

Pompeyo: "¿quién es más grande, tú o César?", "no lo sabemos", contestó Pompeyo, "todavía no nos han visto morir"; y así es; la muerte es el momento más trascendental de la vida, y durante él puede exaltarse o desvanecerse el valor de una existencia; una sola vez nos está permitido morir, una vez sola, y si se presenta la oportunidad de morir por algo noble, el honor de una mujer, la salvación de un inocente, no hay que dudar un punto; la ocasión la pintan calva y hay que entregarse sin ningún reparo, sin ninguna vacilación. No a todos nos es dado morir heroicamente; pero la muerte, como la vida, tiene sus fanales; Kozlor, Schiller, Holman, pertenecen a esos fanales que, desde las amarguras de la enfermedad, nos enseñan a morir; una hermosa muerte es el coronamiento de una hermosa vida, y al concluir no puedo menos de recordar, como un homenaje a quien lo mereció en la vida y en la muerte, las siguientes palabras que parecen haber sido escritas en el silencio de una noche solitaria: "Al verte inactiva, sin el reposo del sueño, ciega, atormentada por un dolor espantoso, con tu alegría y tu hermosura muertas; sin quererlo, en esta fecha, en vez de saludarte con palabras, tuve que hacerlo con lágrimas." La esposa contestó: "Fué otro dolor para mí saber que no eras cristiano; ahora sé que te falta sostén ante el dolor y que quizá te falte la esperanza." (El diálogo de los esposos ignorados. Autor desconocido.)

## Contribución al Estudio de la Lacto-Gelificación del Suero Sanguíneo. Índice de Neo-formación de Kopaczewski

Por el Dr. ANTONIN CORNILLON \*

En diversas circunstancias el fenómeno de gelificación de las albúminas por las sustancias químicas ha sido estudiado, persiguiéndose fines diversos. En 1911, Kopaczewski señala la gelificación de la albúmina de huevo por un hidrosol de cobre. En 1920, Gaté nota la gelificación del suero sanguíneo por el formol del comercio. En 1926, Vernes y Briegs observan esta misma gelificación por las sales de fierro y los alumbres. En fin, en 1934, Kopaczewski, estudiando la acción filáctica del ácido láctico, fué sorprendido por el aumento de la

\* Trabajo reglamentario de turno leído en la sesión del 28 de julio de 1937.

viscosidad del suero en presencia de este ácido, viscosidad que puede alcanzar la gelificación, según la concentración de los cuerpos que se ponen en presencia del suero.

El "gel" obtenido es perfectamente transparente, pero a la larga se enturbia como consecuencia de un engrosamiento miscelar secundario. Es un fenómeno perfectamente reversible: por la diálisis se separa el ácido láctico y el "gel" se licúa; una nueva adición de ácido provoca de nuevo la gelificación. Esto permite la diferenciación del "gel" con los coágulos. El suero puede ser gelificado por otros ácidos, además del láctico; pero entonces la dosis gelificante precede inmediatamente a la dosis coagulante: se obtiene un coágulo y no un "gel". "Cosa notable: todas las sustancias llamadas cancerógenas, es decir, que provocan neo-formaciones malignas por su introducción en el organismo, tales como la nicotina, el pirrol, la piridina, etc., producen "geles" como el suero sanguíneo."

Numerosos factores influyen esta gelificación:

a) No carece de importancia el hecho de añadir el suero al ácido, o el ácido al suero; en el primer caso, la reacción se acelera y se retarda en el segundo.

b) La adición de una parte de agua, por pequeña que sea, retarda fuertemente la gelificación.

c) En el curso de su envejecimiento, el suero presenta variaciones de su poder gelificante.

d) La reacción es tanto más rápida cuanto que la temperatura es más elevada.

e) Los rayos X y los U. V. tienen acción sobre esta gelificación.

f) El abatimiento de la tensión superficial trae una aceleración de la gelificación.

g) Las sustancias viscosas provocan una aceleración, lo mismo que la presencia de polvos en suspensión.

El conocimiento de los factores que influyen la gelificación es indispensable, a fin de evitar las causas de error en la práctica de la reacción.

Kopaczewski, considerando, por una parte, que en los cancerosos:

1º La tensión superficial del suero está frecuentemente abatida.

2º Que este suero presenta una acumulación de mixoproteidos (albúminas de gelificación rápida) y un aumento de la cantidad de ácido láctico.

