por las groseras lesiones tuberculosas del órgano.

21^a Las pruebas de floculación del oro y timol son negativas hasta los 90 días de infección.

22^a En la tuberculosis experimental del cobayo las cifras de hematies, hemoglobina y hematocrito, descienden progresivamente en el transcurso de la infección. En los animales tratados estas cifras ascienden sin llegar a alcanzar su valor inicial al término de la experiencia.

23^a En el curso de la infección se presenta moderada leucocitosis, con incremento apreciable de linfocitos, y disminución de neutrófilos. En los animales tratados hay discreta eosinofilia y los otros elementos de la serie blanca tienden a recobrar su valor inicial.

24^a La velocidad de sedimentación experimenta una elevación precoz y considerable en la tuberculosis experimental del cobayo, bajo la acción del tratamiento disminuye sin llegar a alcanzar su valor inicial al término de la experiencia.

25^a El antibiótico, dihidroestreptomocina, posee una marcada acción terapéutica en la tuberculosis experimental del cobayo, acción terapéutica, que no ha sido superada hasta ahora por ninguna otra sustancia.