GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA N. DE MEDICINA

REGISTRADO COMO ARTICULO DE 2ª. CLASE EN LA ADMINISTRACION GENERAL DE CORREOS
CON FECHA 13 DE ABRIL DE 1938

TOMO LXVIII

DICIEMBRE DE 1938

NUMERO 6

TRABAJOS ACADEMICOS

Diagnóstico bioquímico del cáncer *

Por el Dr. LUIS GUTIERREZ VILLEGAS.

El diagnóstico oportuno del cáncer, es decir, cuando los datos clínicos todavía son vagos e insuficientes para poder establecerlo, ha constituido una de las más grandes preocupaciones de quienes se dedican a estos estudios y corresponde a los biólogos investigar sobre los medios a que puede recurrirse, para descubrir desde su principio la naturaleza cancerosa de una lesión aparentemente benigna, así como aportar datos que inclinen el juicio del clínico para admitir la benignidad o malignidad de un proceso cuando el caso sea dudoso o cuando, por la localización anatómica profunda, sólo sea posible afirmar la naturaleza del padecimiento cuando éste se encuentre muy avanzado y, por lo tanto, con menos probabilidades de tener éxito en el tratamiento.

Desgraciadamente no podemos ilusionarnos y tenemos que pensar que los resultados decisivos en el dominio químico-biológico del diagnóstico del cáncer, no se alcanzarán teniendo en cuenta un solo criterio, empleando una sola reacción, sino que tenemos que aplicar distintos métodos que estén fundados en puntos de vista diferentes. Una valorización de conjunto de las diferentes reacciones es lo único que nos puede guiar, pues un resultado aislado no es más que un auxiliar, carente de valor diagnóstico. La meta no está solamente en comprobar los casos dudosos u oscuros, si-

(*) Leído en la sesión del 30 de marzo de 1938.

no también en investigar la predisposición, en buscar los futuros cancerosos, para implantar en ellos las medidas profilácticas que conocemos; forma en la cual la lucha contra este azote de la humanidad podrá ser más efectiva.

Las investigaciones bioquímicas sobre el cáncer han permitido establecer una serie de hechos, de cuyos estudios se desprenden halagadoras promesas aplicables al diagnóstico y profilaxis de esta enfermedad.

Es de todos conocido que en el tejido canceroso existe una preponderancia del potasio sobre el calcio y que esta primera sustancia ejerce una acción favorecedora o activante sobre el cáncer, contrariamente a la acción del calcio que es inhibidora. Igual cosa podemos decir respecto del magnesio, cuya acción inhibidora parece comprobada, siendo digno de recordarse que en Egipto, donde el suelo es muy rico en magnesio, se observa una frecuencia de los tumores malignos diez veces mayor que en Europa y América.

En el dominio de la Química orgánica encontramos una acción antagonica entre la colessterina y la lecitina. La proporción de colessterina es muy alta en el tejido tumoral y, según Roffo, ya se encuentra aumentada en el tejido precanceroso y considera esta sustancia como un factor favorecedor del desarrollo del cáncer; esta acción no queda limitada solamente a la colessterina, sino que es general del grupo de las esterinas que junto con las sustancias aromáticas vecinas poseen un importante papel fisiológico.

En relación con este antagonismo colessterina-lecitina, tenemos alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular, en gran parte de naturaleza lipoídica, que se manifiesta en el tejido canceroso por un aumento de la nutrición, del crecimiento y de la malignidad. En este fenómeno volvemos a encontrar la acción favorecedora del potasio que, según las experiencias de Wattermann, tiene una clara acción permeabilizante.

De los estudios de Linke se desprende que las concentraciones de sales minerales contenidas en el suero obtenido de un coágulo exprimido sucesivamente son diferentes, y en el caso que nos ocupa particularmente del potasio y del magnesio.

En la sangre normal se encuentra una baja de concentración de los eritrocitos al suero, de 30 a 43% para el potasio y de 1 a 2% para el magnesio, observándose valores más altos en el cán-

cer. Estas diferencias de concentración deben de estar ligadas a un proceso de difusión entre los eritrocitos y el suero, lo que depende a su vez de la calidad lipoide de los estromas.