3º Que en los tejidos neo-formados se comprueba la presencia de una sustancia muy refrigerante que Nageotte considera como un producto de precipitación de ciertos coloides.

4º En fin, que las sustancias llamadas cancerógenas gelifican el suero sanguíneo.

Y considerando, por otra parte, los factores que influyen en la gelificación, ha estudiado el papel y el significado de la lacto-gelificación en el suero de los enfermos, presentando neo-formaciones.

Kopaczewski llama "Índice de Neo-formación" a la relación del tiempo de gelificación del suero normal con el tiempo de gelificación del suero patológico (tiempo expresado en minutos).

$$\text{Ind.} = \frac{\text{Tiempo del suero normal.}}{\text{Tiempo del suero patol.}} = \frac{\text{Tn.}}{\text{Tp.}}$$

### Técnica de la reacción

Simple en apariencia, esta reacción presenta numerosas causas de error que pueden hacer cambiar los resultados:

1º El suero debe ser tomado en ayunas.

a) Ayuno alimenticio para evitar la presencia de materias grasas que, abatiendo la tensión superficial, aceleran la reacción.

b) Ayuno medicamentoso: los sujetos que hayan tomado gardeñal, benzoato de sodio o que estén en estado de ebriedad, dan una reacción positiva; es sabido que esas sustancias abaten la tensión superficial.

2º La punción venosa debe hacerse sin que la circulación sea estorbada, o al menos, ésta debe restablecerse desde que la aguja penetra en la vena; durante la estasis sanguínea hay enriquecimiento de la sangre en ácido carbónico, que modifica la tensión superficial.

3º Causas de error debidas al ácido láctico:

El ácido debe ser concentrado y de 1.24 de densidad. Esta den-

sidad, exigida por el Codex francés, corresponde a 97% de ácido puro. Las otras farmacopeas que no sean la francesa, dan como densidad 1.21, lo que corresponde a 80% de ácido puro.

Este es un punto importante, porque el empleo de un ácido de concentración inferior a 97% es causa de muchos errores.

4ª La medida de una fracción de centímetro cúbico de un líquido extremadamente viscoso es delicada. Un procedimiento sencillo consiste en fijar el número de gotas necesarias para tener la fracción de centímetros cúbicos deseada.

5ª En fin, la temperatura debe ser constante durante todo el tiempo que dura la experiencia; la menor variación trae una modificación profunda en la gelificación.

En un tubo de hemolisis se colocan sucesivamente:

- 1º 2 c. c. de suero claro centrifugado y no hemolisado.
- 2º 0.20 c. c. de ácido láctico de 1.24 de densidad, medido en gotas.

Se mezcla cuidadosamente, se tapa el tubo y se coloca a temperatura constante (20° C. de preferencia).

Inclinando el tubo, se da uno cuenta, en un momento dado, que se puede voltear boca abajo sin que el contenido escurra. Estos ensayos de voltear el tubo no deben hacerse muy frecuentemente, porque habría estorbos mecánicos a la gelificación.

De los resultados obtenidos Kopaczewski concluye: "La reacción de gelificación sérica no es específica del cáncer; pero entre los casos positivos, el diagnóstico debe hacerse entre la tuberculosis evolutiva, las afecciones hepáticas y el cáncer."

En 1935, Guy expone en la Sociedad de Biología de París, el resultado de 160 reacciones de Kopaczewski y concluye: "1º Los sueros normales o de enfermos no cancerosos se gelifican tan rápidamente como los sueros cancerosos. 2º Hay sueros neoplásicos que se gelifican tan lentamente como los normales."

Al principio de 1936, Laura Cappon, de sus trabajos sobre gelificación, concluye en el mismo sentido que Kopaczewski: "La reacción no es específica del cáncer. Pero el porcentaje que da (85%) en comparación con otras reacciones propuestas para el diagnóstico precoz del cáncer, es elevado. Además, es siempre negativa en los individuos

sanos. Siempre positiva en el principio del cáncer o en los estados pre-cancerosos, puede llegar a hacerse negativa en los enfermos muy avanzados o caquéuticos.' Y este autor añade: "...lo que permite considerarla como una ayuda preciosa y puede ser de gran utilidad para el descubrimiento precoz de las neo-formaciones".

En 1936 y 1937, Kopaczewski continúa demostrando, por medio de sus trabajos, la positividad de la reacción en los cancerosos y pre-cancerosos, la tuberculosis y las lesiones hepáticas. La reacción se hace negativa en los cancerosos muy avanzados y caquéuticos.

