



---

ARCHIVOS  
DE LA SOCIEDAD OFTALMOLÓGICA  
HISPANO-AMERICANA

1948 – JULIO

---

Queratitis e iridociclitis de origen focal dentario. Interpretación patogénica <i>Abundio Álvarez Álvarez</i>	673
Sobre la terapéutica de las afecciones oculares herpéticas <i>Abundio Álvarez Álvarez</i>	687
Tratamiento de las afecciones herpéticas de los ojos por el azufre coloidal en inyecciones parenterales <i>J. Pallarés</i>	699
Estudio sobre el proceso histológico de la queratoplastia <i>Manuel Ríos Sasiain; Ángel Valle Jiménez</i>	710
Sulfoterapia de la tuberculosis ocular <i>Enrique Salgado Benavides</i>	727
Consideraciones sobre un caso de tuberculosis conjuntival tratado con estreptomycinina <i>Ramón García Miranda</i>	747

## QUERÁTITIS E IRIDOCICLITIS DE ORIGEN FOCAL DENTARIO.—INTERPRETACION PATOGENICA (1)

POR EL

Dr. ABUNDIO ALVAREZ ALVAREZ

En la etiopatogenia de numerosos procesos infectivos oculares intervienen con frecuencia los focos sépticos cerrados de órganos cavitarios vecinos, como comprobamos muchas veces en la clínica al resolver algunos casos, en apariencia difíciles, mediante la eliminación del foco originario.

La patología focal general y oftalmológica es un viejo asunto sobre el que se ha escrito mucho y por autores de renombre. Los trabajos experimentales de los bacteriólogos Billings y Rosenow (norteamericanos) desde 1911, los estudios de Paessler en Alemania, el *rappor#* de Fromaget a la Sociedad francesa de Oftalmología (1924) y numerosos estudios y casos prácticos más, aparecidos desde Rosenow a nuestros días, patentizan el valor positivo que los focos infectivos cerrados tienen en la producción y mantenimiento de numerosas afecciones generales (endocarditis, reumatismos, nefritis, etc.) y oculares (queratoconjuntivitis, iridociclitis, coroiditis, neuritis ópticas, afecciones vasculohemorrágicas, principalmente).

Esta causa productora de ciertas enfermedades, cuya etiología permanecía oscura, ha encontrado los mejores partidarios en los países anglosajones. Los centroeuropeos, en general, permanecían fieles a la etiología tuberculosa, sifilítica, gotosa, etc. Naturalmente, no se puede atribuir todo proceso infectivo crónico cuya causa no está clara a un foco séptico cavitario, porque entonces, para poder afirmar,

---

(1) Comunicación presentada al XXV Congreso de la Sociedad Oftalmológica Hispano Americana. Madrid, 1947.

hemos de evidenciarlo, y si, previas las investigaciones pertinentes, a veces, muy dificultosas, no se encuentra, lo más probable es que no exista.

Con todas las controversias suscitadas en torno al foco séptico, como factor causal único, su intervención en determinadas afecciones no puede menos de ser reconocida al comprobar el éxito terapéutico actuando sobre él, y, por tanto, también la relación de causa a efecto. Lo discutible actualmente es el mecanismo por el cual, a partir de un foco cerrado, se producen esas manifestaciones clínicas, verdaderas entidades nosológicas independientes, siempre distantes del órgano infectivo.

## I

Existen numerosas explicaciones para interpretar esta patogenia, siendo lo más probable que todas tengan algo de verdad, ya que es posible que cada afección tenga su particular mecanismo productor al ser tan variadas las circunstancias orgánicas, humorales, funcionales, ambientales, etc., que influyen en el determinismo patológico.

Los focos sépticos que determinan manifestaciones patológicas a distancia, asientan preferentemente en la boca (ápex dentales) y en el interior de las amígdalas. Pueden residir también, aunque con menos frecuencia, en el aparato génito-urinario (infección de próstata y de anexos de vías urinarias) y en el digestivo (vías biliares, apéndice, colon, etc.). A partir de estos puntos pueden provocarse influencias patológicas en órganos distantes: primero, por metástasis bacterianas; segundo, por influencia toxihemática directa; tercero, por mecanismo alérgico; cuarto, por mecanismo reflejo (irritación neuronal local).

1.º *Metástasis microbianas*.—Procedentes de los focos cerrados e ingresando por las venas linfáticas, pueden los gérmenes incorporarse a la circulación y anidar seguidamente en los órganos afectables. Esto es evidente para los gérmenes piógenos de la endocarditis lenta. No es necesario que se produzca un estado septicémico agudo, determinándose más bien una ligera infección febricular, pues los microbios focales, en escaso número y poco virulentos para un organismo generalmente sensibilizado y resistente, pueden recorrerlo en medio de una aparente normalidad. En invasiones masivas o en individuos con débiles defensas, pueden producirse verdaderas septi-

cemias agudas o inflamaciones violentas de los órganos, que, en ojos, pueden ser del tipo de panoftalmía aguda o subaguda y limitada al segmento anterior (ciliares largas) o al posterior (ciliares cortas). Así, las coroiditis sépticas neumónicas, gripales, tífosas. Pero no es éste el caso.

Las pequeñas bacterihemias de origen focal dentario han sido comprobadas experimentalmente por Okell y Elliot (en *Lancet*, 1935) para el estreptococo en pacientes con sepsis oral, siendo un hecho transitorio y temporal en relación con los fenómenos de remoción del foco con motivo de las extracciones. En un caso de iridociclitis, Wood (*Trans. Oph. Soc.*, 1925), encontró el mismo estreptococo en el foco apical dentario y en la cámara anterior. No es, pues, necesario que se produzca un estado clínico de septicemia en este mecanismo patogénico, lo que casi nunca ocurre para los focos secundarios oculares procedentes de los dentarios. Es lo mismo que la invasión sanguínea y ulterior localización (iridociliar, por ejemplo) de los bacilos de un foco tuberculoso ganglionar.

2.º *Influencia tóxica directa.*—Las toxinas de los gérmenes liberadas y pasando a la circulación, pueden ejercer una influencia tóxica directa en órganos vascularizados (úvea, por ejemplo), para las que serían sensibles, sin que esto lleve consigo un estado de toxhemia clínicamente ostensible. Experimentalmente—los trabajos de Brown (*Am. Jour. of O.*, 1932), entre los más recientes—, se han podido provocar uveitis tóxicas por inoculación de filtrados de distintos gérmenes (estafilo, estreptococo, diftérico). Además de una admisible electividad de las toxinas para los órganos afectados, intervienen también otras circunstancias que disminuyen la capacidad funcional y defensiva de éstos, según hemos podido comprobar reiteradamente en nuestros casos prácticos.

3.º *Mecanismo alérgico.*—Para algunas formas patológicas de infección focal, no cabe otra explicación que la modalidad de respuesta reaccional a los elementos proteínicos, extraños para el organismo, derivados de los gérmenes del foco, o a la reacción de éstos con el órgano afectado. Así debe suceder para ciertas queratitis en las que, fuera del ataque reaccional, existe absoluta normalidad y en plena actividad no es posible encontrar gérmenes; la acción tóxica directa es menos probable en órganos avasculares como la córnea. Como en todo proceso alérgico, intervienen los agentes sensibilizantes (gérmenes o sus toxinas), el organismo susceptible de ser sensi-

bilizado y los órganos afectados o reaccionales. En las primeras invasiones, el organismo reacciona, produciendo elementos neutralizadores (anticuerpos o reactinas), que, circulantes, inactivarán los antígenos proteicos bacterianos. Cuando, pasado el primer contacto reaccional, los anticuerpos son fijados en las células de los órganos reaccionales y todo aparenta normalidad, si sobrevienen nuevos ataques antigénicos, se producirá una reacción entre éstos y las reactinas fijadas, desencadenándose la respuesta patológica en los órganos correspondientes. Es indudable que para los ojos son posibles estas modalidades reaccionales, aunque para la córnea (órgano avascular y sin fibra lisa) hay que admitir una sensibilización de su epitelio, continuación de la conjuntiva, para las toxinas bacterianas focales, al igual que puede interpretarse para las queratitis flictenulares de sensibilización tuberculínica.

Esta teoría, cuya comprobación experimental humana falta, es admitida por muchos autores (Tejeda, *A. de O. Hisp.-A.*, 1932; Turner, *Trans. Am. Med. A.*, 1916, y otros), y concuerda con los clásicos experimentos de Wessely (*Klin. med. Wochsr.*, 1911) de la producción de queratitis anafiláctica.

La electividad de los gérmenes focales para determinados órganos ha sido comprobada experimentalmente para los ojos por Rosenow (*Jour. Infect. Dis.*, 1915, etc., etc.), y por otros autores y colaboradores, desde 1915. Rosenow, tomando gérmenes focales (de dientes, tonsilas, etc.) que habían producido enfermedades oculares, e inyectándolos en conejos, se producían en éstos enfermedades oculares, y no, si las lesiones eran de otros órganos, en cuyo caso los mismos de los conejos eran atacados. Estas experiencias no se han llevado a cabo de hombre a hombre, y, además, no han sido comprobadas por otros investigadores, por lo que no se pueden admitir como hecho seguro. Esta posible electividad es aplicable, como se comprende, para las teorías primeramente expuestas y para la alergia es indudable que ha de haber una particular sensibilidad de los órganos atacados para los productos toxibacterianos focales. Los estados de desorganización estructural, de deficiencia funcional y nutritiva, de fatiga por hiperfunción, etc., de los órganos, son frecuentemente causa coadyuvante en el proceso de electividad.

La concepción de los hechos clínicos por esta teoría explica por qué de tantísimos granulomas dentarios y demás focos cerrados son tan pocas las manifestaciones patológicas secundarias. Además, es

necesario que se produzca la invasión, aunque en pequeña escala, de los elementos toxi-infectivos enquistados en el foco. Esto suele ocurrir con motivo de su evolución misma por fisuración, a causa de maniobras extrañas, o como consecuencia de procesos de reactivación inflamatoria (de amígdalas, alvéolos, etc.), siempre, naturalmente, que la rotura no se haga al exterior. A veces, en organismos ya sensibilizados, los mismo gérmenes venidos del exterior son capaces de provocar los fenómenos secundarios. O bien gérmenes distintos se implantan en órganos oculares y tales enfermedades (tuberculosas, reumáticas, etc.) solamente se curarán cuando eliminemos el foco séptico que predispuso a esa localización, como ha observado Mata (*Revista Esp. O-N-O.*, 1944). Entonces, además del tratamiento especial de la enfermedad extraña, hay que hacer el del foco dentario, amigdalario, etc., eliminándolo y desensibilizando al organismo por medio de la vacunoterapia de los gérmenes focales, como hacemos nosotros.

4.º *Influencias reflejas.*—A partir de los focos dentarios, se puede producir una irritación de las terminaciones del trigémino y simpático e irradiarse a la zona de distribución ocular. Esto suele ocurrir en las fases agudas de periodontitis y en cualquier reactivación de las inflamaciones focales. Entonces se engendran en ojos más bien alteraciones funcionales neurosimpáticas: congestión conjuntival, dolores oftálmicos, trastornos sensoriales, vasomotores (angiospasmos), motrices, etc.

Cuando una afección dentaria produce por propagación una sinusitis, ésta puede determinar afecciones oculares diversas, algunas de las cuales pueden interpretarse por un mecanismo reflejo, ya que el nervio nasal, por ejemplo, al ser estimulado en los senos etmoidales, puede muy bien transmitir a las terminaciones ciliares su estado irritativo, originándose los síndromes oculares correspondientes. Es bien conocido el síndrome del nervio nasal de Charlin. En toda sinusitis se trata más bien de una polisinusitis por la relación de dependencia de unos senos con otros (Sánchez Rodríguez y Barthe Pastrana: *ARCHIVOS DE LA SOC. O. H.-A.*, 1947). La sinusitis consecutiva a un foco dental puede actuar también independientemente por cualquiera de los mecanismos ya estudiados, por acción próxima directa o por vía refleja. Es indudable la existencia de sinusitis lentas ignoradas que producen afecciones oculares (pseudoconjuntivitis, episcleritis, queratitis, coroiditis, iridociclitis, neuritis, espasmos, vasculares,

etcétera), pero no es un hecho habitual que todo foco dentario vaya a determinar una sinusitis más o menos lenta y que ésta sea la única posible causa de los trastornos oculares de ella dimanados. La radiografía, tanto de boca como de senos, nos aclarará en parte estos problemas.

Esta teoría refleja o por continuidad a través de los senos está en armonía con la frecuente relación de lateralidad que suele observarse entre la afección dentaria y ocular y con el hecho algo frecuente (pero no habitual) de la curación inmediata al eliminar el foco causal.

## II

Antes de decidir sobre el origen focal de una afección ocular, es preciso recurrir a todas las investigaciones etiológicas encaminadas a aclarar la verdadera causa y procurar, mediante un estudio clínico y radiológico, establecer la relación entre ambos procesos. Muchas veces es fácil suponer la existencia de granulomas en los raigones que los pacientes soportan muchos años atrás, o nos refieren una historia de afección amigdalar; desconfiemos de las piezas preparadas (empastes, coronas, etc.), de que los odontólogos son tan partidarios, y en caso de que nuestras pesquisas sean negativas recurriremos a la radiografía, cuya interpretación es difícil en los casos dudosos, para lo cual solicitaremos también la colaboración del dentista. Sin olvidarnos de una posible *sinusitis sin sinusitis*, que, andando el tiempo, se suele expresar por alguna manifestación aguda.

A partir de un granuloma, de un foco de pulpitis, de una periodontitis o de un foco óseo o sinusal derivado, puede engendrarse una afección ocular por cualquiera de los mecanismos estudiados.

El germen habitual de los focos sépticos dentarios es el estreptococo viridans, que tiene especial afinidad por el endocardio, las articulaciones y la úvea. El estreptococo saprofito habitual de la boca se encuentra también con mucha frecuencia, de cuyas propiedades patógenas no se puede dudar (Worms, *Trait. d'Oph.*, VII). Para la transmisión por vía hemática es necesario, además de la entrada, en general discreta, de gérmenes en el torrente circulatorio, la afinidad por el órgano atacado, ya radique esta propiedad en los microbios, en el tejido o en los dos. Ya hemos hablado de las condiciones generales y locales que condicionan esta implantación. De todos los

Oftalmólogos son conocidas las complicaciones infectivas, generalmente lentas, consecutivas a operaciones intraoculares cuando existe algún foco séptico cerrado: el trauma favorece el anidamiento de los escasos gérmenes circulantes, como ya comprobó experimentalmente, en los primeros años de nuestro siglo, Selenowsky (*Arch. f. Aug.*, 1903).