Se ha construído un aparato especial de cristal, que permite la separación de las distintas fracciones del suero para hacer esta determinación, cuyos resultados han sido satisfactorios en la clínica quirúrgica de Viena, según la opinión de Hinsberg.

Se ha comprobado por Shiller, que el tejido canceroso en el principio de su desarrollo no contiene glucógeno, contrariamente al tejido sano original, y esto ha sido aprovechado por el mismo autor para hacer la prueba que lleva su nombre, muy usada sobre todo en ginecología para el diagnóstico del cáncer del cuello uterino. La prueba consiste en una embrocación de solución acuosa de yodo que tiñe en moreno el tejido sano y deja con el color original el tejido canceroso.

Los estudios sobre tensión superficial han comprobado que los extractos de tejidos cancerosos tienen una tensión mucho más baja que los extractos correspondientes de tejidos sanos o de tumores benignos, habiendo comprobado Kopaczewsky que también existe dicha baja de tensión superficial en la sangre de los cancerosos.

La determinación del pH, ha permitido encontrar cierto grado de alcalosis en el curso del cáncer, dándole Reding el valor de un factor predisponente. Woodward y asociados, estudiando en Norteamérica una minuciosa estadística, llegan aún a admitir que el grado de alcalosis está en relación con el pronóstico de la enfermedad.

El estudio del metabolismo de la glucosa tiene particular interés en el canceroso. Desde 1875 sabemos por E. Freund que existe cierto grado de hiperglicemia en estos enfermos. La curva de la glicemia en la prueba de tolerancia para la glucosa es muy semejante en la observada en la diabetes, es decir, primero un aumento inmediato y marcado, seguido de una disminución lenta de la glicemia. Reding considera estos casos como predispuestos para el cáncer.

Es interesante recordar lo asentado por Wetzler, Ligeti y Kostenblatt, quienes observaron que la asociación de diabetes y cáncer trae la disminución o supresión de la glucosuria, permaneciendo la glicemia elevada. La actividad glucolítica del tejido can-

ceroso es mucho mayor que la del normal, así como la formación del ácido láctico consecuencia de la primera; Warburg cree que esto es debido a una modalidad diferente de la acción de los fermentos de los cambios gaseosos en el tejido canceroso. En los glóbulos rojos de los enfermos de cáncer se comprueba también una mayor actividad glucolítica en aereobiosis que en los glóbulos rojos de sujetos normales.

Ascoli comprobó estos hechos y dispone la prueba, como describiré en seguida, encontrando que mientras que en la sangre venosa, sin estasis, extraída en ayunas y en reposo completo, existen de 10 a 12 miligramos por ciento de ácido láctico, en el experimento de glucolisis halló valores entre 30 y 80 miligramos por ciento, llegando en algunos enfermos hasta más de 100 miligramos. Como se ve, las diferencias son muy marcadas y el autor afirma que es de alto valor diagnóstico este resultado.

La experiencia se dispone en la siguiente forma:

Tubo No. 1.—3 c. c. de solución de Ringer glucosada al 0.2%.

Tubo No. 2.—1 c. c. de glóbulos rojos de canceroso, lavados con suero fisiológico + 3 c. c. de Sol. de Ringer glucosada al 0.2%.

Tubo No. 3.—1 c. c. de glóbulos rojos de una persona sana lavados con suero fisiológico + 3 c. c. de Sol. de Ringer glucosada al 0.2%.

Tubo No. 4.—1 c. c. de glóbulos rojos de canceroso lavados + 3 c. c. de Sol. de Ringer pura.

Tubo No. 5.—1 c. c. de glóbulos rojos lavados de sangre normal + 3 c. c. de Sol. de Ringer pura.

Todos los tubos se ponen por tres horas a la estufa a 37 grados y después se titula la cantidad de ácido láctico presente en cada tubo.

Los tubos testigos 1, 4 y 5 no deben contener ácido láctico. El tubo No. 3 que contiene sangre normal presenta una pequeña cantidad de ácido láctico y el tubo No. 2, que contiene sangre de canceroso, siempre da una titulación alta de ácido láctico. Hinsberg da a esta investigación un alto valor diagnóstico.

