

SUMARIO

Trabajos originales: Variabilidad del bacilo de la tuberculosis, por A. FONTÉS.—Ciclo evolutivo del microbio tisiógeno (Recientes estudios. Prioridad de Ferrán), por el Dr. H. SACABEJOS.—El diagnóstico bacteriológico de la T. pulmonar (Estudio crítico), por el Dr. HENRI DURAND (Conclusión).

Notas hispano-americanas de Tisiología: Nota sobre una técnica segura para el cultivo del ultravirus tuberculoso, por los Dres. PEDRO ZARCO y JESÚS JIMÉNEZ.—Contribución al estudio morfológico y tintorial del ciclo evolutivo del virus tuberculoso, por ALVARO URGOTT.—Sobre la autólisis «in vitro» del b. de Koch, por los Dres. ESTENIO HORMAEHE y FRANC UGHES.—Sobre la numeración del b. tuberculoso en los cultivos, por FRANCISCO BLANCO.

Crónica comentada de Tisiología: Varias notas y resúmenes sobre bacteriología, b., cultivos, etc. (continuación), por los Dres. J. CHABÁS, M. MAESTRE y H. SACABEJOS.

La vacunación antituberculosa.—Las vacunas de Ferrán y Calmette (continuación). Polémica Nobécourt-Liege y Calmette.

Cuestiones de Infectología: Varios estudios sobre variación microbiana, etc., por H. SACABEJOS.

Reseña de Infecciones: Síntesis de trabajos sobre Encefalitis epidémica, Erisipela, Tétanos, por MERCEDES MAESTRE y E. NAVARRO.

II Congreso Internacional de Patología Comparada.

Bibliografía. — *Libros recibidos.* — *Correspondencia con la Prensa.* — *Noticias médicas americanas.* — *Sección varia.*

BOLETIN.—La higienización de las Academias Médicas. Las Academias Nacionales de Medicina.—Epidemias que los conquistadores blancos llevaron al Nuevo Mundo, por GEORG STICKER (conclusión).—Jubilación del Prof. Martínez Vargas.—*Notas de Higiene:* Comentarios.—La semana de la salud en Inglaterra.

TRABAJOS ORIGINALES

Variabilidad del bacilo de la tuberculosis

Por A. FONTÉS

Profesor del Instituto Oswaldo Cruz (Río Janeiro)

«Es posible la mutación del b. de Koch en tipos pleomórficos y avirulentos; pero a pesar de la gran serie de hechos experimentales acumulados, que suponen la posibilidad de la transformación de las bacterias saprófitas, ácido-resistentes o no, por adquisición hereditaria de nuevos caracteres o por mutación en verdaderos b. de Koch, no es posible todavía obtener la demostración perentoria de este fenómeno».

Con la conclusión transcrita terminaba mi comunicación «Saprotitismo del bacilo tuberculoso», presentada al segundo Congreso Panamericano de la Tuberculosis, reunido en el mes de Julio de 1929 en Río de Janeiro. Reflexaba en ella, pues, lo que pude deducir de la

experimentación ajena y de la propia sobre tan debatido asunto hasta aquella fecha.

En el presente artículo estudiaré los nuevos datos experimentales obtenidos posteriormente, considerando el problema bajo su aspecto puramente bacteriológico.

En estos últimos años una nueva orientación ha presidido las investigaciones sobre el problema de la infección tuberculosa.

Las modernas directrices de la experimentación microbiológica, menos rígidas que las antiguas, han hecho posible un análisis más ecléctico de los fenómenos morbosos producidos por los elementos microbianos, dilatándose las fronteras de la experimentación hasta los límites trazados por la observación,

*

sin los hitos de la *especificidad* que el clasicismo juzgaba como absoluta.

Así van derrumbándose poco a poco los dogmas científicos y abriéndose camino las nuevas doctrinas que, como instrumentos de trabajo, orientarán mejor por sus plasticidades las pesquisas conducentes al conocimiento de los fenómenos.