Por lo que a las toxinas se refiere, el mecanismo ha de ser el mismo que para los gérmenes, pues aunque existen conexiones venosas dentales y oculares por la oftálmica, la sangre venosa sigue su curso normalmente, sin penetrar en el ojo, por la facial. Por consiguiente, la acción de vecindad parece poco posible, aunque a merced de las influencias propias de la infección focal, pueden crearse condiciones favorables para esto. La acción tóxica se manifiesta especialmente en los períodos de reactivación flogística.

Todo cuanto hemos dicho de la teoría alérgica, es aplicable muy bien a los focos dentarios, lo mismo que el mecanismo reflejo, el cual es más verosímil cuando de ellos se deriva una propagación al seno maxilar: las piezas dentarias que con más frecuencia producen complicaciones oculares tienen por sitio de implantación el suelo sinusal.

### III

Las queratitis son la complicación ocular más frecuente de los focos infectivos dentales. Los granulomas apicales, reacción inflamatoria lenta ante la infección de los elementos vitales de la raíz, se encuentran con mucha frecuencia en individuos portadores de raigones, generalmente bien tolerados y a los que no suelen conceder importancia alguna. Las periodontitis agudas, piorreas, caries sin pulpitis y, en general, todo proceso infectivo drenado al exterior, no suelen ser causa de complicaciones a distancia, y sí las pulpitis crónicas cerradas, cualquiera que sea su causa, y con igual razón lo serán los dientes por este motivo desvitalizados y cerrados, ya que no es posible hacer una esterilización mecánica o medicamentosa completa, pudiendo quedar restos de tejido que seguirán siendo buen medio de cultivo para la misma infección. Más bien los procesos agudos, las caries con reactivación, etc., son causa de fenómenos de irritabilidad ocular de distinto tipo, a veces, de verdaderas localizacio-

nes de la toxemia, de dolor persistente de cabeza por estímulo trigeminal, etc.

Las queratitis focales dentales son discretas generalmente y de evolución por brotes que duran los dos o tres días que tarda el proceso de epitelización. Asientan preferentemente cerca del limbo, son eflorescencias superficiales, diminutas, simplemente infiltrativas o teñibles en el centro; muy molestas, a veces, pero corrientemente tolerables, que curan sin dejar rastro alguno, no habida complicación intraocular. Pueden adoptar también cualquier tipo parenquimatoso o el herpético, o mantener una enfermedad de esta modalidad y etiología específica. En todos estos casos el cuadro clínico se agrava con posibles complicaciones intraoculares que pueden comprometer la visión.

El principal problema clínico es el de diagnóstico etiológico. Hemos de excluir las formas clínicas semejantes recurriendo a las investigaciones generales (Wasserman, tuberculinas, metabólicas, etcétera) y locales (párpados, conjuntiva, vías lagrimales, nariz con posibles malformaciones e irritabilidad del nervio nasal, etc.), y también teniendo en cuenta los rasgos clínicos propios de cualquier otra modalidad sujeta a confusión. La conjuntiva suele reaccionar juntamente con la córnea, bien por la misma causa o secundariamente a ésta. En fin, estas formas muestran el origen *irritativo* periférico, caracterizado por lo injustificado de su aparición, integridad del resto de la membrana ocular, violencia de la sintomatología subjetiva, participación de la conjuntiva (sin secreción ni gérmenes en ningún sitio), unilateralidad, etc., lo que al clínico experimentado le es relativamente fácil hacer un diagnóstico etiológico. Además, no prescindiremos de la colaboración del odontólogo, del que solicitaremos un examen detenido de la boca, incluso con radiografía, para aclarar posibles dudas o tener seguridad del estado del tejido óseo de implantación dentaria. ¿Cuántos procesos de patología general graves (reumáticos, de endocardio) no se han resuelto más que por la radiografía de maxilares? Pues las complicaciones úveales son tan posibles como éstas de mayor gravedad. Por último, completaremos la exploración con un examen rinofaríngeo y de senos, que estudiaremos radiográficamente.

La mejor terapéutica, a más de la sintomática y propia de toda afección corneal, es la eliminación quirúrgica del foco, lo cual es relativamente fácil una vez localizado. A esto unimos una desensibili-

zación, preparando una vacuna con los propios gérmenes aislados del foco, lo cual es un complemento, si no indispensable, muy útil, que resuelve definitivamente el problema clínico de la curación de estos pacientes.

A continuación exponemos estas dos historias clínicas de casos muy demostrativos:

1.<sup>a</sup> Es un caso que suele ser lo corriente en las queratitis focales.

A. S., de veinticuatro años. Desde hace catorce años el ojo izquierdo se le pone algo encarnado, le lagrimea, le molesta la luz y le duele algo. Esto le viene ocurriendo periódicamente casi todos los años, le dura unos días, a veces le repite y así sucesivamente. En el año anterior recuerda que le ocurrió una vez. Veamos la repetición actual. En este mismo mes (enero del año en curso) tuvo una anterior recaída, que le duró cuatro días. Le veo con la segunda. Tiene en la parte inferointerna de la córnea, próximo al limbo, una eflorescencia diminuta del aspecto de una pequeña flictena, que se tiñe a la fluoresceína (observación a la lámpara); irritación conjuntival general, sin vascularización en torno a la ulcerita; no existe participación del iris, que reacciona perfectamente; fuera de la sintomatología subjetiva, el resto del ojo es normal, así como la exploración general. Historia bucal: tiene dos raigones, correspondientes a las piezas 4 y 5 superiores izquierdas, o sea los dos premolares, y esto desde la aparición de estos dientes, a los ocho o diez años. Le envió al dentista, que el mismo día se los extrae, uno de ellos con granuloma, del que mando preparar una vacuna, previo estudio bacteriológico del contenido. Me dice el bacteriólogo (doctor Albertos) que hay un estreptococo no hemolítico, del que prepara una vacuna a las diluciones de 100-500-1.000 y 2.000 millones de gérmenes.

A los seis días de la extracción de los dos raigones, ya curada la primera ulcerita, tiene otra en la parte superior de la córnea de los mismos caracteres. Al día siguiente de esto comienza el tratamiento vacunoterápico, empezando por 50 millones el primer día y aumentando progresivamente la dosis, espaciadas dos o tres días, hasta buscar una reacción térmica discreta, con cuya dosis se sigue para aumentarla nuevamente al no dar ya reacción, etc. Durante el tratamiento vacunoterápico tuvo otra reactivación menos intensa (le duró sólo dos días) a los quince días de empezarlo. Curación definitiva. Gérmenes administrados: 4.000 millones, en doce inyecciones.

Este otro caso que vamos a reseñar es del tipo del anterior, pero de una violencia extraordinaria, y cuyas manifestaciones de córnea aparecen por primera vez en esta ocasión:

2.<sup>a</sup>—Enfermo L. C., treinta y cinco años.—Durante un mes tiene ulceritas muy dolorosas en la córnea del ojo derecho: le duran tres o cuatro días y se le pasan, quedándole el ojo algo irritado, para vol-

verle a parecer. En estas condiciones se me presenta en consulta, preocupado tanto por los dolores que le martirizan como por la ineficacia de los remedios que hasta entonces le han prescrito. Comienzo mi actuación desorientado sobre la génesis de estas manifestaciones. De estado general no hay nada, el ojo es miope de 10 dioptrías (el otro normal) y la boca está hecha una lástima: casi todas las piezas, de arriba y de abajo, picadas y con numerosos raígones, pero nunca le han dolido ni molestado lo más mínimo, me dice. Comienzo con un tratamiento general y local nada específico, tonificante, etcétera, y las ulceritas límbicas internas en plena actividad que tenía el primer día que le vi, se curaron en seguida, desaparecieron los dolores y la irritación y veamos cómo siguió. Nueva recaída inmediata: dos eflorescencias límbicas en la parte superior; a los cuatro días, otra ulcerita en la parte interna. Todo esto mientras se arreglaba la boca e iban saliendo raíces con granulomas. Deseando estábamos que el odontólogo (Dr. Lomas) terminara su trabajo, para ver si con esto cesaba inmediatamente la enfermedad ocular. Tampoco fué así. Solamente con el final del tratamiento con la vacuna de sus gérmenes (estreptococos) se yuguló definitivamente el padecimiento, y el enfermo y yo nos quedamos tranquilos.

El tratamiento con la autovacuna lo comenzamos después de terminado el arreglo de boca (extracciones), pues hay que elegir el material infectivo obtenido y en el Laboratorio se tardan unos días en obtener las colonias. Antes de ello tuvo el enfermo cuatro reactivaciones con intervalos casi regulares de cuatro a cinco días. Hicimos durante este tiempo un tratamiento sulfamídico fuerte con Albucid intravenoso, sin resultado alguno. Le suministro 8.000 millones de gérmenes, en dosis progresivas, desde los 50 iniciales y en días alternos; en total, 20 inyecciones, las cinco últimas de 1.000 y 1.500 millones, que le dan alguna reacción. A los 300 millones (dos de 50 y dos de 100) tiene otra reactivación, ocho días justamente de la anterior, que fué doble (la anterior), una un día y otra el siguiente. Seguimos, por tanto, igual; aumenta la intranquilidad del paciente, que ya no sabe qué hacer, pero sigue mis instrucciones. A los diez días más, con cinco inyecciones más de vacuna (dos de 100, una de 250, otra de 500 y otra de 750 millones) tiene otra nueva recaída, todas en diferente sitio, pero en la periferia de la córnea. Después de ésta, que es la última, le ve el especialista otorrinolaringólogo Dr. Herro: resultado, nada anormal. Seguimos el tratamiento, recabando del dentista nuevo examen, por si las lesiones no estaban bien curadas o había quedado algún resto infectivo: nada, y los senos bien. Lo único que nos tranquilizaba era que las recaídas eran más tardías y no tan intensas, de modo que parecía que íbamos camino de la curación. Así continuamos confiados, paciente y médico, prosiguiendo con la desensibilización vacuoterápica a dosis ya de 1.000 millones (cuatro), y la última de 1.500, que, como es natural, le producían franca y beneficiosa reacción. Resultado: curación.

Caso éste difícil por la violencia de los síntomas, tanta recaída y, al parecer por los primeros efectos, posible ineficacia del tratamiento. Un enfermo poco confiado en el trabajo del médico hubiera recorrido varios consultorios, no ya de la localidad, sino de fuera, en busca de los mejores colegas.

Yo le vi en los primeros días de noviembre de 1946. El día 9 le extrae el odontólogo tres raíces del primer molar superior derecho: había pus en alveolos. El día 11 extracción del quinto diente superior derecho (segundo premolar), con granuloma. Día 15, extracción del quinto superior izquierdo, con absceso pequeño. Día 18, extracción del primer superior izquierdo, con granuloma y fístula. Día 24, comienzo de la vacunoterapia. Días 9 y 11 de diciembre, últimas reactivaciones. Día 20, última dosis de vacuna y curación.

La etiología focal de estos casos es indudable, y el mecanismo se explica únicamente por sensibilización o acción refleja, pero especialmente por la primera, ya que las manifestaciones clínicas han continuado algún tiempo una vez extraídos los focos y curadas las lesiones residuales. El pus (secreción) encontrado en los alvéolos, producto de la infección misma, no producía el más leve dolor al paciente, de modo que hemos de interpretarlo como una reacción tórpida de los tejidos próximos, además del granuloma. La beneficiosa acción de la autovacunoterapia en estos casos habla también en favor del mecanismo sensibilizante. Observemos que el segundo caso reseñado, de una mayor gravedad, tuvo lugar en un ojo ambliope, por una miopía de alguna consideración. Quizás este estado miópico haya sido preparado por la influencia de muchos años atrás de estos focos bucales. Lo indudable es que este ojo estaba en condiciones de inferioridad para resistir a cualquier influencia agresiva y apto para reaccionar en un mecanismo de sensibilización.

#### IV

Es sabido que la mitad de los casos aproximadamente de iritis e iridociclitis permanecen sin una etiología determinada. De todos los clínicos son conocidos casos de iridociclitis agudas, subagudas (y aun crónicas) en que la determinación etiológica es el mayor problema. Y algunos de ellos se curan con los remedios habituales, ampliados todo lo posible en número, tratándose sobre todo de formas recientes. Prescindiendo de las formas en verdad tuberculosas, reumáticas

o de otras alteraciones metabólicas, existen otras de origen focal indudable, y que al no fijarnos en esta posible etiología, damos tranquilamente como de causa desconocida.

Las mismas consideraciones hechas en el apartado anterior son aplicables a esta modalidad de reacción ocular ante los focos sépticos dentales; y si suele ser lo corriente que un foco de esta naturaleza mantenga un foco tuberculoso de iris, por ejemplo, haciendo ineficaces los medios específicos, también puede ocurrir lo contrario; que una previa sensibilización tuberculínica o de otra naturaleza predisponga al mantenimiento de una acción séptica ocular. Los problemas de sensibilización juegan, pues, un papel indiscutible, bien como causa predisponente, a la que Fromaget (Soc. F. O. 1924) concede casi todo el papel, o bien como determinante de la reacción patológica.

Por numerosos autores europeos y americanos se ha estudiado con minuciosidad (hace veinte o treinta años, cuando esta patología estaba más en moda) la frecuencia de la infección focal en las uveítis en general. Y han obtenido cifras que varían del 10 al 30 por 100 de casos producidos por focos dentales, que, sin contar los tonsilares, sinusales, digestivos y génito urinarios, ya es un factor interesante en esta oscura etiología de las afecciones irido-coroideas. Así, Elschnig (*Klin. M. f. Aug.*, 1925) obtuvo un 20 por 100; Irons y Brown (*Jour. Am. med. As.*, 1923), un 13; Baeseman (*Jour. med. S. N. Jers.*, 1934), un 28; etc., etc.

Las iridociclitis focales dentarias pueden adoptar cualquier tipo de esta enfermedad. No hay caracteres especiales para ellas. Las formas de iridocoroiditis crónicas, con un comienzo insidioso por ligeras alteraciones estructurales del iris, y los tipos subagudos, exudativos seroso o aun plástico, con su cortejo sintomático típico, son los estados patológicos con que habitualmente nos encontramos. También puede producirse una forma aguda por implantación directa de embolias microbianas circulantes o por efecto tóxico, también a través de la circulación general, aunque estos casos son más raros.

Para el diagnóstico etiológico hemos de tener en cuenta cuanto hemos dicho a propósito de las queratitis (aquí hay que discriminar bien las causas generales) y de terapéutica fundamental, lo mismo: eliminación del foco y autovacuna, además, naturalmente, de la medicación local y conducta terapéutica general que esta enfermedad

requiere. En los casos de transmisión metastásica de gérmenes emplearemos también la penicilina.