El cuadro hemático en el cáncer tiene modalidades muy variadas que no permiten apoyarse en él para basar un diagnóstico; su empleo, sin embargo, es de utilidad para la eliminación de otros padecimientos y rinde grandes servicios para seguir la evo-

lución del organismo cancerizado. Morrison estudiando el hemograma de numerosos casos, acepta como más frecuentes las siguientes modificaciones: Anemia con macrocitosis, policromasia y normoblastemia. Leucocitosis neutrófila, asegmentopenia y eosinopenia.

Además de las investigaciones ya mencionadas, existen numerosos métodos que han sido propuestos para el diagnóstico del cáncer. Para comodidad de su descripción Hinsberg los divide en: Métodos inmuno-biológicos. Métodos de fermentación. Métodos carcinolíticos. Métodos de labilidad. Esta clasificación es un poco arbitraria, pues varias reacciones participan a la vez de las características de distintos grupos.

10.—**Métodos inmuno-biológicos:** El éxito obtenido con estos métodos en las enfermedades infecciosas alentó a varios investigadores a buscar su aplicación en el diagnóstico del cáncer. La fijación del complemento, hecha usando como antígeno diversos extractos de tejido canceroso, no dió resultado satisfactorio y los trabajos de Lehmann, Facius y Hirszfild brillantemente logrados en sus experiencias en animales, en los que obtuvieron mediante inyecciones de material carcinomatoso, antisueros que fijaban intensamente el complemento en presencia de lipoides de cáncer, no pudieron tener aplicación clínica. En el campo de las reacciones alérgicas, B. Gruskin, de Philadelphia, cree haber encontrado una reacción específica del cáncer. Establece el principio de que proteínas de carácter embrionario están presentes en el tumor y que provocan no solamente la formación de precipitinas en la sangre circulante, sino que también las celdillas fijas responden con manifestaciones alérgicas cuando se emplean los antígenos adecuados, los cuales son extractos de tejidos embrionarios de origen epitelial, en el caso del carcinoma, y de origen conectivo en el caso del sarcoma. Para el carcinoma emplea extracto de páncreas y de glándulas submaxilares de embriones de vacas y para el sarcoma emplea la gelatina de Wharton y médula roja ósea. Estos antígenos son inyectados en la dermis y al cabo de 15 minutos se observa una área inflamatoria con formación de seudópodos en los casos positivos. Los buenos resultados de esta reacción en manos de Gruskin, pronto llamaron la atención del mundo médico y en el Hospital General de Philadelphia se nombró una comisión formada por los doctores Mac Farland, Clark y Friedman para hacer

un estudio de la misma y ver si era digna de emplearse como procedimiento de rutina en el diagnóstico del cáncer. Esta comisión hizo estudios minuciosos del fundamento, realización y resultados de la reacción y formuló numerosas objeciones que no menciono para no salir de los límites de este trabajo y concluyó que no debía aceptarse por ser muy bajo el número de positivas en los casos confirmados (68.7%) y por carecer de especificidad, pues en sujetos normales también obtuvieron numerosas reacciones positivas.

20.—**Métodos de fermentación:** El tipo de estas reacciones lo constituye la de Abderhalden. Este autor partía del principio de que después de la aplicación de sustancias químicas complejas, químicamente definidas, se podía demostrar en la sangre la presencia de fermentos que antes no existían, los cuales poseen la facultad de catabolizar de manera específica el antígeno aplicado. Se pudieron demostrar después del tratamiento con lactosa, una lactasa; de almidón, una amilasa, etc.; pero de manera muy particular tras la aplicación de sustancias proteicas, sus fermentos respectivos, los cuales fueron llamados "de defensa", en virtud del papel biológico que se les suponía desempeñar. Las principales aplicaciones prácticas de este principio fueron para el diagnóstico del embarazo y del cáncer. El suero sanguíneo de una persona sana carece de poder proteolítico sobre el tejido canceroso; poder que tiene el suero de un enfermo de este padecimiento sobre el tejido mencionado. Es por demás decir que al hacer la reacción es necesario emplear un tejido canceroso idéntico al que se trata de diagnosticar, pues la acción de estos fermentos es altamente específica, lo que hace su realización muy difícil y su resultado a veces incierto puesto que mientras no se logre un resultado positivo, habrá que probar un gran número de antígenos. De principio semejante parten Lehman, Facius y Witting, quienes encontraron que los fermentos proteolíticos del suero normal catabolizan la albúmina de sueros tumorales, pero nunca la del suero de individuos sanos.