Nos hemos propuesto, a nuestra vez, estudiar el valor de esta reacción.

Colocándonos en las mismas condiciones de experimentación y evitando al máximo las causas de error indicadas más arriba (suero, ácido láctico, temperatura, etc.), hemos determinado el promedio del tiempo de gelificación en sueros normales y patológicos.

### I. Individuos normales

Nuestras observaciones se han hecho: 1º, en 43 sujetos sanos. El promedio de tiempo de gelificación así encontrado, ha sido de 300 minutos. Esta cifra será, pues, el numerador de la relación que Kopaczewski llama "Índice de Neo-formación". Para este numerador Kopaczewski da 280 minutos. La diferencia, prácticamente nula, para el establecimiento de la relación, proviene, probablemente, por una parte, del ácido láctico empleado, de la temperatura, de la experiencia, y, por otra parte, se puede suponer que la altura tenga una ligera influencia.

Hacemos notar que es indispensable, para poder obtener resultados comparables y significativos, que cada experimentador establezca su promedio de tiempo normal de gelificación que deberá servirle de numerador al "Índice de Neo-formación" y que las reacciones sobre los sueros patológicos sean ejecutadas con el mismo ácido láctico y en las mismas condiciones que han servido para el establecimiento del tiempo normal.

Se debe procurar, además, ponerse en condiciones de experiencia tales, que el tiempo normal de gelificación no se aparte notablemente

de 280 minutos, tiempo obtenido por Kopaczewski, con el fin de que los resultados de todos los experimentadores sean comparables entre sí.

Kopaczewski y Laura Cappon han considerado como positivos, o sean patológicos, los tiempos de gelificación inferiores a 155 minutos, correspondiendo a los índices de neoformación superiores a 1.8, y como negativos, es decir, normales, los índices inferiores a esta cifra.

Con el promedio que hemos encontrado de 300 minutos como tiempo normal de gelificación, este índice de 1.8 corresponde a un tiempo de gelificación de 166 minutos. Nosotros hemos considerado como índices negativos, es decir, normales, todos los tiempos de gelificación superiores a 180 minutos, correspondiendo a un índice inferior a:  $I = \frac{300}{180} = 1.6$ . Quedamos, por consiguiente, en los límites indicados por el autor.

Nuestros índices positivos, es decir, patológicos, son todos mayores que 2, y la mayoría es superior a 3. Existe, pues, un margen bastante amplio entre el índice negativo máximo de 1.6 y el índice positivo mínimo de 2.

En 43 observaciones hechas sobre sujetos sanos no hemos encontrado ningún índice superior a 1.7.

## II. Enfermos con reacciones negativas

En los sueros de **53 enfermos** que hemos examinado, la reacción salió negativa (o sea normal), **29 veces**, con un índice inferior a 1.7, y, por consiguiente, con tiempo de gelificación superior a 180 minutos.

Sobre estos 29 enfermos encontramos un caso de cáncer muy avanzado, en estado caquético:

Sra. C., con cáncer avanzado de los dos senos, con núcleos de propagación en la columna vertebral y estado caquético. Esta observación cabe en las conclusiones de Kopaczewski y de Laura Cappon, quien dice: "La reacción puede volverse negativa en los cánceres muy avanzados y en los estados caquéticos."

Los otros 28 casos correspondieron a diagnósticos, como siguen: 2 de sífilis, 4 de diabetes, 4 de fiebre paratifoidea o infecciones intestinales, 1 de disentería, 1 de hipertrofia prostática, 3 de nefritis cró-

nica con uremia moderada, 3 apendicitis sin complicaciones hepáticas, 1 de reumatismo articular, 3 de lesiones cardíacas compensadas, 2 de hipertensión arterial, 2 de dispepsia, 1 de asma y 1 de hernia.

### III. Enfermos con reacciones positivas

En fin, en 24 casos de índice positivo (o sea patológico), se pueden formar cinco grupos:

#### I. 3 casos de cánceres confirmados.

Nº 84. Sr. F. Cáncer de la próstata. T., 70'; índice, 4.3.

Nº 96. Srita. A. P. Cáncer del seno izquierdo con propagación a la pared torácica y al pericardio. Asistolia; muerta al día siguiente. T., 40'; índice, 5.

Nº 83. Cáncer del estómago. T., 60'; índice, 5.