Veamos el siguiente caso práctico, en que el origen focal se nos muestra como única causa y su eliminación como principal remedio:

Enfermo M. G., treinta y ocho años. Con inyección conjuntival y periquerática, miosis, dolor provocado, etc., y las consiguientes molestias subjetivas. Tiene visión normal en este ojo derecho, que es solamente de 1/3, a causa de un defecto de refracción miópico-astigmático que no existe en el otro ojo. Se ve el fondo, normal, no habiendo precipitados en acuoso. Antecedentes: sífilis hace cuatro años. No me ocupo de la boca (quizás por el dato etiológico de la lues) y prescribo un tratamiento a base de mercurio intravenoso y omnadina, además del tratamiento local (atropina, dionina, calor, etc.). El Wasserman y complementarias, negativo. Resto de la exploración general, negativo.

Transcurren cuatro días y el proceso está exactamente igual, sin ninguna variación. Dada la serología negativa, le miro la boca: los dos maxilares derechos no coinciden, uno de ellos se aparta de la arcada normal formando una convexidad interna; naturalmente, este lado no lo usa nunca para masticar; el defecto es congénito. Sin dolores, me llama la atención una ligera tumefacción externa a nivel del ángulo del maxilar, que atribuyo a la misma malformación. Como el cuadro clínico es el mismo y la visión está bien, le dejo el tratamiento que lleva y le mando volver al día siguiente; acude pasados cuatro días más desde mi anterior visita: está peor, sin visión (dedos a 30 cm.), no se ve el fondo, existen evidentes precipitados, incluso queráticos, y ya tiene dolores en todo el lado derecho de la dentadura, dolores difusos que podían ser atribuidos a una gingivitis mercurial (lleva nueve inyecciones de cianuro); pero he aquí el informe del dentista: el enfermo en cuestión padece una pericoronoiditis de los dos cordales derechos por ectopia; además, existe infección leve (falta de ejercicio y sarro) en toda la encía del lado correspondiente. Hecho el tratamiento oportuno se comprobó que el foco principal estaba en el cordal inferior, que tenía abundante supuración, ya que existía una cripta entre la pared derecha de las fauces y la muela mal implantada (hacia abajo, atrás y afuera), en cuyo recesus estaba la colección purulenta; la amígdala estaba también inflamada.

Al día siguiente de la primera extracción (suspendido el mercurio y sin más omnadina) está mejor subjetivamente; la exudación igual, pero el vítreo está más claro y la visión mejora ligeramente (dedos a 2 m.) La tensión del ojo es normal (22). Pasan dos días más, progresa la mejoría y la claridad de los medios transparentes se acentúa hasta el punto de verse ya detalles de la retina, que aparece uni-

formemente rojo-difusa, sin focos de exudación. Prosigue el arreglo de boca (la primera extracción fué del cordal inferior), se pone más omnadina, y con el mismo tratamiento local, a los doce días de la intervención primera del dentista, adquiere otra vez la visión esteno-peica de un tercio, con desaparición de casi toda la sintomatología objetiva, mejoría que continúa. La supuración del cordal inferior, causante de la iridociclitis, contenía los gérmenes habituales de la flora bucal.

Este caso lo interpretamos como una acción tóxica focal sobre la úvea derecha transmitida por la circulación sanguínea general, pues el efecto de la eliminación de la infección de la cripta alveolar del último molar inferior fué inmediato, comenzando en seguida la curación, que se consiguió en doce días.

Discusión: véase página 705.

## SOBRE LA TERAPEUTICA DE LAS AFECCIONES OCULARES HERPETICAS (1)

POR EL

Dr. ABUNDIO ALVAREZ ALVAREZ (Ciudad Real)

Hacemos en el presente trabajo un estudio de conjunto de los métodos terapéuticos empleados en las dos clases de afecciones herpéticas: las queratitis y el zóster oftálmico. Son tan numerosos estos remedios (hasta 30 reseñamos para las queratitis simples), que hacemos una selección por grupos de los más eficaces, para los cuales existe también gran discrepancia entre los clínicos, lo que prueba que en estas enfermedades por virus filtrantes el factor terreno juega gran papel, lo mismo que la virulencia, que va desde el saprofitismo hasta la producción de procesos encefálicos en raros pero existentes casos.

El herpes corneal simple y el zona oftálmico son afecciones clínicamente distintas; también lo son por su histopatología, inmunología y deben serlo por su etiología. Tienen de común sus virus la filtrabilidad y la electividad ectodérmica (piel y sistema nervioso). Pero mientras que el zona suele conferir inmunidad, las afecciones herpéticas simples son recidivantes; aquéllas se observan en la edad adulta, y éstas, aunque habituales en todas, prefieren la juvenil.

Del virus zosteriano poco más se sabe. Es típica de él la localización de las lesiones en los elementos sensitivo-simpáticos de los nervios y la exteriorización en los territorios dérmicos correspondientes.

Aunque existe todavía desconocimiento sobre las relaciones de

---

(1) Comunicación presentada al XXV Congreso de la Soc. Oft. H.-A. Madrid, 1947.

los virus ectotropos entre sí y las distintas enfermedades que ocasionan, se admite como probable la desemejanza del virus herpético simple y del zosteriano. Del primero se sabe, gracias a los estudios de Grütter, la transmisibilidad a la córnea de conejo a partir de la córnea humana infectada, produciéndose en este animal una queratitis típica, seguida a veces de encefalitis. Es poco resistente al calor, sensible al azul de metileno, a la bilis, oxidantes y en general resiste poco la acción de los antisépticos. De su saprofitismo se sabe que suele encontrarse en la saliva y lágrimas y no es extraña su presencia en los focos sépticos cerrados bucales.

No es nuestro propósito estudiar la clínica de estas afecciones, por lo que, después de esta breve introducción etiológica, vamos a tratar del objeto de esta aportación: la terapéutica.

#### HERPES CORNEAL

Para las queratitis herpéticas en sus distintas formas se utilizan numerosos remedios, con todos los cuales se han obtenido éxitos notables por distintos autores que los han empleado. Distribuimos en cuatro grupos los que consideramos más eficaces:

1.º *Agentes de acción germicida: calor y azul de metileno, principalmente.*

El azul de metileno tiene numerosos partidarios, dadas sus propiedades germicidas (Cerise y Thurel, Maumenee, Hayes, etc.). Puede usarse en forma de pomada, que aliviará las molestias propias del parpadeo, ya solo o unido a la atropina o dionina, cuando estos medicamentos se crean también necesarios, como suele ocurrir, pues aunque algunas formas no se acompañan de iritis, es un alivio para el paciente y una mayor seguridad para el ojo el empleo sistemático de la atropina, al menos, a una concentración débil que permita una mayor frecuencia en la aplicación.

El calor se emplea en las distintas formas usuales en terapéutica oftalmológica: ya directamente por el paciente en su casa, en fomentación repetida, o por el médico en forma de duchas, con el termóforo, etc. Los alemanes, a este objeto, emplean mucho el cauterio a vapor de Wessely (Sommer, Engelbrecht, etc.), que se dejará actuar durante unos treinta segundos. Un método cómodo y muy eficaz es la aplicación del galvanocauterio a distancia, brevemente, según pre-

coniza Schnaudigel. Los restantes germicidas (agua oxigenada, bilis) apenas tienen aplicación, por no ser necesarios; se usaría el agua oxigenada en aplicación directa, y de los elementos biliares, el taurocolato sódico al 10 por 100.

2.º *Antisépticos de reconocida eficacia en el herpes corneal: éter, alcohol, yodo.*

Es sabido que Grütter instituyó el tratamiento de las queratitis herpéticas a base del éter y el yodo. Se destruye en un primer tiempo todo el epitelio corneal, sano y enfermo, con frotos de éter, previa cocainización, e introduciendo un hisopito en el frasco y frotando enérgicamente toda la superficie corneal; seguidamente se hace lo mismo con tintura de yodo, y al final de todo tendremos una córnea desprovista de epitelio, que en tres o cuatro días se regenera. Es un método muy eficaz, aunque demasiado fuerte, sobre todo si las lesiones afectan ya el parénquima, por las cicatrices que suelen quedar. Con uno de los dos medicamentos, procediendo lo mismo, es suficiente.

El éter solo, utilizado primeramente por Rogenkämper y después por Kronenberg y muchos clínicos experimentados, es de una aplicación sencilla, no produce apenas reacción pasada la anestesia coqueína y los resultados son excelentes porque no quedan más cicatrices que las propias del estado de la lesión, y si es superficial o poco profunda, ninguna. El método consiste en anestesiar la córnea y con una torundita o hisopito confeccionado en el momento e impregnado en el mismo instante en éter, se frota la superficie cruenta. Para prevenir, en lo posible, la recidiva en otro sitio de la córnea primitivamente sana, hecho que se presenta con extraordinaria frecuencia, la acción etérea ha de ser más amplia, comprendiendo, incluso, toda la superficie de la membrana.

El segundo tiempo del método de Grütter, el toque con tintura de yodo, es suficiente por sí solo y de una acción más enérgica que el éter, por lo que, si las lesiones son centrales y parenquimatosas, suele quedar una cicatriz que estorbará para la visión.

Nosotros acostumbramos a usar la solución alcohólica de yodo (siete gramos) y yoduro potásico (cinco gramos) en 100 de alcohol. Las molestias que producen estos toques son tolerables y los resultados son muy buenos, salvo en los casos ya indicados. La técnica es igual que todas: hecho un hisopito bien compacto se impregna en

la solución, se exprime ligeramente y se aplica suave, pero firmemente sobre la lesión, rebasándola ampliamente, no dudando en embadurnar toda la córnea si se teme que el caso pueda recidivar, pues si así ocurre, habrá que actuar sobre las superficies que por miedo se dejaron libres la primera vez, con el consiguiente retraso en la curación y la intranquilidad y molestias del paciente. Se pueden dar de uno a tres toques seguidos y se dejará actuar el medicamento el tiempo deseado (unos segundos); para detener rápidamente esta acción se instilará nuevamente cocaína: se forma un yoduro de cocaína insoluble de un bonito color amarillo naranja; el primitivo color de la córnea yodada es castaño oscuro. Este procedimiento tiene todas las alabanzas de los autores ingleses (Duke-Elder: *Tex-Book*, p. 1.900). La nueva epitelización se consigue en no más de dos o tres días. Con una sola sesión, bien extendida, suele ser suficiente, o aunque sea localizada si el caso no es recidivante (herpes postgripal, por ejemplo). En caso contrario tendremos necesidad de repetirlos, como vemos a continuación:

Núm. 1.—A. M., cuarenta y ocho años, abogado. Sin fenómenos generales, comienza el 26-3-47 con molestias de tipo irritativo en un ojo. Le veo tres días más tarde: tiene unas ulceritas puntiformes en una banda de la córnea que va de las 10 a las 5, más en la periferia. En los días siguientes adoptan un tipo claramente ramificado, dendrítico. Atropina, dionina, calor húmedo y omnadina, sin resultado. El 31 le doy el primer toque con la solución alcohol, yodo, yoduro potásico y prescribo, además, vitamina A y aneurina fuerte. Dejo sin impregnar los extremos superior e inferior de la córnea. Resultado: mejora notablemente, pero a los tres o cuatro días, en que ya está cubierta de nuevo epitelio la superficie yodada, se ven unos puntitos ulcerados en estos extremos no tocados. Nuevo toque en estas superficies, con cierta timidez. Quedan aún, después de dos días, tres puntitos ulcerados en la zona inferior y uno en la superior, que con un tercer y más enérgico toque desaparecen, y a los cuatro días más comienzan a descender los síntomas irritativos, bastante intensos hasta entonces. A los doce o catorce días del primer toque yodado, está curado, sin ningún rastro de lesión corneal.

En los casos tratados tardíamente con infiltración del parénquima, la cicatrización con opacidad es casi inevitable. Veamos este otro:

Núm. 2.—Niña de año y medio, que después de un proceso febril

sin trascendencia (la misma infección herpética) de dos o tres días, no abre un ojo y lo tiene muy irritado. Permanece quince días sin tratamiento alguno, y entonces acuden a mi consulta: infiltración y consiguientemente opacidad de la periferia de la córnea, y en el centro una ulceración en forma de Y, pero colocada horizontalmente. Esto como detalles más salientes. Tratamiento local habitual, con calor y azul de metileno, vitamina B<sub>1</sub> y una sulfamida (cromosulfol «Esteve»), de la que se toma 15 grs. Nos resistimos los primeros días a emplear los antisépticos de que tratamos, pero como el proceso está estacionado (de nada ha servido la aneurina y el cromosulfol), damos un primer toque enérgicamente sobrepasando los límites ulcerados, con lo que comienza una nueva epitelización que, al llegar al centro, más lesionado, de la córnea, se detiene; nuevo toque y, en quince días, curación, con una nubécula paracentral.

Los casos postinfecciosos, generalmente, no son recidivantes; las lesiones están localizadas y con una aplicación en la zona ulcerada suele ser suficiente. Veamos un ejemplo de esto:

Núm. 3.—P. P., cincuenta años; padece una gripe en el mes de febrero último y, una vez pasada, se le pone su ojo derecho encarnado, le lagrimea, le duele por la noche, etc. Tiene en la zona externa de la córnea una ulceración en forma de ramita. Toque, triple, de la solución yodada en la zona afecta; atropina, dionina y óxido amarillo. Sin más, a los ocho días, está completamente curado.

Núm. 4.—Este un caso verdaderamente recidivante, o sea, que en el transcurso de sus ocho años de vida ha tenido cuatro ataques de infección herpética: uno a los siete meses, otro a los veintidós, el tercero a los seis años y el último hace dos meses. Comienzan con fiebre alta, y al día siguiente, siempre en el mismo ojo y al mismo nivel (inferior) de la córnea, le aparece una ulceración típicamente herpética. La tuve unos días, este último acceso, con tratamiento general y local, sin la acción de estos antisépticos alcohólicos yodados, y no mejorando nada, le hice una aplicación fuerte: a los cuatro días, curada. Se trata de la niña Consuelo Casas del Río, de ocho años, de Ciudad Real.

El éxito obtenido en estos casos es igual a cualquier otro empleando los restantes medicamentos del grupo que estudiamos (alcohol o éter solos). En las queratitis disciformes, muchas de etiología traumática, y en general en las formas parenquimatosas, no hemos obtenido ningún resultado con estos fármacos, debiendo reservarse para ellos los métodos físicos, reforzando la medicación general.

El alcohol solo ha sido empleado, entre nosotros, con éxito indis-

cutible por Latorre y Crespi (vol. 6, p. 849 de nuestros ARCHIVOS). Al ser eficaz la solución alcohólica yodoyodurada, ha de serlo también el alcohol si el yodo no lo es todo, como así sucede. La técnica es igual a las ya indicadas para el éter y yodo. Los toques los aplican estos autores cada tercer día, no han obtenido reacción dolorosa posterior y no emplean vendaje oclusivo, del que se prescindirá, en general, cuando las molestias propias de la afección sean llevaderas con una simple pantalla o gafas ahumadas.