30.—**Métodos carcinolíticos:** De gran importancia por su valor diagnóstico, así como por las consecuencias que derivan del estudio de su mecanismo, es la reacción carcinolítica de Freund, Kammer y Neuberg. Ellos observaron que los sueros normales disuelven las células cancerosas, de tal manera que microscópica-

mente casi desaparecen o sólo quedan rastros de ellas, mientras que el suero carcinomatoso carece de esta facultad y hasta muestra protección frente a la acción lisante del suero normal. Esta acción carcinolítica es considerada como un medio de protección del organismo frente al cáncer. Freund admite que la causa de este estado particular de la sangre de los cancerosos, reside en la flora intestinal de estos enfermos y encontró que dicha flora fabrica substancias protectoras de las células neoplásicas a partir de la digestión bacteriana de las grasas animales. La substancia carcinolítica del suero normal se ha clasificado como un ácido dicarbónico saturado, con un peso molecular de 500 y unido a la fracción euglobulina del suero. La substancia célula-protectora es también un ácido dicarbónico pero no saturado y unido a las núcleo-globulinas, con un peso molecular de 550. Estas dos substancias no sólo se encuentran en la sangre sino también en el extracto de órganos, especialmente del timo. Otros investigadores han aislado substancias célula-protectoras del intestino de enfermos de carcinoma, encontrándolas formadas especialmente por ésteres de colestestina.

Para hacer la prueba de carcinolisis se emplea una emulsión de células cancerosas procedentes de tumores humanos; se mezcla con 20 veces su volumen de suero a examinar y se cuenta en un hematímetro el número de celdillas. Después de 24 horas de incubación a 37 grados se repite la cuenta y con el suero no canceroso se observa una disminución del número de celdillas cuando menos del 20%. Los sueros cancerosos no tienen ninguna acción sobre las celdillas. Klein presenta una estadística de 30,000 exámenes por este método con un 95% de aciertos; pero hace notar que en dichos casos fueron eliminados los que él llama "factores alterantes", como son las irradiaciones por radium y por rayos X, las intervenciones quirúrgicas, la aplicación de hipnóticos y otros medicamentos que pueden falsear los resultados.

En relación con la facultad célula-disolvente del suero normal, es importante recordar también los estudios de Willhem y de Stern, quienes bloqueando el sistema retículo-endotelial o haciendo una reducción del mismo por esplenectomía, observaron que la sangre pierde su propiedad lítica comportándose como sangre de canceroso. Estos investigadores han comprobado experimentalmente que el bloqueo del sistema retículo-endotelial aumenta la pre-

disposición al cáncer y admiten que dicho sistema ejerce cierta acción antineoplásica.

El año de 1926 Fuchs, estudiando el contenido de proteasas de la sangre en distintas especies animales, observó que el suero de una especie no cataboliza o lo hace en una mínima proporción la fibrina de la especie propia, pero si la fibrina es de especie extraña la catabolización es completa. Cuando la fibrina procede de una sangre enferma (cáncer, sífilis, tuberculosis), es catabolizada aunque sea de la misma especie que el suero. Esta catabolización hetero-patológica fué el principio que aprovechó Fuchs para establecer su reacción para el diagnóstico del cáncer, la cual puede resumirse en la siguiente forma:

- 1.—El suero de una persona sana no cataboliza la fibrina normal, o lo hace en mínima proporción.
- 2.—El suero de una persona sana cataboliza la fibrina de canceroso.
- 3.—El suero de un portador de cáncer cataboliza la fibrina normal.
- 4.—El suero de un portador de cáncer no cataboliza la fibrina procedente de un canceroso.