En los tres casos de cánceres confirmados los índices de neoformación fueron fuertemente positivos, de acuerdo con los trabajos de Kopaczewski y Laura Cappon. Debemos hacer notar, sin embargo, que la enferma número 96 cabría quizá mejor en el grupo de los preagónicos, pues murió al día siguiente de la reacción, y el índice positivo muy fuerte de 7.5 está más de acuerdo con el estado agónico en que se encontraba, que con el estado avanzado de un tumor canceroso. En efecto, hemos visto anteriormente que en estos enfermos de cánceres avanzados y caquéticos la reacción se vuelve generalmente negativa.

#### II. 3 casos de tumores benignos.

Nº 74. Srita. M. P. Quiste sinovial de la muñeca. T., 90'; índice, 3.4.

Nº 76. Srita. M. S. Lipoma subcutáneo de la región dorsal izquierda en vía de crecimiento. T., 90'; índice, 3.4.

Nº 85. Sra. D. Tumor del seno. Operada. El examen histopatológico demostró un adenoma. T., 110'; índice, 2.9.

Los tres casos de tumores benignos con reacción positiva de mediana intensidad, 2.9 y 3.4, nos sugieren la idea de seguir investigando los resultados de la reacción en otros casos de tumores benignos, y también la posibilidad de que quizá la positividad de la reacción en estos casos, indicara un riesgo de transformación maligna y la indicación de practicar luego la extirpación de estos tumores.

#### III. 5 casos de tuberculosis o estados pre-tuberculosos.

Nº 89. Sra. L. Tuberculosis pulmonar con bacilos de Koch en la expectoración. Muerta algunos meses después. T., 70'; índice, 4.3.

Nº 73. Srita. V. M. Estado general deficiente, flaca, con antecedentes familiares tuberculosos. Operada hace 3 años de apendicitis. T., 80'; índice, 3.8.

Nº 82. Srita. B. M. Estado general deficiente, flaca. Reglas hemorrágicas. Recientemente operada de apendicitis. T., 100'; índice, 3.

Nº 79. Sra. L. Artritis tuberculosa de la cadera izquierda. T., 90'; índice, 3.4.

Nº 75. Srita. F. R. Bronquitis crónica, recrudecida en cada invierno, sin bacilos de Koch. T., 90'; índice, 3.4.

Nuestra observación de una tuberculosa avanzada confirma las reacciones positivas obtenidas por Kopaczewski. Las reacciones positivas obtenidas en caso de estado general deficiente, sobre todo cuando hay antecedentes familiares tuberculosos, nos sugieren también la idea de que en estos casos pudiera servir de toque de alarma, anunciando la inminencia y el peligro de la aparición de la tuberculosis confirmada.

#### IV. 8 casos de enfermedades del hígado.

Nº 77. Srita. A. Operada hace 10 años de apendicitis; cirrosis hepática con congestión dolorosa del hígado y vómitos de bilis en el momento de practicar la reacción. T., 90'; índice, 3.4.

Nº 78. Srita. I. C. Dispepsia, inapetencia, hígado crecido, hemorroides operadas. T., 80'; índice, 3.8.

Nº 80. Sr. P. S. Convaleciente de hepatitis aguda con hígado crecido y doloroso y vómitos de bilis. Diabetes. En la juventud, pleuresía tuberculosa. T., 75'; índice, 4.

Nº 86. Sr. S. M. Cirrosis hipertrófica. Hemorroides operadas. Insuficiencia hepática. Prueba de Quiek, fuertemente positiva. Eliminación mala del benzoato de sosa. Prueba del rosa de Bengala, 30%.

Nº 88. Sr. E. L. Operado de apendicitis gangrenosa perforada, congestión hepática consecutiva, con urobilinuria intensa. T., 130'; índice, 2.3.

Nº 82. Sr. D. A. Sífilis antigua con Wassermann negativa. Nefritis crónica. Insuficiencia hepática. Prueba del rosa de Bengala al 25%; urobilinuria. T., ... índice, ...

Nº 94. Sr. H. A. Cirrosis hipertrófica alcohólica con hígado enorme. Insuficiencia hepática. Tuberculosis pulmonar de la base izquierda, con bacilos de Koch en la expectoración: T., 140'; índice, 2.1.

Nº 95. Sra. K. Colecistitis operada. Hígado congestionado. Insuficiencia hepática. T., 140'; índice, 2.1.

Los resultados de nuestros ocho casos de reacciones positivas en enfermos con lesiones hepáticas, están completamente de acuerdo con los resultados obtenidos por Kopaczewski y Laura Cappon.; y suponemos que esta reacción pueda ser de utilidad en los casos de enfermos del hígado y de las vías biliares para apreciar el estado funcional de la celdilla hepática.