3.º *Métodos físicos: onda corta, radioterapia y fototerapia.*

Especialmente indicados en las formas parenquimatosas, en la disforme y en general en los casos más graves, tórpidos, con reacción ciliar intensa, en los que los medicamentos anteriores dejan mucho que desear. Los resultados serán más seguros empleándolos precozmente.

Las corrientes de onda corta (de 10 a 5 m.) actúan beneficiosamente: por el calor producido, por la hiperhemia, sedación y demás fenómenos eléctricos que estimulan las células y elementos nerviosos. Se darán de ocho a diez sesiones de cinco minutos de duración y con onda de cinco metros. Está contraindicado este método en la arterioesclerosis y en los procesos con tendencia hemorrágica. En todo caso, recúrrase a él en último extremo. Para detalles consúltese: Decker y Arendt, *Klin. Mon. f. Aug.*, t. 95, año 1935.

La radioterapia actúa también beneficiosamente: en general, las lesiones curan pronto y las opacidades parenquimatosas se reabsorben bien. El mecanismo de acción de estas radiaciones no está claro: no puede invocarse una acción bactericida, dado que las intensidades que se emplean son en extremo débiles generalmente. Una técnica prudente es emplear en la primera irradiación unas 80 unidades r internacionales, y en las sucesivas, en número de tres, una por semana, la mitad de esta dosis (rayos Buky) (Krasso: *Zeitschr. f. Aug.*, tomo 71, 1930).

Los rayos ultravioleta son muy usados desde los estudios de Urbanek (en el *Handbuch der Lichttherapie*, de Hausmann, Viena, 1927), para diversos tipos de queratitis, y entre ellos, las herpéticas. Su acción debe ser físico-química y biológica (bactericida). Como fuente luminosa se emplearán las lámparas de arco de carbón de Köppe o de Birch-Hirschfeld.

En las radiaciones ultravioletas, intermedias entre las ondas cor-

tas y las Roentgen, está el problema de la exacta dosificación. En general se puede aplicar en las queratitis herpéticas infiltrativas una dosis que en un ojo normal produzca una reacción conjuntival. Se pueden dar una o dos sesiones diarias durante algunos días. El tiempo de acción dependerá de si se emplean sensibilizadores o no: para la córnea es aconsejable el rojo de bengala, que limita la acción más en superficie (estos rayos son lesivos para el cristalino) y con un tiempo de tres minutos; con la fluoresceína hacen falta, para conseguir el mismo efecto, doce minutos, y sin sensibilizadores, unos veinticuatro. Con tiempos mayores ya hay tendencia a la producción de lesiones (consúltense las tablas de Hoffmann).

4.º *Medicamentos de acción general: sulfamidas, vitaminas.*

Generalmente las queratitis herpéticas aparecen después de un brote febril, propio u obedeciendo a otras infecciones; otras veces, sin manifestaciones generales apreciables o como consecuencia de un ligero traumatismo corneal. Atenderemos el estado general con una terapéutica causal, tónicos, antineurálgicos, sedativos, proteínoterápicos, etc.

Llenando en parte estas indicaciones y también como de acción directa se prescribe por casi todos los clínicos la vitamina B<sub>1</sub>. Creemos que contribuye, tonificando los elementos nerviosos, al mejoramiento de las funciones trófico-defensivas de la córnea lesionada, pero no lo es todo para combatir esta enfermedad, aunque existen casos curados con esta terapéutica solamente. Numerosos autores se han ocupado de esta medicación (Urbanek, Nitzulesco), siendo aconsejable como coadyuvante útil. Su mecanismo de acción, fuera del indicado, está en un terreno puramente teórico. Con el mismo fin coadyuvante se puede emplear la vitamina C, suministrando, de ambas, dosis fuertes iniciales.

Las sulfamidas no creemos tienen acción alguna sobre estos procesos (no así sobre el zóster). A nosotros, al menos, no nos han dado resultado alguno. En manos de algunos clínicos el resultado ha sido excelente (Colombo, Ref.: A. Soc. O. H. A., VII, p. 735). No hemos de dudarlo, creyendo que todo depende de circunstancias que concurren relativas al individuo (terreno), origen infectivo, etc. Así, en un herpes gripal, por ejemplo, con una terapéutica sulfamídica precoz influyendo sobre el estado general, puede mejorarse el proceso corneal. Recordemos que hay casos tan leves que curan en bre-

ves días solos, dejando a veces un ligero trastorno visual que hace que los afectados acudan a nuestros consultorios; el interrogatorio nos dice que tuvieron algo de fiebre o destemplanza, que se les puso el ojo un poquito encarnado, etc., todo tan pasajero y leve que no le concedieron importancia alguna.

Cuanto decimos de las sulfamidas es aplicable a la penicilina, cuya acción sobre los virus filtrables es ineficaz. El mismo razonamiento emplearíamos para posibles casos tratados con éxito.

Por último, recordemos la posibilidad de que una forma herpética de queratitis está originada y mantenida por un foco séptico de dientes, amígdalas o senos. Hay casos publicados de esta naturaleza (Back, Schwartz). Entonces será imprescindible eliminar el foco originario para conseguir la curación.

Hasta aquí quedan indicados los principales remedios útiles para las queratitis herpéticas. Naturalmente, no se han de emplear todos. Los del grupo primero pueden ser comunes a cualquier otro medicamento o método que se siga; lo mismo puede decirse de los del grupo cuarto; los del grupo dos y tres se sustituyen, generalmente: si se emplea el éter, el yodo o el alcohol, no es necesario emplear los métodos físicos, y viceversa. Esto como norma general, pero ante el enfermo es donde hay que tomar las decisiones terapéuticas, lo mismo en esta enfermedad que en cualquier otra. De la terapéutica física, la luz, los rayos Buky y las ondas cortas puede elegirse, teniendo en cuenta el orden de eficacia y posibilidad técnica.

Y como final de este estudio, vamos a intentar reseñar el resto de los métodos que se han empleado, algunos de los cuales aún son preferidos por clínicos de renombre:

El raspado mecánico, que tiene la misma finalidad que los antisépticos estudiados en el grupo dos, siempre será más grosero e incompleto que el efecto obtenido con éstos. Con fin cáustico se han empleado: el ácido fénico en sustancia, aplicado sobre las erosiones; el lápiz de sulfato de cobre; la solución clorhídrica al 2 por 100; el ácido tricloracético y el carbólico; el sulfato de cinc en instilación y en iontoforesis; las sulfamidas, simplemente y en iontoforesis; el nitrato de plata en instilación al medio y en toques al 2 por 100; el cianuro de mercurio y el cloruro sódico en inyección subconjuntival; la iontoforesis con aneurina; la vacunoterapia curativa con emulsio-

nes de cerebro de conejo preparado (Díaz-Caneja); la irradiación del ganglio de Gasser, la fenolización del esfenopalatino, y algunos más.

#### HERPES ZOSTER OFTÁLMICO

El zóster oftálmico, ligado a una lesión del ganglio de Gasser, evoluciona en la mitad de los casos aproximadamente con lesiones oculares, queratitis, escleritis, iritis, parálisis de los motores oculares y neuritis ópticas, por orden de frecuencia. Las queratitis zosterianas adoptan generalmente las formas parenquimatosas: infiltraciones diseminadas, localizadas, discoideas, etc., pudiendo también presentarse bajo cualquier otra modalidad clínica en todo parecida a las formas herpéticas simples.

El tratamiento de la infección zosteriana del ganglio oftálmico, al igual que el de la de cualquier otro grupo ganglionar, es también muy variado, lo que prueba la ineficacia de los remedios.

#### TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS

El zona oftálmico es una afección dolorosísima, por recaer precisamente en el trigémino, de exquisita sensibilidad. El dolor es lo que más martiriza a los pacientes; de aquí que su supresión sea la primera tarea que nos imponen nuestros enfermos. Se emplean a este fin desde los antineurálgicos más sencillos hasta las inyecciones de morfina. A veces, fracasa todo, y sólo una terapéutica capaz de yugular la enfermedad liberará a los enfermos del intenso dolor. Niles propuso la pituitrina, un centímetro cúbico diariamente, intramuscular, en los primeros días. Suele fracasar en las neuralgias ya establecidas, pudiendo recurrirse entonces a la histamina, medio centímetro cúbico, intradérmica, en la zona del dolor, o en forma de iontoforesis.

Las lesiones de piel se tratarán con medicamentos anodinos o ligeramente antisépticos, en pomada o en polvo; preferimos esta segunda forma. Si se prefiere tener húmeda la región, sobre la capa de pomada se aplicará un ligero apósito de gasa. Nosotros acostumbramos a usar un espolvoreado de un preparado sulfamídico y

la región al descubierto, y si esto les molesta, una pomada de igual composición y apósito.

Las complicaciones oculares, queratitis principalmente, se tratarán con los medios para ellas utilizables. La terapéutica física estudiada anteriormente tiene aquí también su indicación. Como la sensibilidad de la córnea afectada (y de la piel) está prácticamente abolida, cuidaremos especialmente que no se infecten las queratitis ulceradas. Se mantendrá el ojo cerrado, empleando pomadas antisépticas de sulfamida o penicilina, vigilándolo diariamente al hacer nueva cura.

#### TRATAMIENTO DIRECTO DE LA AFECCION

Se emplearán los métodos generales antiinfectivos: reposo en cama (obligado por el intenso dolor), medicamentos antineurálgicos y sedativos, dieta ligera, proteinoterapia o autohemoterapia, etc. Se ha utilizado la urotropina. Nosotros, cuando lo creemos conveniente, usamos la cilotropina en inyección intravenosa.

Como el zóster produce inmunidad, se ha empleado el suero de convaleciente como curativo, aunque de tener alguna acción más bien sería profiláctico.

El empleo de la vitamina B<sub>1</sub>, muy generalizado, llena las mismas indicaciones que para las afecciones herpéticas simples. Los resultados no son defectuosos ni unánimes. Al lado de casos curados indudablemente con sólo esta terapéutica (de Arriaga, entre nosotros; véase pág. 785 de A. Soc. O. H.-A.), hay otros refractarios totalmente, como el que reseñamos seguidamente. Es de aconsejar su empleo en dosis fuertes de 100 y 25 miligramos, terapéutica vitamínica que se puede completar con el ácido ascórbico, también a dosis fuertes, con el que Dainow ha obtenido excelentes resultados.

Las sulfamidas se han experimentado con éxito por numerosos clínicos (Schmid, Markoff). Los resultados tampoco son unánimes, y nosotros, que hemos obtenido con esta medicación los mejores efectos, las seguimos prescribiendo. Hemos elegido el derivado oxi-benzoico (cromosulfol «Esteve»), que parece que tiene una acción selectiva sobre las infecciones de virus filtrables. Sin embargo, es difícil interpretar con exactitud el verdadero mecanismo de acción en los casos de curación, tanto por los escasos conocimientos que se tienen de estos virus como por lo mismo referente a la acción sul-

famídica sobre ellos. Como con el azufre se han obtenido buenos resultados, cabría pensar si el efecto útil depende del grupo sulfónico.

Veamos el siguiente caso clínico:

Enfermo F. M., de veintitrés años. Comienza el 18-1-47 con dolor de cabeza, que se hace continuo, localizado en el lado izquierdo. Le veo al día 20: dolor espontáneo, y más intenso provocado, en la mitad izquierda de cabeza (zona del oftálmico); ganglios auriculares



Herpes zóster oftálmico en plena erupción, que no afecta el ala de la nariz ni el globo ocular, coincidencia habitual (Hutchinson) al no estar interesado el nervio nasociliar. (Caso propio.)

y maxilares; temperatura, 37,5°; numerosos puntos eritematosos a nivel del párpado y frente, etc. Le prescribo 100 miligramos diarios de aneurina, que se pone durante tres días, en los que aparecen las vesículas, los dolores son cada vez más intensos, los infartos ganglionares aumentan (también mastoideos) y de los antineurálgicos no obedece ni a la morfina, no pudiendo, por tanto, dormir. El día 24 comienza, por la mañana, con cromosulfol (un gramo cada cuatro horas); esta noche ya duerme bien, aunque persistieron los dolores durante todo el día. Al día siguiente se encuentra mejor, sin dolores (que ya no vuelve a tener); la tumefacción, menos dura (la foto es de este día); el estado general, muy quebrantado por la falta de sueño y el dolor, se normaliza en los días siguientes; ceden la tumefacción y los ganglios, quedando las vesículas y la hipoestesia, anestesia en algunas zonas, que transcurren con un curso normal. No hubo complicación de globo ocular. El total de cromosulfol tomado fué de 30 gramos, en dosis decrecientes, con cuya terapéutica no se empleó ninguna otra. A los dos meses sólo quedaban escasas zonas hipoestésicas, a más de las cicatrices correspondientes a las vesicu-

las, en el fondo de las cuales la sensibilidad estaba más disminuída. El enfermo no tenía más de interés que unas maltas que había pasado hacía seis meses.

Creemos que la curación, en este caso, fué obra del cromosulfol.

Continuando con el estudio de los fármacos empleados para el herpes zóster, hablaremos del bloqueo de los ganglios simpáticos, del ginergeno y del azufre, con lo cual creo hemos pasado revista a todos los medios curativos de que actualmente disponemos.

Rosenak propuso el bloqueo anestésico de los ganglios paravertebrales correspondientes para el tratamiento del herpes zóster. Algunos clínicos han seguido este proceder (Findley, Patzer, etc.). Este método está basado en el hecho de que los ganglios inflamados producirían un vasoespasmo y una excitación simpática, que se suprimiría con el anestésico (clorhidrato de procaína), desapareciendo los dolores y curando las lesiones. Para el zóster oftálmico la técnica es más dificultosa, aunque realizable; no creo haya necesidad de recurrir a ella. A un mecanismo parecido obedecerán: la irradiación del ganglio de Gasser, la alcoholización, la fenolización del esfenopalatino, que también han sido empleados.

El tratamiento con ginergeno no puede responder sino a la acción general de este fármaco sobre el sistema vegetativo, puesto que en el zóster infectivo el simpático está extraordinariamente excitado y la ergotamina actúa como paralizante. Stökley ha obtenido notable mejoría, administrando de medio a un centímetro cúbico.

Kaby empleó el azufre en suspensión oleosa en el herpes zóster, obteniendo la desaparición de los dolores en los casos tratados precozmente con inyecciones de Sulfosín «Leo». No hemos ensayado esta terapéutica, cuya acción beneficiosa es también difícil de interpretar. Es sabido que las inyecciones de azufre en suspensión oleosa (que se disuelve mal) a la concentración habitual de 1 por 100, producen una reacción térmica (piroterapia), a la cual se deben algunas de sus indicaciones; también es posible que actúe por los compuestos sulfoalbuminoideos formados. Los preparados de azufre coloidal en suspensión al 1 por 100 (Sulfal) o al 0,3 (Sulfogel «Heiden»), son igualmente útiles para esta terapéutica, administrándolos progresivamente, con intervalos de tres o cuatro días, en inyección intramuscular.