La reacción se dispone colocando: En el primer tubo 1 c. c. del suero a examinar, solo. En el segundo tubo 1 c. c. del suero más fibrina normal. Y en el tercer tubo 1 c. c. de suero más fibrina cancerosa. Estos tubos son sometidos a incubación a 37 grados durante dos horas como mínimo y después es titulado el nitrógeno residual. Del resultado de esta dosificación en los distintos tubos se saca la conclusión teniendo en cuenta, más que los valores absolutos, las diferencias de nitrógeno encontrado en cada uno de ellos. La determinación del nitrógeno residual se hace por el método de Kjeldahl y es de la mayor importancia hacer un tratamiento idéntico a los distintos tubos de cada prueba, pues el error máximo permitido es de 0.04 miligramos por ciento. El autor recomienda algunos detalles técnicos para esta microdeterminación del nitrógeno, que no detallaré por ser este trabajo de índole general. Fuchs considera el mecanismo de esta reacción como una acción diastásica, pues presenta los caracteres esenciales de las mismas; pero algunos hechos en apariencia contradictorios, en que se observó en vez de aumento una disminución del nitrógeno residual, lo indujeron a pensar que interviene también el mecanismo de antígeno-anticuerpo. Este hecho no disminuye el valor de la prueba de Fuchs, pues sólo se ha observado experimentalmente

cuando se inyectan extractos tumorales en organismos sanos. La reacción de Fuchs ha dado un 90% de aciertos en manos de su autor; pero Hinsberg nos dice que todavía es prematuro dar un fallo y que debemos esperar nuevas experiencias.

4o.—**Reacciones de labilidad o floculación:** Numerosas reacciones de este tipo han sido propuestas. Sólo citaré las de Botelho, Roffo y Bendien, por ser las más estudiadas. La de Botelho se funda en la precipitación de los coloides del suero por medio del reactivo yodo-yodurado, en medio ácido. Se ha observado que presenta un alto porcentaje de positividad en el cáncer, hasta 90% según Hartman, pero frecuentemente también es positiva en otros padecimientos; citándose especialmente tuberculosis, cirrosis hepática, diabetes, embarazo y tifoidea.

Las modificaciones hechas a esta reacción con el fin de eliminar las causas de error, procedentes de las variaciones de la proporción de albúmina en el suero, que se presentan en enfermedades que dan reacciones positivas fuera del cáncer, no han sido completamente satisfactorias. La reacción de Roffo, propuesta por el eminente profesor argentino, adolece del mismo defecto, pues según las estadísticas es positiva en el 90% de los sueros cancerosos, mientras que otras enfermedades dieron un 9.52% de positivas falsas. Sin embargo, su aplicación es de utilidad cuando pueden ser eliminados por otros medios de diagnóstico los padecimientos que se prestan a confusión.

La reacción de Bendien, fundada en la floculación del suero bajo la influencia de mezclas con diferentes pH, preparadas con cantidades variables de vanadato de sodio y ácido acético, no dejan de ser también una halagadora promesa. Su autor describe una curva de floculación que se caracteriza para el cáncer por ser total en las soluciones con un pH de 3.3 y 3.4 ó sea en los seis primeros tubos de su reacción, mientras que el suero normal empieza a flocular del séptimo tubo en adelante. Bendien obtiene curvas de floculación distintas, que ha representado gráficamente y que considera típicas de diversos padecimientos; sin embargo, estos estudios tienen por el momento más interés teórico que práctico, pues curvas de enfermedades muy diferentes casi se superponen y, entre las obtenidas con suero de cancerosos, tuberculosos, hepáticos y renales, no podríamos hacer una diferenciación suficiente para fundar en ellas un diagnóstico.