Ya son hoy verdades adquiridas el conocimiento de la infección tuberculosa *sin tubérculo*, la existencia de la infección *sin bacilo*; ya son realidades morbosas y hechos microbiológicos comprobados la *presencia del bacilo de Koch*, sin lesión anatómica de los tejidos, en los que se hospeda, la infección *no revelable* por elemento *organizado visible*; la variabilidad de la virulencia de *cada unidad microbiana infectante*, en relación con el organismo infectado.

Estas verdades de hoy, fueron hasta pocos años atrás, herejías imperdonables y los nombres de quienes las preveyeron o pretendieron demostrarlas, quedaban incluidos en el índice del clasicismo académico.

Natural era que así ocurriese. Los frutos para que den simiente prolifera deben madurar; el vapor para que vivifique la tierra ha de condensarse; y así las ideas de los genios como Ferrán, superiores a su época, madurarán con el tiempo y permitirán que los numerosos hechos experimentales, condensándose como lo hacen las gotitas de vapor, vivificarán el advenimiento de una nueva biología respetuosa con el axioma «los fenómenos de la naturaleza viva son oriundos de la interacción de elementos que organizados en complejos, constituyen el medio. *Por esto tales fenómenos varían con la amplitud de las reacciones que los condicionan*».

El problema de la variabilidad microbiana debe ser enfocado, a mi modo de ver, bajo sus aspectos más simples: como dependiente del fenómeno de la lisis que constituye un acto necesario a la finalidad del sér, como preparatorio de la función reproductora y a la organización y regeneración de la forma que caracteriza a la especie.

La lisis microbiana se resuelve en la desintegración inter e intragranular; y la ruptura del equilibrio que mantiene el *complejo bacteriano* y que le asegura la estructura, lo que

constituye el *acto mecánico* de la lisis es, como su consecuencia biológica, la dispersión de la materia viva en *unidades reproductoras*.

Estos actos constituyen una fase en el desarrollo de elemento bacteriano que integra su ciclo de vida. Ella rellena la laguna que se extiende entre la disociación extrema de la materia viva y la organización micelar. Así, pues, la fase invisible corresponde a la fase inicial de la organización de la materia viva, que culminará en la constitución del chromidio, cuyos gránulos reproductores asegurarán la forma y propiedades que, fijadas por herencia, caracterizarán la especificidad.

Las causas disgenéticas de la evolución de la materia viva, no pueden entretanto ser apartadas: ellas deben entrar y entran de hecho en la propia contingencia de la vida que es función del medio; del conflicto de estas causas con las causas biogénicas es como resulta el complejo biológico *vida-muerte-vida*, que asegura la perpetuidad de la materia viva.

En esta fase de las bacterias y de otros microorganismos patógenos se origina, pues, no sólo la variabilidad de la forma sino la de las propiedades bioquímicas.

A estas últimas están ligadas las propiedades patógenas de los virus y así el polimorfismo no representará solamente la consecuencia de la degeneración de la bacteria, sino también corresponderá al principio biológico de la variabilidad de los individuos.

El trabajo de organización del complejo vivo consubstanciado en la forma del elemento microbiano, orientado por las reacciones inter-dependientes entre las micelas y el medio, culmina en la condensación de la materia viva en gránulos dotados de propiedades intrínsecas, constituyendo elementos primordiales, capaces de nutrición, de crecimiento y de reproducción. Cada uno de esos elementos posee en sí mismo la energía orientadora de su *calidad*, cuya energía resulta de la influencia del medio que *fija* la calidad por selección.

Así, como consecuencia del fenómeno de adaptación, la substancia viva perdurará por la reproducción sucesiva, o entonces ella se desintegrará por lisis completa que culminará en la desintegración de las micelas.