Discusión: véase página 705.

# TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES HERPETICAS DE LOS OJOS POR EL AZUFRE COLOIDAL, EN INYECCIONES PARENTERALES (\*)

POR EL

Dr. J. PALLARÉS (Valencia)

Hace diecinueve años publiqué una nota clínica con motivo del satisfactorio resultado conseguido con el azufre coloidal en el tratamiento del herpes de la córnea (1). Su inspirador fué mi maestro—mi primer maestro de Oftalmología—, el doctor V. Domínguez Roca (de Valencia), a quien dedico el presente trabajo con grandísimo afecto.

Poco tiempo después, al obtener por oposición la dirección de la clínica de Oftalmología del Hospital Provincial de Valencia, con sus entonces muy numerosos consultantes, continué empleando las inyecciones de azufre coloidal en los casos de herpes de la córnea, experimentando a la vez en otros casos (a título comparativo) diferentes tratamientos: quinina, proteinoterapia, autohemoterapia, Vac-ci-Neurina, instilaciones de agua oxigenada, cauterización de las ulceraciones con lápiz de sulfato de cobre e irradiación de la córnea con luz ultravioleta. Estos últimos años he continuado ensayando como tratamiento general, y en aplicaciones locales, la tiamina (Betabion), las sulfamidas (Prontosil, Albucid y pomada de Irgafen) y la penicilina (Penicilina sódica im. y pomada de penicilina Leti). He

---

(\*) Comunicación al XXV Congreso de la Sociedad Oftalmológica Hispano Americana. Madrid, octubre 1947.

(1) *Un caso de herpes neurálgico de la córnea tratado por el azufre*. «Ecos Españoles de Dermatología y Sifiliografía». Madrid, 1928.

obtenido una impresión de ineficacia de aquellos y de estos medicamentos, con excepción de los que producen fiebre (proteínoterapia, Vacci-Neurina), los cuales, en algún caso, parecieron influir favorablemente en el curso de las lesiones corneales.

No me he determinado todavía a ensayar el toque directo (previa cocainización) de las lesiones de la córnea con solución alcohólica iodo-iodurada fuerte (seguido de instilación inmediata de colirio de cocaína), o del mismo toque luego del legrado del epitelio corneal a nivel de las lesiones y de sus alrededores y lavado con éter, por conseguir buenos resultados con el azufre coloidal. Opino—sin embargo—que habrá contraindicación en combinar ambos tratamientos, local y general.

La propagación al estroma corneal de las lesiones primitivamente superficiales de distintas queratitis herpéticas, origina una opacidad residual, la cual, junto con las facetas corneales, secuela de las formas vesiculosas, ocasiona una disminución inmodificable de la visión, que no podemos esperar que se influya favorablemente por las inyecciones parenterales de azufre coloidal, dado su carácter cicatrizal y regenerativo respectivo. Este hecho se tendrá en consideración al valorar los resultados del tratamiento, especialmente en casos avanzados, en casos de recidivas (que de modo curioso se producen casi sin excepción en el mismo ojo, generalmente con varios años de intervalo: recidivas *in situ*) y en casos de nuevos brotes o de recaídas (queratitis metaherpética).

Tuve la idea de emplear las inyecciones parenterales de azufre coloidal en el tratamiento del herpes de la córnea, luego de buscar infructuosamente en textos y revistas un tratamiento eficaz del mismo. Recordé entonces el efecto curativo de las aguas sulfurosas en el *herpe*, proclamado desde la antigüedad, y admití, como punto de partida de mis ensayos, este antiguo dogma de dermatólogos e internistas, pensando al fin que la Terapéutica es en su origen y en su base esencialmente empírica. Descartada la cura balnearia de aguas sulfurosas—al menos como primer recurso—, entre otras razones, para no sustraer al enfermo con lesiones en evolución a la constante observación y cuidados del oculista, y, por otra parte, atribuyendo las virtudes medicinales de tales aguas al gas sulfhídrico en ellas di-

suelto, desdoblado finalmente por oxidación en agua y azufre naciente en el seno del organismo, según la fórmula:



parecía permitido experimentar los efectos del azufre incorporándolo directamente a la sangre por vía endovenosa (en los primeros ensayos, por vía hipodérmica e intramuscular). El método prometía ser más dosificable y enérgico que los baños sulfurosos. Además, resultaría más cómodo para la mayoría de los enfermos.

El azufre absorbido por el organismo humano sometido a baños sulfurosos procede del gas sulfhídrico disuelto en el agua mineral, el cual, por su elevada tensión superficial, atraviesa el revestimiento cutáneo y también la pared del alvéolo pulmonar (en este último caso, procedentes de la inhalación de la atmósfera de gas desprendido de los baños termales), llegando al torrente circulatorio a través de la pared de los capilares del corión de la piel y del parénquima pulmonar, respectivamente.

Por otra parte, el azufre mineral, cristalizado o amorfo, insoluble en el jugo gástrico, en los jugos intestinales, en el plasma sanguíneo, en las lágrimas y en los disolventes ordinarios, parecía inadecuado para el tratamiento bucal o local, de acuerdo con el aforismo *Corpora non agunt nisi soluta*.

Por último, el mismo azufre coloidal o disperso administrado por la boca, al llegar al medio ácido del estómago es oxidado, formándose en su última fase sulfatos, terapéuticamente inactivos.

Quedaba así establecida la necesidad de acudir a la vía parenteral.

Respecto al mecanismo íntimo de la acción del azufre coloidal en las afecciones herpéticas de los ojos, solamente me atrevo a emitir algunas conjeturas: o acción letal de la molécula de azufre sobre el virus vivo o fijación de la misma en la estructura estereoquímica de la toxina (o simple modificación de esta estructura, sin fijación del azufre), determinando la inactivación de las propiedades agresivas de la misma, o acción de la carga eléctrica de sus electrones sobre los sistemas coloidales del suero sanguíneo y consiguiente inhibición del crecimiento del virus.

En la actualidad, el preparado que empleo generalmente es el Sulfat, del laboratorio del doctor Guerra Cortés (de Barcelona), azufre disperso al 1 por 100 en agua bidestilada en micrones de 110

milimicras, sin glicerina, gomas ni gelatinas, en ampollas de cinco centímetros cúbicos y cajas de seis ampollas, con indicación, en el envase, de la fecha de inactivación del coloide.

Deben excluirse de este tratamiento los cardíacos y aórticos descompensados, los renales con nefritis aguda o compromiso grave del riñón, los hepáticos con grave trastorno funcional, los tuberculosos con lesiones ulcerosas o de tipo distinto acompañadas de signos de impregnación tóxica específica, los afectos de procesos infecciosos agudos graves, mientras subsista el compromiso cardiorrenal (tíficos, meningíticos, neumónicos, etc.), y los sometidos a tratamiento sulfamídico, hasta tanto que éste no haya sido interrumpido.

En general, para sentar estas contraindicaciones bastan los antecedentes del enfermo y una somera exploración clínica (auscultación cardíaca y pulmonar, inspección y palpación abdominal, medida de la temperatura y de la presión sanguínea), completada por la investigación en la orina de la densidad, albúmina, pigmentos biliares, cilindros y células renales. En algún caso dudoso podrá necesitarse la dosificación de urea en sangre y algún otro dato clínico, radiológico o de laboratorio.

La técnica de las inyecciones es la siguiente: elección de la zona a inyectar en el tercio superior de la región glútea, colocando al enfermo en decúbito lateral, con la musculatura relajada y ligeramente flexionada la extremidad inferior elegida; desinfección ordinaria de la piel; inyección intramuscular profunda y lenta, usando jeringuilla y cánula hervidas en agua destilada; breve masaje profundo luego de retirar la cánula. Antes de llenar la jeringuilla debe agitarse enérgicamente la ampolla, abrirla a continuación y dejarla en posición vertical unos instantes, tomando luego la cantidad necesaria de líquido de las capas superiores, sin remover el sedimento. Es conveniente dar las inyecciones lejos de las comidas y guardar dieta a partir de la inyección hasta que haya cesado la reacción febril. De ordinario, cuando ésta se inicia, debe guardarse cama. La inyección es dolorosa y la reacción local que produce aconseja en algún caso la fomentación caliente.

La reacción general que se observa (fiebre hasta de 39 y 40 grados, sudores copiosos, cefalea, dolores articulares, quebrantamiento general) aparece a las pocas horas, durando rara vez más de seis u ocho. Depende—aparte de condiciones individuales—de la cantidad

de producto inyectado. En ningún caso he observado la persistencia de síntomas o trastornos desagradables. Solamente al final de una serie de inyecciones se suele comprobar un decaimiento general discreto, que por sí mismo desaparece sin consecuencias.

Las inyecciones las practico con intervalos de dos a cuatro días. Como primera dosis administro, en el adulto, 1 c. c. Las dosis sucesivas las elevo a 1,5 c. c., 2 c. c. o 2,5 c. c., según la reacción observada. Rara vez es preciso no pasar de 1 c. c. o incluso rebajar esta cantidad.

He comprobado que el efecto curativo es rápido, apreciándose ya luego de la primera o segunda inyección en forma de atenuación o cese de dolores (en ocasiones muy intensos, sobre todo en el herpes zona oftálmico); en la queratitis dendrítica los síntomas reaccionales declinan, la epiteliosis se detiene y la pupila comienza a dejarse dilatar por la atropina.

Por lo común, no precisan más de cuatro a seis inyecciones para un tratamiento, no obteniendo corrientemente mejores resultados ni con mayores dosis aisladas ni con mayor número de inyecciones.

Mi antiguo ayudante el doctor Pérez Lorenzo (de Valencia), uno de mis más entusiastas colaboradores con mayor experiencia en el método, al desaparecer del mercado los preparados coloidales de azufre de procedencia extranjera, que indistintamente eran administrados por vía intramuscular e intravenosa, ensayó la inyección endovenosa de Sulfal, observando una perfecta tolerancia (dosis aislada máxima, 2 c. c.), llamándome la atención acerca de la ausencia de reacción general o el muy ligero grado de la misma, en comparación con iguales dosis por vía intramuscular, sin disminución alguna de los efectos curativos. Para mí este hecho tendría una doble importancia: por una parte, al permitir hacer el tratamiento menos doloroso (ausencia de reacción local o de puntura) y menos molesto (ausencia de reacción general), y, por otra parte, aportando un dato de carácter especulativo en la investigación del mecanismo de acción del azufre, cuya acción terapéutica específica aparecería desligada de su efecto pirogénico observado en su administración por vía intramuscular.

Las indicaciones en Oftalmología de las inyecciones parenterales de azufre coloidal las constituyen todas las afecciones causadas por virus herpéticos. Al lado de tipos morfológicos típicos de etio-

logía herpética constante (*queratitis dendrítica, queratitis stellata, herpes iridis, herpes zóster ophthalmicus, etc.*), existen otros que pueden ser debidos a noxas patógenas distintas, a pesar de la identidad de sus lesiones (*queratitis punctata superficialis, queratitis filiformis, etcétera*). En estos últimos—cuando toda otra etiología no pueda ser descubierta—se empleará el azufre coloidal como tratamiento de prueba.

He aquí una relación bastante completa de las afecciones oculares herpéticas típicas, junto con otras afecciones frecuentemente originadas por virus herpéticos o afines (1): *ulcus marginale palpebrarum herpeticum, queratitis vesicularis, queratitis vesicularis neuralgica intermitens, queratitis bullosa, queratitis dendrítica, queratitis geographica, queratitis stellata, queratitis filiformis, queratitis striata superficialis, queratitis metaherpética, queratitis punctata superficialis, queratitis mummularis, queratitis disciformis, queratitis interstitialis difussa, queratitis endothelialis, herpes iridis, herpes zóster ophthalmicus* (2) y las escleritis, iritis, iridociclitis, parálisis oculares y neuritis ópticas (3), como complicación de este último o como procesos primitivos, durante las epidemias de herpes (casos frustrados monosintomáticos) y de virosis afines, cuidando previamente de excluir, mediante una cuidada exploración, toda distinta etiología.

El tratamiento por azufre coloidal no excluye, naturalmente, la medicación local peculiar de todos los procesos patológicos de la córnea, del iris, etc., ni tampoco la medicación general sintomática o coadyuvante que cada caso exija. Así, se emplearán lociones antisépticas y pomada de xeroformo en la úlcera herpética del borde palpebral. En las queratitis: atropina, dionina, pomada de xeroformo

(1) Véase Grüter: *Las enfermedades herpéticas oculares a la luz de las modernas investigaciones del virus*. «A. Soc. O. H.-A.», t. III, pág. 494. 1943.

(2) Sézary, Miget y Facyuet en su trabajo *Le traitement du zona par les injections d'huile soufrée*, Soc. Franc. Dermat., pág. 322, 41, 2, año 1934 (citados por Alberca en *Neuraxitis ectotropas*, Morata, Madrid, 1943) aconsejan la inyección intramuscular de 1 a 2 c. c. al 1 ó 2 por 100 de aceite azufrado, que mejora el dolor del zona, aunque produce reacción violenta. St'astnik, en *Thérapie des Herpes zoster ophthalmicus*, ref. Zbl. f. d. g. N. u. P., pág. 287, 77, año 1935. (Ibidem) trató cinco casos de zona oftálmico con tiosulfato sódico y dice que suelen bastar cuatro inyecciones, en días alternos o diariamente, de 10 c. c. de la solución al 20 por 100, por vía intravenosa.

(3) Véase J. Pallarés: *Aparición en masa de casos de neuritis óptica de etiología ignorada durante el aumento de múltiples virosis neurotropas observado recientemente en la región valenciana*. «A. Soc. O. H.-A.», año 1948. Enero, pág. 30.

(o de ictiol), solución oleosa concentrada de vitamina A, calor (también onda corta) y vendaje. En las queratitis disciforme, intersticial y endotelial, además de estos remedios, paracentesis corneales repetidas, evacuando cada vez unas gotas de acuoso. En las iritis e iridociclitis: atropina, dionina, calor (u onda corta) y emisiones sanguíneas locales (sanguijuelas). En la escleritis: dionina, amasamiento con pomada de ictiol, calor—y si existe espasmo del músculo ciliar—, atropina. En el herpes zóster: pincelaciones con colodión de los elementos eruptivos de la piel. En las neuritis ópticas: vasodilatadores (acetilcolina, papaverina, nitritos). En las parálisis de los músculos oculares: estrignina, corrientes galvánicas. Y como medicación general: analgésicos (la inyección de 1 c. c. de pituitrina ejerce un rápido efecto calmante de los dolores del zona en la mayoría de los casos), carminativos y laxantes (en los frecuentes estados de saburra gástrica y constipación) y roborantes (especialmente a base de hígado).

## DISCUSION

DR. PÉREZ BUFILL.—En cuanto al origen focal dentario, si bien no puede negarse su existencia, no debe abusarse de ello, pues muchas veces continúa la enfermedad después de quedar limpio de dientes el enfermo.