Para terminar, réstame mencionar un procedimiento biológico basado en las experiencias de Rodewald, distinguida investigadora alemana, quien encontró que en el suero de los enfermos de carcinoma existe una sustancia que hace ineficaz la hormona melanófera de la hipófisis, en su modo de obrar sobre los melanóforos de la piel de la rana. El mecanismo íntimo de la inactivación de la hormona melanófera no se ha precisado, pero los hechos suceden como sigue: Es conocido que la rana de jardín (rana temporaria), se adapta normalmente al color del suelo; si se pone sobre un piso blanco su color se aclara, si se pone sobre un fondo negro su color se oscurece. Inyectando a las ranas hipofisina que contiene la hormona melanófera, su color se oscurece aunque estén sobre fondo blanco. Un oscurecimiento de igual intensidad ocurre si inyectamos una mezcla de suero normal e hipofisina, pero si la mezcla se hace con suero de canceroso, entonces el oscurecimiento no se presenta o sólo se manifiesta en ínfima proporción. Ha ocurrido por lo tanto, una inactivación de la hormona melanófera de la hipófisis por el suero carcinomatoso.

Rodewald estudió la aplicación de esta propiedad del suero para el diagnóstico del cáncer y dispone el experimento en la siguiente forma: No. 1.—Se mezcla 1 c. c. de suero con 0.05 c. c. de hipofisina y se inyecta bajo la piel del dorso de la rana, previamente adaptada al aclaramiento. No. 2.—1 c. c. de suero calentado a 50 grados durante treinta minutos y enfriado, se mezcla con 0.05 c. c. de hipofisina y se inyecta a la rana previamente adaptada al aclaramiento. No. 3.—A otra rana en las mismas condiciones se le inyecta 1 c. c. de suero calentado a 50 grados durante treinta minutos, sin mezcla de hipofisina. Las modificaciones del color de las ranas se leen cada diez minutos. Si en alguna de las tres ranas ocurre un oscurecimiento del color, el resultado debe interpretarse como cáncer negativo. Es necesario hacer las tres pruebas porque se ha visto que algunos sueros normales no dan oscurecimiento en la rana número uno, es decir, reaccionan como cáncer positivo; pero estos falsos resultados quedan eliminados por el empleo del suero calentado y del suero testigo. Este método es demasiado reciente para poder precisar todo su valor diagnóstico; sin embargo, los resultados obtenidos en el Instituto Patológico de Berlín son muy favorables. Personalmente he repetido estas pruebas con algunos sueros cancerosos y normales,

obteniendo resultados que concuerdan con el diagnóstico clínico. En una próxima comunicación me propongo dar a conocer a ustedes los detalles de estos experimentos, que seguiré llevando a efecto a fin de contar con más casos. Dada la sencillez de la técnica de esta prueba, así como la rapidez con que se observa el resultado, ojalá se confirmen su sensibilidad y especificidad, para poder aceptarla como investigación obligada en el diagnóstico biológico del cáncer.

La epidemia de escarlatina de 1936 - 1937

Las fiebres post-escarlatinosas *

Por el Dr. MANUEL ESCONTRIA

A fines de abril del año pasado presenté en esta Asamblea (1), como trabajo de turno, algunas consideraciones sobre lo observado por mí en la epidemia de escarlatina, que por entonces llevaba poco más de un año de haber principiado en esta ciudad. De los 537 enfermos que hasta entonces había yo observado no tuve en consideración los últimos 43 por tener menos de 15 días de iniciada la enfermedad en el momento en que escribía mi trabajo, y los considerandos que hice fueron sobre 494. La antes dicha epidemia se prolongó hasta septiembre de 1937, y, aunque en el resto del año pasado y en lo que va del actual, ha continuado habiendo casos de escarlatina, su número ha sido tan reducido comparativamente a los que había habido hasta septiembre, que puede darse en ese mes por concluída la epidemia, pasando la enfermedad al estado endémico.

En los 19 meses que duró la epidemia, atendí 872 escarlatinosos, y ya que mis observaciones presentadas el año pasado comprendían poco más de la mitad de este total, he querido completar mis apreciaciones trayendo a ustedes este tema sobre el conjunto de los enfermos atendidos en una epidemia que se singularizó por múltiples aspectos que referiré en esta comunicación.

Ya en mi escrito anterior y antes de estudiar las fiebres post-escarlatinosas, señalaba a guisa de preámbulo: 1) que se trataba

(*) Trabajo reglamentario de turno leído en la sesión del 6 de abril de 1938.

(1) Véase el tomo LXVIII de la Gaceta, páginas 36 a 41.