De esta manera se comprende la ruptura de la línea directriz de la *unidad de forma* y de

propiedades de la materia viva primordial originando variedades mórficas y diversidad en las propiedades bioquímicas de los elementos vivos.

La intervención de las leyes de la herencia en la complejidad de su misterio permiten la admisión del conocimiento de los varios tipos perpetuados selectivamente y de formas anómalas o caducas destinadas a desaparecer.

Las investigaciones realizadas con distinta técnica y por distintos observadores para obtener el cultivo del ultra-virus tuberculoso demuestran a la vez que la diversidad de los resultados (en lo que concierne a la obtención de estos cultivos *in vitro*) la variabilidad de los elementos bacterianos obtenidos, tanto en lo que se refiere a la forma como a las propiedades patogénicas que ellos ofrecen.

Esta variabilidad es de tal manera notable que de primera intención se cree en la contaminación accidental de los cultivos.

Pero en general las contrapruebas practicadas desechan semejante hipótesis, ya que en los cultivos obtenidos no es fácil identificar a las bacterias que comunmente se observa que son la causa de las contaminaciones accidentales que suelen producirse en los laboratorios.

Tales organismos muéstranse particularmente exigentes en los medios de cultivo que les son convenientes, en las condiciones eugénicas, difíciles de precisar, y en la diversidad de su acción patogénica.

Estas razones de orden biológico y las que se desprenden de los cuidados y precauciones de una técnica rigurosamente esmerada no permiten admitir la hipótesis de la contaminación.

Se comprueba, por otra parte, en los cultivos obtenidos de los elementos filtrables del virus tuberculoso, la extremada fragilidad de esas estirpes, que son difíciles de reproducir o perduran poco tiempo.

Este fué el resultado de mi experiencia personal en los dos únicos casos en que obtuve cultivos partiendo de los filtrados de cultivos de tuberculosis de tipo humano.

En uno de estos casos se desarrolló en

caldo peptonado después de veinte días de incubación, un diplococo tetrágeno con propiedades morfológicas y culturales análogas a las del diplococo Ravetllat-Plá que no pudo ser identificado con éste por carecer el cultivo obtenido de sus propiedades patogénicas. Los cultivos inoculados a los cobayas resultaron completamente avirulentos (*).

En otra ocasión, filtrando cultivos de tuberculosis del tipo humano en agua de patata glicerizada a través de bujías Chamberland L 2 y L 3, guardé los filtrados en tubos estériles por espacio de tres meses, confiando obtener desarrollo de los elementos que hubiesen pasado a través de la bujía, puesto que estaban en las mismas condiciones en que se había desarrollado el cultivo original. Al cabo de ese tiempo los tubos se mantenían estériles. Adicioné entonces a cada tubo un tercio de sangre fresca desfibrinada de cobaya. Otros tubos testigos con agua de patata glicerizada recibieron la misma cantidad de sangre.

Todos los tubos, así los testigos como los que contenían el filtrado, excepto uno de éstos, se mantuvieron estériles. En él, después de los 20-30 días y de serle adicionado sangre, desarrollóse un pequeño bacilo difteroido, Gram-positivo, no ácido-resistente.

(*) Recientemente Almeida Magallanes presentó en la Sociedad Brasileña de la Tuberculosis (sesión del 21 de Octubre) una curiosa observación.

De un cultivo procedente de siembra efectuada en agar peptonado de pus caseoso de un cobaya inoculado con la bacteria de ataque de Ravetllat-Plá, aisló un micrococo alcohol-ácido-resistente. Este germen aislado medía de 0,3 a 0,8 de micron. Se desarrollaba bien en casi todos los medios de cultivo. En el agar peptonado el cultivo es blanco; cuando está exuberante el color es crema, haciéndose rugoso y brillante. Sembrándole en medios que contengan yema de huevo se transforma en b. ácido-alcohol-resistente, largo y granuloso: seriándole en medios minerales como la asparragina o en el nabo glicerizado, produce cultivos semejantes a los seriados.