En cuanto a la *queratitis herpética*, nos ha dado muy buen resultado la cauterización con el galvano de la lesión, que no deja cicatriz alguna.

En cuanto al *herpes zóster*, nos ha dado muy buen resultado la proteínoterapia.

Dr. G. CRESPI.—La única laguna que encuentro en el trabajo tan interesante del doctor Pallarés Lluesma es que no nos ha hecho una distinción entre los procesos herpéticos corneales tributarios de un tratamiento casi exclusivamente bucal, y tan fáciles de dominar en la inmensa mayoría de los casos, de aquellos otros procesos oculares debidos al herpes zóster, que, por su persistencia y graves consecuencias, es en donde el tratamiento con el azufre coloidal es posible que tenga una acción favorable. Hubiera sido interesante un estudio estadístico que nos permitiera darnos cuenta del acortamiento del proceso, complicaciones, etc.

Dr. RABADÁN.—Con el fin de aportar un caso más a los expuestos por el doctor Alvarez, que confirme su exposición, relata uno observado que padecía ulceración central superficial extensa de la córnea derecha, sin manifestación infecciosa, y que habiéndose mostrado rebelde durante veinte días a los tratamientos usuales, le practicó un

examen dentario y observó medio oculta en el lado derecho del maxilar superior una raíz, que, después de extraída por tener ápice dentario diagnosticado, tuvo como consecuencia la curación espontánea del proceso ocular cuarenta y ocho horas después.

Dr. MORÉU.—Después de felicitar a los doctores Alvarez y Pallarés, creo de interés indicar el maravilloso resultado que se obtiene, en lo que respecta al síntoma dolor-fotofobia, tan frecuente en todas las queratitis herpéticas, con las inyecciones orbitarias de alcohol. Puedo asegurar que en todos los casos por mí empleadas ha sido de una eficacia constante e incluso *teatral*.

Dr. CHAVARRÍA.—Felicito al doctor Alvarez por su interesante comunicación, y con referencia a la misma me permito citar tres casos que recuerdo, entre otros varios que he visto, de perturbaciones oculares de origen focal dentario.

Uno de ellos se refiere a una señora que hacía mucho tiempo iba notando disminución de la vista en uno de sus ojos, sin que cediera a los diferentes tratamientos empleados.

Al oftalmoscopio, palidez papilar. Al perímetro, estrechez concéntrica del campo visual.

Ante estos datos pensamos en atrofia papilar, y nos dispusimos a buscar su causa.

Los compañeros que la habían visto antes que yo le habían practicado Wassermann de la sangre y todas las exploraciones pertinentes, que dieron un resultado negativo.

Al preguntarle por el estado de su dentadura, me contestó que la tenía muy cuidada, y, efectivamente, me mostró empastes y coronas de oro al parecer impecables.

Le mandé practicar radiografía de los dientes y de los senos, que dió como resultado una sombra en el vértice de una raíz y oscurecimiento del seno maxilar correspondiente.

Los otros dos casos, uno de oftalmoplejía total de los músculos extrínsecos de un ojo y el otro de parálisis de un recto externo, acusaron a la radiografía el mismo cuadro. Igualmente que el primero, eran enfermos con bocas cuidadas.

En los tres sobrevino la curación con la extracción del diente enfermo y tratamiento apropiado de la sinusitis.

Es de gran importancia tener muy presente el hecho de que en enfermos con bocas aparentemente cuidadas se suelen presentar estas perturbaciones de origen focal dentario, pues si un diente no está completamente estéril en su cavidad y se cubre ésta con un empaste o corona, se coloca a los gérmenes en las mejores condiciones de ataque, que se traduce en sinusitis y, consecutivamente, en lesiones oculares.

Por tanto, a la menor sospecha de origen focal debe practicarse radiografía de dientes y de senos.

Dr. BELMONTE GONZÁLEZ (Nicolás).—No solamente es complicado el problema del tratamiento de las afecciones herpéticas, sino que lo es también el del diagnóstico, que si bien es fácil en las queratitis dendríticas típicas, tiene grandes dificultades en las numerosas afecciones oculares consideradas como herpéticas, ya que el único medio seguro de diagnóstico, la provocación de queratitis experimental herpética en el conejo, no se puede llevar a cabo en la mayoría de estos casos, y el único tratamiento hasta ahora eficaz—la cura de Grüter y sus variantes—sólo se puede realizar en las queratitis superficiales, por lo cual adquiere más valor el tratamiento por medios locales, como el empleado por el doctor Pallarés.

Es interesante hacer notar que no establecen diferencias entre el tratamiento de las afecciones propiamente herpéticas y el zona oftálmico, a pesar de que son producidas por virus distinto, toda vez que con productos de las lesiones del zona no se produce nunca la queratitis experimental.

#### R E P L I C A

Dr. ALVAREZ ALVAREZ.—Al doctor Pérez Buñil: Creo que no se deben extraer sistemáticamente las piezas dentarias. Desde luego, hay que demostrar la relación de causa a efecto; muchas veces nos encontramos con esta sola etiología, en cuyo caso no hay otra terapéutica. Pero de todos modos, siempre va bien una limpieza de boca.

De la acción del galvanocauterio hay que cuidar de no provocar más lesiones, por lo que el calor se aplicará a distancia, más o menos tiempo o más o menos veces, pero conformes en que su acción es eficazísima, dada la labilidad para el calor del virus herpético simple.

Al doctor *Rabadán*: De acuerdo perfectamente en la eficacia de la eliminación de los focos sépticos de boca. En este caso el resultado fué magnífico y contribuye a demostrar la importancia que tiene el no olvidar este factor, muy importante.

Al doctor *Chavarría*: La aportación de los casos que nos refiere de curación por eliminación del foco dental, contribuye a resaltar la importancia de esta terapéutica. Conformes en la necesidad de desconfiar de las bocas arregladas, de que los dentistas son tan partidarios, puesto que no les es lo mismo solucionar el problema con una extracción a hacer un tratamiento conservador, más largo y productivo. Muchos pacientes con dolor de cabeza, etc., acuden a nosotros para que les resolvamos el problema con unas gafas, cuando en realidad lo que tienen es unos dientes picados, empastados, arreglados, con una pulpitis, etc. Esto en los casos más fáciles, que cuando se producen cuadros como los que nos refiere el doctor Chavarría la importancia se exagera. Conforme en la necesidad de hacer radiografía.

Al doctor *Crespi*: He hecho una diferencia entre el tratamiento

del herpes simple y el del zóster. Lo que pasa es que cuando en el zóster se complica la córnea, el tratamiento de ésta entra en lo que hemos dicho de las afecciones herpéticas simples, dando preferencia a los medios físicos.

En el texto indico las historias clínicas de dos casos tratados con la solución yodoyodurada. Todos mis casos han sido curados en un período de tres a doce días.

De las sulfamidas, en las formas simples, no he tenido ningún resultado; en el zóster, sí, y por esto, sigo empleándolas en esta segunda afección.

Al doctor *Moréu*: El método de la inyección de alcohol en órbita, naturalmente, ha de ser eficazísimo, ya que inhibe la sensibilidad oftálmica. Si los dolores del glaucoma agudo se yugulan con esta medicación, en la fotofobia y demás molestias el resultado ha de ser bueno, demasiado heroico para estos casos.

Al doctor *Belmonte*: Desde luego, en casos difíciles, la inoculación a la córnea del conejo es imprescindible, sobre todo en las formas parenquimatosas, en nada diferentes a la queratitis sifilítica o escrofulosa. La técnica es fácil; bastan unas escarificaciones en córnea de conejo y poner en contacto con ella el producto de la afección corneal líquido, pues es muy sensible la córnea de conejo al virus herpético.

Le digo lo mismo que al doctor precedente sobre este particular. Muchas gracias a todos.

Dr. PALLARÉS.—Agradezco a los distinguidos colegas el honor que me han hecho de participar en la discusión de mi trabajo. El doctor Alvarez ha contestado mejor que yo podría hacerlo a la mayoría de los puntos de mi trabajo. Aun volviendo sobre sus palabras, diré al doctor Pérez Bufill que quizá el cauterio actual, indiscutiblemente eficaz, tenga los conocidos inconvenientes de su propia acción destructora de los tejidos cauterizados; me parece preferible la cauterización química. Hasta ahora no he conseguido resultados con la Sulfolapina. Al doctor Crespí le contestaré que por lo que conozco del tratamiento por alcohol iodoiodurado de las formas vesiculares del herpes de la córnea, me parece, en principio, muy bueno. Pero sin tratamiento por azufre coloidal—que vendría a ser un intento de quimioterapia de estas afecciones por virus—; quizá encuentre indicación en casos no accesibles a la cauterización, como la endoteliosis herpética, queratitis disciforme, herpes iridis, etc. Respecto a la aportación de una estadística he de confesar que mi trabajo es incompleto, puesto que no pretendía otra cosa que suscitar el interés por este tratamiento para que todos ustedes, con mayor experiencia que yo, lo acepten o desestimen. Al doctor Belmonte contesto que—como en mi trabajo consta—hay formas de queratitis en las que el aspecto clínico no permite hacer el diagnóstico de herpes. Me parece muy

acertado— como suyo—que en tales casos se intente—si es posible—la inoculación de material de las lesiones con fines diagnósticos. En mi trabajo indico que en tales casos se empleará el azufre «como tratamiento de prueba», siempre que toda otra etiología quede descartada. Ya la diferencia entre el virus del herpes febril y el del zona es de antiguo conocida. Quizá el azufre tenga un efecto de grupo sobre virus herpéticos afines, como podría indicar el resultado favorable conseguido en una neuritis óptica por virus (?) de que les hablé en una sesión anterior. Al doctor Moréu, que si en casos que no sean verdaderamente graves no duda del empleo de la inyección de alcohol por el peligro más o menos remoto de producir graves complicaciones, tales como la queratitis neuroparlítica.

## ESTUDIO SOBRE EL PROCESO HISTOLOGICO DE LA QUERATOPLASTIA (\*)

POR LOS DOCTORES

MANUEL RIOS SASIAIN y ANGEL VALLE JIMENEZ

Del Instituto Cajal

En los últimos quince años se ha escrito y publicado mucho sobre los trasplantes de córnea. Desde los primeros trabajos de Von Hippel y Elschmig (1) hasta nuestros días, el problema de la queratoplastia ha progresado considerablemente.

En el orden clínico, en estos últimos años se han extendido las indicaciones de la queratoplastia. Así, Löhlein (2) la ha practicado en casos de queratocono y de queratitis rosácea y disciforme. Nizetic (3) la ha hecho extensiva a las opacidades por oftalmía neonatorum. Castroviejo (4) la realiza con éxito en los leucomas, etcétera. Igualmente se ha extendido las posibilidades de obtención y conservación del material donante, de modo que pueden aplicarse los trasplantes de córnea varios días después de enucleado el ojo dador. En fin, la técnica quirúrgica ha experimentado enorme impulso en manos de Friede (5), Filatow, Castroviejo (6), Kraupa, Arruga (7), Carreras (8), etc.; tanto en lo que se refiere al tallado del injerto, como a su fijación sobre la córnea receptora.

Los más modernos trabajos de Castroviejo (9) e Imre (10), constituyen el precedente en el que se estudia el proceso histológico por el que se verifica la fijación del injerto y se establece la nutrición e inervación a partir de la córnea receptora. Tal estudio vamos a emprender nosotros trabajando en el gato. Nos proponemos doble

---

(\*) Comunicación al XXV Congreso de la Sociedad Oftalmológica Hispano-Americana, Madrid, septiembre-octubre 1947.

fin: 1.º Estudiar la inervación del trasplante que asegura: de un lado, su sensibilidad, y de otro, su trofismo: pues según los trabajos de Dale, Lewis y Gaddum (11), los nervios sensitivos en virtud de impulsos antidrómicos que pueden emitir, son capaces de regir el metabolismo de los tejidos inervados por ellos. 2.º Comprobar la continuidad histológica de la córnea y el trasplante, a fin de observar si los fenómenos de difusión y ósmosis que en ella se dan, se hacen extensivos a éste, asegurando así su normal nutrición y funcionamiento.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Sistemáticamente hemos hecho homotrasplantes en córneas sanas. Conseguimos el injerto, seccionando la córnea con trépano de 5 milímetros, alcanzando todo el espesor de la membrana. La fijación del trasplante se lleva a cabo según la técnica de Thomas (12, 13). En todos los casos respetamos el tercer párpado, que sirve de eficaz protección una vez colocado el injerto, y además practicamos la sutura de los párpados. A los cuatro días se retiran los puntos de los bordes ciliares y a los ocho los del injerto. En el 75 por 100 de los casos, la fijación y transparencia de los trasplantes se ha logrado de manera perfecta; en el 25 por 100 restante, se perdió el ojo por panoftalmía. Se hizo siempre anestesia general con éter.

En fechas distintas se practica la enucleación de los ojos operados con objeto de estudiar la evolución del proceso histológico de la queratoplastia. En una primera tanda, practicamos la enucleación a los veinticinco, treinta y treinta y cinco días del trasplante del injerto; y en otra, a los sesenta, ochenta y noventa días. Inmediatamente después de enucleado el ojo, se excinde la córnea y se fija en formol-creta al 20 por 100, por espacio no inferior a quince días.

Para estudiar la inervación del trasplante hacemos en la córnea cortes tangenciales por congelación de 20 micras de espesor, que abarquen toda la superficie de esta membrana a diferentes niveles. Estos cortes se tiñen por el método de Gross al nitrato de plata amoniacal, seguido de dorado con cloruro de oro al 1 por 500. Para estudiar la continuidad histológica de la córnea y el trasplante, se practican también cortes por congelación en sentido transversal de cinco micras de espesor, que comprenden la córnea a nivel del injerto. Estos cortes se tiñen por el método de Río Hortega al carbonato de plata y piridina, también con dorado ulterior.

A continuación exponemos los resultados obtenidos en los cortes tangenciales y en los transversales.

### RESULTADOS OBTENIDOS

Los *cortes tangenciales* de la córnea permiten seguir en una gran extensión, tanto las fibras nerviosas, como los fascículos y los plexos a que dan lugar; pues como todos ellos se disponen paralelamente a la superficie del órgano, haciendo la observación de grandes campos, se puede estudiar la disposición y detalles de los plexos superficial, subepitelial y subbasal. Estudiando estos cortes a nivel del tránsito entre la córnea receptora y el injerto, se puede comprobar la fecha y modo de penetración de las neuritas en el espesor del trasplante.

La figura 1 está tomada a los treinta días del trasplante. Muestra un corte tangencial practicado *a nivel de la capa epitelial anterior*, escogiendo sólo la zona límite entre el injerto y la córnea. Se ve que ya existe penetración de fibrillas nerviosas aisladas desde la córnea normal al injerto. La figura 2 es otra microfotografía tomada en las mismas condiciones que la anterior, pero a los ochenta días de trasplantado el injerto. Se ve en ella que ya son varios los ramitos fibrillares que se introducen profundamente en el interior del trasplante.