V. 5 casos de enfermos agónicos o preagónicos.

Nº 81. Sr. J. M. Aneurisma aórtico, embolia cardíaco, asistolia. Muerto a los dos días de la reacción. T., 90'; índice, 3.4.

Nº 87. Sr. L. F. Coma urémico, urea en la sangre, 95. Urobilinuria, pigmentos biliares. Muerto al día siguiente de la reacción. T., 60'; índice, 5.

Nº 90. Sr. J. Septicemia estafilocócica; muerto al día siguiente de la reacción. T., 170'; índice, 1.8.

Nº 91. Sr. F. R. Operado de prostatectomía. Infección urinaria. Urea en la sangre, 0.70 grs. Muerto el día siguiente. T., 30'; índice, 10.

Nº 93. Embarazo de 7 meses. Eclampsia. Urea de la sangre, 1 gr. Muerta al día siguiente de la reacción. T., 30'; índice, 10.

Los resultados que hemos obtenido en nuestro quinto grupo de enfermos, agónicos o preagónicos, son enteramente nuevos y no los hemos visto señalados ni por Kopaczewski, ni por Laura Cappon, ni por ningún autor.

Creemos que la positividad de la reacción en estos casos se puede explicar de la manera siguiente: en el estado agónico, en general, el suero se enriquece en ácido carbónico por la deficiencia de las funciones circulatorias y respiratorias; de allí una baja de la tensión superficial que favorece una rápida gelificación, como lo hemos visto. También pudiera haber en estos estados una acumulación, en el suero, de ácido láctico y de sustancias coloidales que provoquen una aceleración en la reacción de gelificación. Sería interesante aclarar estos puntos.

De cualquier modo, los índices más elevados que hemos observado, hasta 10, lo fueron en estos enfermos y pensamos que los enfermos graves que presenten una reacción de gelificación positiva intensa tienen un pronóstico muy serio y debiéndose temer en estos casos una muerte rápida.

### Conclusiones

1ª Todos los sujetos sanos que hemos examinado han presentado una reacción negativa, es decir, un índice de neo-formación inferior a 1.7 con tiempo de gelificación superior a 180 minutos.

2ª Hemos encontrado las reacciones positivas con un índice de neoformación mayor de 1.8, con tiempo de gelificación inferior a 180 minutos en los sueros de enfermos de cáncer, de algunos tumores de apariencia benigna, de tuberculosis y pre-tuberculosis, de hepáticos y de enfermos agónicos.

3ª La reacción de gelificación de Kopaczewski es una ayuda importante en el diagnóstico del cáncer, de la tuberculosis y de las afecciones hepáticas.

4ª Creemos muy probable que la reacción de gelificación de Kopaczewski pueda ser útil para ayudar a descubrir los principios del cáncer y de la tuberculosis, cuando faltan todavía los síntomas clínicos para establecer el diagnóstico.

5ª La aparición de una reacción de gelificación positiva intensa en una enferma grave, debe hacer temer una muerte próxima.

(Trabajo hecho en el Laboratorio del Hospital Francés.)

### BIBLIOGRAFIA

Publicaciones de Kopaczewski sobre la gelificación del suero sanguíneo.

Presse Médicale, año de 1921, p. 595.

Boletín de la Sociedad de Terapéutica, año de 1933, pág. 241.

Informe de la Academia de Ciencias, año de 1934, pág. 1271.

” ” ” ” ” ” ” ” 1934, ” 1947.

” ” ” ” ” ” ” ” 1935, ” 266.

” ” ” ” ” ” ” ” 1935, ” 947.

” ” ” ” ” ” ” ” 1935, ” 1229.

” ” ” ” ” ” ” ” 1936, ” 990.

” ” ” ” ” ” ” ” 1936, ” 1212.

” ” ” ” ” ” ” ” 1936, ” 1716.

” ” ” ” ” ” ” ” 1937, 1º de marzo.

” ” ” ” ” ” ” ” 1937, 8 de febrero.

” del Congreso de Radiobiología. Venecia, septiembre de 1934.

Boletín de la Sociedad de Biología, año de 1934, pág. 869.

” ” ” ” ” ” ” ” 1935, ” 846.

” de Ciencias Farmacológicas, año de 1935, págs. 87 y 135.

Permeabilidad celular y el problema del cáncer. París, 1934. Le François, editor.