Tanto el microorganismo ácido-resistente como el originario poseen franca virulencia para el cobaya; eso no obstante a la dosis de 30 a 50 miligr. produce lesiones caseosas sin tendencia a la generalización.

Resembrado este cultivo en los medios comunes (caldo simple y caldo glicerinado, agar inclinado y patata), no se desarrolló. Pero resembrado en caldo de carne glicerinado y adicionado de sangre, en caldo de carne con huevo, en agua de patata glicerinada con yema de huevo, reproducíase el cultivo, hasta la cuarta generación, en los medios con sangre, conservando los mismos caracteres, a excepción de las formas ligeramente dicotomizadas.

En el medio agua de patata glicerinada con huevo, al cabo de veinte días se encontraron formas alcohol-ácido-resistentes.

Era bastante claro que estas formas ácido-resistentes no representaban formas de desarrollo del cultivo. Todas las resiembras quedaban estériles y a medida que se hacían preparaciones con simiente original, el número de elementos ácido-resistentes iba disminuyendo hasta el punto de ser difícil encontrarlos en las últimas comprobaciones.

Al cabo de 4 generaciones los cultivos dejaban de desarrollarse.

La inoculación de semejante germen a los cobayas, salvo la formación de un pequeño nódulo en el punto de la inoculación y la formación de un absceso ganglionar en uno de los cobayas, en cuyo pus se encontraban las mismas formas no ácido-resistentes y Gram-positivas, mostróse desprovisto de virulencia.

Más felices fueron entretanto Waltis y Saenz, Ninni, Tougonneff y Zaccharof, Made-moiselle Fejgin, Sanarelli y Alessandrini, Lepile y Ravasini, van Deynse, que en vivo y en vitro han conseguido cultivos de ultra-virus en los cuales observaron no sólo formas de mutaciones nitidamente caracterizadas, como también la regeneración del tipo alcohol-ácido-resistente.

Quedan así dadas las pruebas experimentales de que, por cultivos artificiales y por la experimentación en vivo, es posible obtener formas de mutación bacteriana, oriundas de un tipo de bacilo tuberculoso dotado de sus propiedades clásicas.

Ciclo evolutivo del microbio tisiógeno

(Recientes estudios. Prioridad de Ferrán)

Por el Dr. H. SACABEJOS

Desde pocos años ha, se habla ya de un «ciclo evolutivo» del bacilo de la tuberculosis; cada día es más frecuente la denominación de «bacilo tisiógeno, de agente, ídem», reemplazando al título de «bacilo de Koch» con que se rotulaban sus estudios, y hasta va siendo frecuente, sobre todo en autores italianos, el llamar a ese microbio «micobacteria de la tuberculosis». Denominaciones todas que reflejan un concepto microbiológico que implica, si no un destronamiento del papel genético señalado a ese microbio tal como le definió su descubridor, Koch, hace 50 años, un desvío muy grande a atribuir a esa entidad o forma microbiana lo característico de toda la bacteriología del proceso fímico.

El clásico concepto de que el bacilo ácido-alcoholo-resistente de Koch era, en esa su

manifestación de forma y propiedades, el único agente de transmisión y patogeneidad de la tuberculosis, está sufriendo, cada día más, una revisión radical. La creencia de que era una especie fija, inmutable y responsable exclusiva de la tuberculosis natural, es hoy esencialmente combatida.

Todos los experimentadores reconocen que la prioridad en el ataque a ese concepto clásico, por tantos años dominante, corresponde al español Ferrán que ya en 1897, en memorable Nota a la Academia de Ciencias de París, inició el derrumbe de ese concepto, y en sus ocho Notas al Congreso Internacional de la Tuberculosis de París en 1905, aportó numerosas pruebas experimentales no sólo de la falsedad del criterio clásico, sino de una nueva doctrina bacteriológica a la vez que de