Tres hechos se destacan que merecen alguna atención: 1.º La delgadez extrema de las neuritas. 2.º Su crecimiento en dirección longitudinal, y 3.º La abundancia de células epiteliales en el trasplante.

De los trabajos de R. Martínez (14, 15) se deduce, que el grosor de las neuritas en la córnea, es tanto menor cuanto más superficiales son, y cuanto más en el centro de la córnea se las considera. Como el injerto ha sido escindido en el centro de esta membrana, no es extraño la existencia de fibrillas aisladas muy sutiles que siguen en el trasplante un trayecto independiente sin anastomosarse. Por otra parte, según Cajal (16), el diámetro de las fibras nerviosas en regeneración es tanto menor cuanto mayor es su velocidad de crecimiento, lo que hace suponer que los retoños nerviosos que se adentran en el trasplante crecen muy rápidamente.

De acuerdo con los estudios de Cajal (16) y otros autores, vemos en la figura 1 que el crecimiento neurofibrillar se hace constan-

temente en dirección longitudinal y en línea recta. Esto demuestra que el epitelio anterior del trasplante a nivel del límite de separación con la córnea normal, no ofrece resistencia apreciable al paso de las neuritas en su crecimiento. En cambio, en los planos más profundos a nivel de las láminas corneales, no ocurre lo mismo, como veremos más adelante.

Por último, observando los cortes representados en las figuras 1 y 2, se aprecia claramente la extraordinaria proliferación del epitelio anterior en el espesor del trasplante, en contraste con el resto de la córnea receptora. Esto origina un aumento considerable del espesor de la capa epitelial anterior en el injerto, como tendremos ocasión de estudiar al ocuparnos de los cortes transversales.

Si el corte tangencial se practica más profundamente, *a nivel de las capas del estroma corneal*, el aspecto, penetración y crecimiento de los nervios en el trasplante presenta nuevos caracteres a nuestro estudio. Así, vemos en las figuras 3 y 4 dos microfotografías a grande y pequeño aumento, respectivamente, correspondientes a cortes tangenciales hechos en el espesor de la capa fundamental de la córnea a los ochenta días de trasplantado el injerto. También están hechas a los ochenta días de trasplantado el injerto, y en las mismas condiciones que las anteriores, las microfotografías representadas en las figuras 5 y 6.

Vemos en primer lugar en todas ellas el incremento considerable que experimentan los queratoblastos en el trasplante, el cual por este detalle se delimita perfectamente de la córnea receptora. En segundo lugar, se aprecia cómo la capa fundamental del trasplante ofrece cierta resistencia a la penetración de las neuritas procedentes de la córnea, presentando asimismo mayor dificultad a su progresión en el interior. En apoyo de este último hecho, aboga lo siguiente:

1.º La existencia del proceso neurocládico o de producción de ramas colaterales. Esto tiene lugar sólo cuando un obstáculo mecánico o condiciones químicas, impiden a la neurita su normal crecimiento longitudinal unívoco. Así vemos en las figuras 3 y 4 cómo el fascículo nervioso, al llegar al límite del trasplante (fig. 4, a), se divide y subdivide en varios ramúsculos que caminan independientes. Unos siguen por la córnea sin lograr penetrar (fig. 4), y otros se adentran en el trasplante cruzando entre las células plasmáticas (figura 3).

2.º La falta de crecimiento en línea recta. Esto se produce cuan-

do, al impulso rectilíneo inicial, se opone una resistencia provocada por un agente perturbador. Entonces, el crecimiento se hace en el sentido de la diagonal resultante entre la primitiva dirección y la del obstáculo mecánico o estímulo químico (Cajal, Harrison, His). Así se advierte en la figura 6 cómo la dirección rectilínea del filete nervioso se ha desviado en ángulo recto en *a*, al llegar al obstáculo mecánico del borde del injerto; logra más tarde penetrar en *b*, para prolongarse por el interior del trasplante hasta *c*. En cambio, el filete nervioso superior que se aprecia en la figura 5, se introduce directamente en el injerto en donde se bifurca, terminando la rama de bifurcación superior en un diminuto cono de crecimiento (*d*).

En cualquier caso, se observa que no existe en el interior del trasplante anastomosis entre los filetes nerviosos neoformados; éstos caminan muy tortuosamente, pero siempre independientes entre sí.

En la figura 7 está representado con gran aumento el paso de las neuritas por el espesor del trasplante. Lo mismo significa la figura 8. Las microfotografías corresponden a dos cortes tangenciales de la córnea hechos a nivel de la capa parenquimatosa a los treinta días de trasplantado el injerto. Se aprecia con claridad el aspecto sincitial de los queratoblastos y sus granulaciones protoplasmáticas próximas al núcleo. Un hecho interesa hacer constar y es que así como las neuritas que atraviesan el injerto por la capa epitelial son delgadas y sin ninguna dilatación en su trayecto, las que discurren por la capa fundamental presentan un trayecto tortuoso y con dilataciones moniliformes como las que se ven en *a* y *b* de la figura 7, y en *a* y *b* de la figura 8. Tales nódulos moniliformes forman parte integrante de la neurofibrilla sin tener relación alguna con los núcleos de los queratoblastos que pueden hallarse en sus proximidades.

Los cortes transversales de la córnea hechos según uno de sus diámetros de modo que interesen al injerto trasplantado en el centro, permiten estudiar detalladamente las cinco capas corneales y apreciar los fenómenos histológicos que se dan, tanto en la membrana receptora como en el trasplante.

Las figuras 9 y 10, muestran dos microfotografías de la misma córnea; una (la fig. 9), en corte transversal a nivel del injerto, y la otra (fig. 10) a nivel de la córnea receptora. Se practicó la excisión de la córnea a los cuarenta y cinco días de trasplantado el injerto. Las figuras 11 y 12, respectivamente, significan lo mismo, pero a los cincuenta días de efectuado el injerto. Las figuras 13 y 14 son

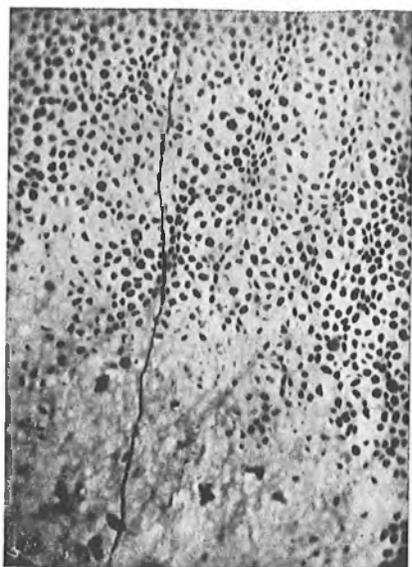


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.

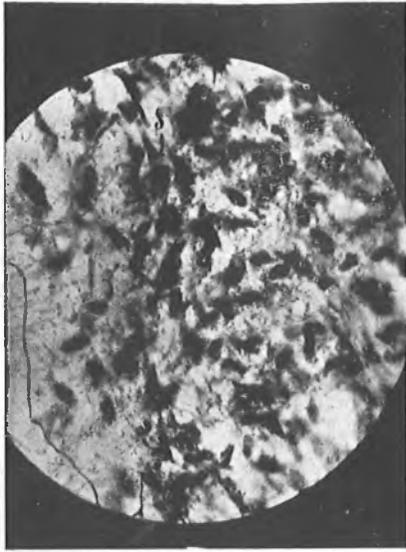


Fig. 5.

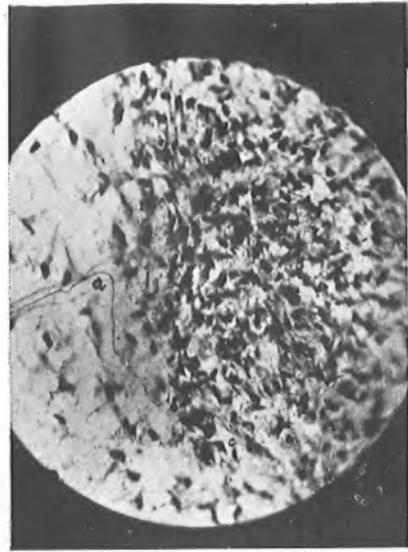


Fig. 6.



Fig. 7.

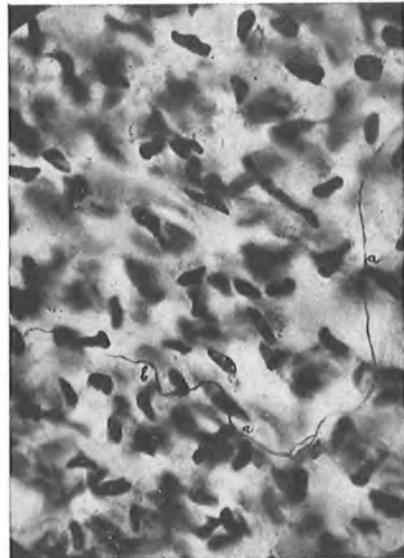


Fig. 8.

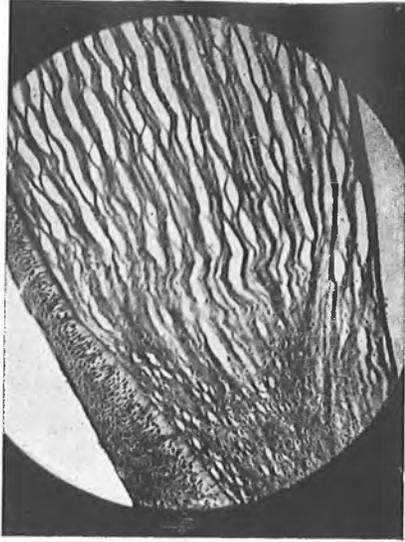


Fig. 10.



Fig. 12.

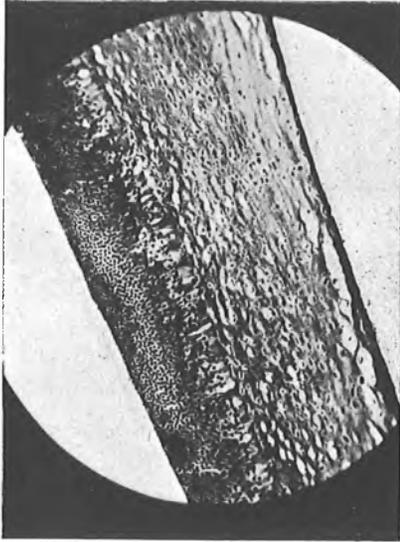


Fig. 9.

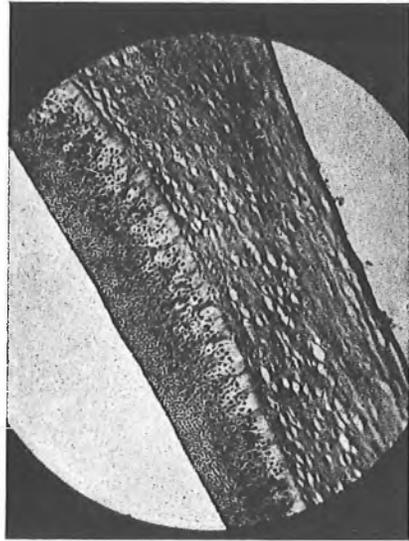


Fig. 11.

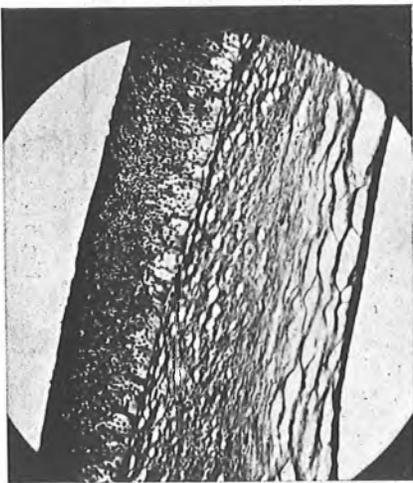


Fig. 13.

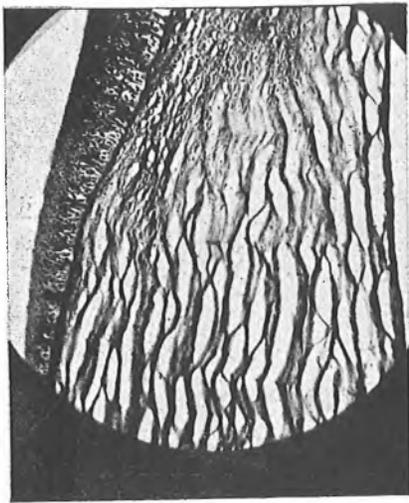


Fig. 14.

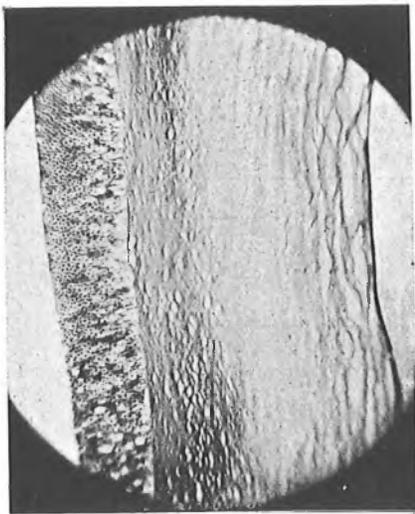


Fig. 15.

similares a las anteriores, pero a los sesenta días. En todas ellas se ve el aumento extraordinario del número de células en las capas epitelial y fundamental. En la figura 10 se aprecia el corte de la córnea receptora con el epitelio de grosor normal no superior a la décima parte del espesor total de la membrana, y con la capa fundamental en la que escasean los queratoblastos y en donde los espacios interlaminares son amplios y dispuestos en forma estratificada. En cambio, la figura 9, que representa el corte del trasplante, muestra cómo ha incrementado el espesor del epitelio anterior por una proliferación activa de sus células, en virtud de lo cual alcanza un grosor algo superior a un tercio del total de la córnea. En contraste con esto, se aprecia la disminución del espesor de la capa fundamental, encontrándose las láminas como prensadas con los espacios estrechados y un acúmulo grande de células plasmáticas entre sus mallas. Idénticos fenómenos se observan en las microfotografías de cortes transversales de la córnea receptora y el injerto, que representan las figuras 11, 12, 13 y 14.

En todo caso se ve que, a nivel del límite del injerto con la córnea receptora, no existe solución de continuidad entre las diferentes capas. En general, el espesor total de la córnea trasplantada es menor que el de la receptora (figs. 9 a 14), haciéndose tal disminución a expensas de la capa fundamental, ya que el epitelio se halla siempre aumentado de grosor.

En las microfotografías de las 6 figuras anteriores, se puede comprobar, en el límite periférico del trasplante, la presencia de relativamente abundantes células leucocitoides, cuyo origen trataremos de explicar después. El límite es muy neto entre la córnea y el trasplante, no apreciándose en las zonas de aquella próximas a éste, signo alguno de actividad celular.

La figura 15 muestra una microfotografía de un injerto corneal escindido a los veinte días de su trasplante. En ella se ve: 1.º, el aumento progresivo del espesor total del injerto cuya anchura se aproxima a la de la córnea normal; 2.º, la disminución lenta, pero efectiva, del grosor de la capa epitelial anterior; y 3.º, el aumento de espesor de la capa fundamental, en la que se hallan muchos menos queratoblastos que en períodos anteriores, pues sólo se evidencian en las capas superficiales subyacentes a la membrana de Bowman. Los espacios interlaminares se ven más ensanchados y dispuestos más regularmente, tomando el conjunto un aspecto histológico parecido al de la estructura normal de la córnea.

A la vista de lo expuesto, destacan fundamentalmente tres hechos histológicos en el proceso de fijación del trasplante: 1.º, la extraordinaria proliferación en éste de las células del epitelio anterior; 2.º, la abundancia de queratoblastos en la capa fundamental del injerto; y 3.º, la presencia en el límite periférico de células que pueden identificarse como leucocitoides.

### DISCUSIÓN

Los injertos, cualquiera que sea su naturaleza, pueden considerarse como un caso especial del proceso general de reparación de los tejidos. Como en este proceso de reparación tisular, los injertos pasan igualmente por dos fases: la plástica o neoformativa, y la diferenciativa o funcional. En la primera, se crea tan sólo un tejido más o menos indiferenciado que rellena el defecto; en la segunda, se transforma este tejido en otro específico funcionalmente activo.

Desde los tiempos de Hunter, el problema fundamental a dilucidar sigue siendo el mismo, a saber: si las células del trasplante continúan viviendo, o éste es sustituido enteramente por el tejido receptor. A este fin no hay que olvidar que el injerto no sólo consta de células, sino también de materia fundamental que juega igualmente un activo papel en el proceso reparador.

Como la finalidad terapéutica que se persigue con la queratoplastia es la transparencia del injerto, no puede jugar aquí ningún papel la neoformación vascular ni el aporte sanguíneo. Y en efecto; vemos que en las figuras precedentes no se observa por parte alguna rastro de capilares que aseguren su vitalidad. Esto nos mueve a pensar que en el caso particular de los trasplantes de córnea, aun cuando la nutrición del injerto se hace a expensas del tejido receptor, el proceso reparador para alcanzar la diferenciación funcional específica debe hacerse por otro mecanismo.

La garantía de que ha prendido todo injerto trasplantado, es su vascularización. El que se conserven vivas sus células carece de interés, pues el injerto ofrece su armazón conjuntivo por el que se ha de canalizar con relativa rapidez el tejido neoformado procedente del asiento receptor, de manera tanto más fácil y rápida (entre otras condiciones), cuanta mayor sea la superficie que ambas formaciones tengan en contacto. Es decir, que el injerto en la mayoría de los

casos no toma parte activa en el proceso reparador, sirviendo sólo de guía y tutor del mismo.

Posiblemente, nada de esto sucede en la córnea. Del estudio histológico de los diferentes trasplantes corneales cuya evolución fué interrumpida en fechas diferentes, se puede deducir que en los primeros días que siguen a la operación, el injerto es bañado por el plasma intersticial que fluye por los espacios interlaminares abiertos de la córnea receptora. Este plasma, al coagularse, actúa de cemento de unión y la fibrina, depositándose en estratos, formaría el nexo de unión entre el injerto y el tejido receptor. Así quedaría asegurada la difusión y ósmosis de las sustancias nutritivas y el paso de los retoños nerviosos al trasplante.

Más adelante, es posible que, por isólisis según la teoría de las isolisinas de von Gaza (17), se estimule el crecimiento y proliferación celular en el trasplante que tan exuberantemente se aprecia. En este sentido, la leucotaxina de Menkin y otros aminoácidos que se liberan por autólisis en el trasplante y en la córnea, serían nuevos estímulos que ponen en marcha dicha proliferación. Como se ve, en el caso de la queratoplastia es condición indispensable que el elemento celular del trasplante permanezca vivo, ya que a sus expensas y a la de las estructuras conjuntivas, se ha de organizar el proceso de reparación, pues ni en la córnea receptora ni en el limbo escleral existen neoformaciones capilares.

Finalmente, tanto en las microfotografías de los cortes tangenciales como en los transversales, se observan en las márgenes del trasplante abundantes células leucocitoides que, no viéndose en la córnea receptora ni existiendo reacción vascular que las haya acarreado, es lógico admitir que se forman «in situ» quizá por transformación de los histiocitos, o bien, según Büse Gravit, por acción quimiotáctica de la leucotaxina de Menkin sobre núcleos aislados e indiferenciados que yacen en el plasma intersticial.

#### CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> Para que prenda un trasplante corneal, es necesario que el injerto permanezca vivo.

2.<sup>a</sup> La penetración de fibras nerviosas desde la córnea receptora al injerto, empieza hacia la cuarta semana después de trasplantado.

3.<sup>a</sup> La nutrición del injerto, su inervación trófica y la sensibilidad, quedan aseguradas en las primeras semanas de trasplantado y probablemente en los primeros días.

4.<sup>a</sup> La estructuración y la ordenación fisiológica de las diversas capas del injerto, no toma aspecto normal hasta los noventa días después de trasplantado.

5.<sup>a</sup> El trasplante forma parte integrante de la córnea sobre la que asienta, no siendo sustituido ni eliminado.

## DISCUSION

Intervención del Dr. PÉREZ BUFILL.

Felicita al Dr. Ríos por su admirable trabajo sobre proceso histológico tan admirablemente hecho como estudiado, que ha llenado al objetante de confusión, pues si la vitalidad del injerto es sostenida por la córnea sana en el estudio del disertante, no se explica cómo un injerto de cadáver puede nutrirse y conservar su transparencia, injertado en un leucoma corneal, y nutrirlo convenientemente, y esto explica los muchos fracasos de la operación.

Intervención del Dr. MARIO ESTEBAN.

Felicito a los Dres. Ríos y Valle, por lo interesante de la comunicación y lo demostrativo de las preparaciones histológicas, que ponen bien de manifiesto los procesos regenerativos cuando el trasplante de córnea prende. No menos interesante hubiera sido, como complemento, el estudio de los casos experimentales negativos, en que el injerto no cobró vitalidad.

Intervención del Dr. MOREU.

Felicito de todo corazón al Dr. Ríos, que es otro español que se ocupa a fondo del problema de la queratoplastia.

Quiero ahora rendir un justo homenaje al Dr. Leoz, que realizó estudios fundamentales sobre esta materia, en una época en que nadie los realizaba, y que son verdaderamente concluyentes. Duke-Elder ha recogido estos estudios de nuestro compatriota en el II tomo de su «Text-Book».

Vuelvo a felicitar al Dr. Ríos, que de un modo tan brillante sigue la estela de los grandes maestros españoles.

Intervención del Dr. LEUZ ORTÍN.

Con la más absoluta lealtad felicito al Dr. Ríos Sasiaín, por el mérito grande de su comunicación y la *elocuencia* de las microfotografías que nos ha proyectado. Todo es excelente, y tan demostrativo, que no admite ni la más pequeña objeción: una magistral lección de biología queratoplástica.

Mas si esto lo consideramos, justamente, de sumo interés a *estas alturas*, pensemos todos serenamente cuál no sería la novedad de unos estudios análogos (en el terreno experimental mucho más au-

daces y extensos) hace ya muchos años (algunos de ustedes no habían nacido), cuando nada de esto se había hecho en serio, y solamente el barullo reinaba en la queratoplastia clínica.

En la IX Asamblea de esta Sociedad, hace treinta y tres años, presenté una comunicación titulada: *Estudios experimentales sobre queratoplastia*; y en la X Asamblea, dos años después, otra más documentada y en cierto modo definitiva: continuación del mismo tema.

Tal vez nada haya hecho en toda mi vida con tanto interés ni con mayor cuidado y seriedad: experimentación reglada y progresiva; análisis e interpretación de los fenómenos, y repetición de los experimentos hasta llegar a resultados categóricos. Pues bien, no me extraña nada, lo digo con la mayor cordialidad, que el Dr. Ríos Sasiain, como tantos y tantos otros, desconozca aquellos, ya tan añejos, trabajos míos; ya que ni entonces ni nunca (salvo rarísima y poco conocida excepción) merecieron, para bien o para mal, un comentario ni siquiera medianamente detenido. En todo caso una como obligada mención para salir del paso, y el silencio definitivo después. Mal podía el Dr. Ríos Sasiain tener fácil noticia de los mismos.

Yo suplico a la Presidencia que no mida mi tiempo con el rigor reglamentario, si cree que merece la pena dejarme hablar, por el interés que debe despertar esta cuestión (\*).

Recuerden ustedes la práctica, absurda, de mondar una córnea hasta su basal, y colocar sobre la misma (dejo de lado la queratoplastia lamelar) otra córnea con su basal y su endotelio; la costumbre de injertar una córnea, sobreponiéndola a la receptora con un volante conjuntival, al cual se fiaba la nutrición del injerto, y practicar esta misma operación de un modo perforante, o sea, habiendo escindido previamente, y en mayor o menor extensión, la córnea opacificada, etc., etc.

Viendo practicar al gran maestro Morax algunas de estas plásticas, la mayor parte lamelares, y habiendo asistido, como Dios me dió a entender, al fracaso de todas ellas (que yo había predicho), nació en mí la decisión de hacer un estudio experimental de la queratoplastia; y por un convencimiento biológico, hijo de mi costumbre de laboratorio, precisamente de la queratoplastia perforante de Wolfe; pero siguiendo las enseñanzas de Reinsinguer, las más demostrativas y científicas hasta entonces. Había que injertar una córnea o un disco mayor o menor de la misma, *engastándolo justamente* como un vidrio de reloj, dentro del anillo corneal que me proponía respetar en el ojo receptor, y huir por lo menos de la injuria biológica de interponer entre las dos córneas una basal con su endotelio. Y así lo hice.

Ni aunque dispusiera de lo que resta de esta sesión, tendría tiem-

---

(\*) Reconociendo la importancia y el carácter fundamental de los trabajos del Doctor Leoz, en el asunto que se discute, la Presidencia (con el asentimiento de todos) le invita a que continúe su intervención.

po, ni con mucho, para exponer con los necesarios y complementarios detalles todas mis experiencias realizadas, bien entre las especies más afines o regularmente distanciadas, en un principio, bien entre las más opuestas y *disparatadas*, después....

Ya, cuando esuve seguro de los buenos resultados, abordé el estudio histológico: ver lo que ocurría en el terreno de la regeneración nerviosa principalmente. Y para esto, analicé lo que sucede cuando se practica una pequeña queratotomía, como en una paracentesis; en una queratotomía mayor, llegando progresivamente a la queratotomía total como una circuncisión; manteniendo en ésta sus naturales conexiones, sin el menor desplazamiento; provocando este desplazamiento como quien hace girar *aquel vidrio de reloj*,  $x$  grados en su engaste, y, por último, en el trasplante desde otro animal.

Y estos estudios histológicos los realizábamos, desde las pocas horas para sorprender los fenómenos iniciales regenerativos, hasta más horas, días y meses después, en injertos de diferentes edades (la de tres meses y medio la más demostrativa), terminando con un injerto de siete a ocho meses.

La mayor parte de los fenómenos observados, sobre todo después de aquellas publicaciones mías, comprendí (la experiencia me había convencido de ello) que no tenían verdadero interés para el oculista, a quien lógicamente le importaba más el nuevo modo de apretar un nudo; y fueron callados, por conocidos ya, otros análogos en histología y anatomía patológica, o publicados por el Auxiliar Tello, que me hizo repetir para ser estudiados por él, gran parte de estas operaciones.

En aquellas Asambleas, IX y X, di cuenta de cuanto podía interesar a los asambleístas, para demostrar la realidad fisiológica de la queratoplastia; y de las experiencias realizadas, con más que el bagaje científico indispensable. No se me podía pedir más, y la demostración la di sobre la marcha:

En la Asamblea núm. X presenté tres casos (pude presentar muchos más) radicalmente demostrativos y diferentes los tres, cada uno más difícil de un modo progresivo. Era el primero un injerto corneal entre conejos de la misma raza y de siete a ocho meses de fecha, diciéndome entre otras cosas: «como ustedes ven, el éxito es emocionante; no es posible encontrar diferencia entre la transparencia *total* de la córnea recibida y la córnea receptora; ni aun con lupa se ve donde empieza una y termina la otra». La sensibilidad del injerto era aguda, y provocaba agudamente el reflejo óculo-palpebral; y este ojo, después del primer mes de operado, no ha tenido protección alguna (purro de tarsorrafia habitualmente), y ha vivido expuesto a la irritación del aire y del polvo, y a todas las suciedades de un conejo en su jaula.

El segundo, un injerto a conejo de córnea de cobaya (roedores ya muy distintos); y el tercero otro injerto a conejo de córnea de pollo, experimento atrevidísimo por tratarse de especies tan distin-

tas como un mamífero y un ave, pariente ésta no muy lejana del reptil. Aunque la transparencia de los injertos era casi nula en el segundo, y menor todavía en el tercero, el resultado anatómico era tan sorprendente, que mi candidez llegó a sospechar posibilidades fisiológicas. Al mismo tiempo, en sendos microscopios, pudieron observar los asambleístas cortes muy interesantes y demostrativos, cada uno por separado y todos en conjunto, y microfotografías complementarias. Cuanto se podía exigir. Y añadía: «Todos los injertos son posibles (y así lo repetí después y lo diré siempre), pues he practicado las experiencias más aventuradas, hasta entre reptiles antediluvianos y mamíferos (de tritón y gallineto a conejo), con absoluto resultado anatómico. Más, la utilidad fisiológica de las heteroplasias es nula. En este sentido están destinadas fatalmente al fracaso más absoluto».

Decía también entonces que la regeneración de los elementos corneales se hacía, en parte, a expensas de la córnea receptora; pero era indudable, que tras el primer conflicto de muerte inminente, venía el verdadero proceso de reconstrucción corneal, como una *autorregeneración* del injerto mismo, llamando la atención sobre mi observación repetida, de que esta regeneración parecía depender de la membrana de Bowmann, ya que ésta aparecía siempre perfectamente definida.

Hemos visto en las magníficas microfotografías de Ríos Saisain, que si los queratoblastos invaden la córnea casi por igual en el primer *desorden* regenerativo, en las últimas fases, cuando el injerto ha recuperado su espesor natural, y láminas y espacios parecen ya normales, los queratoblastos, ya desaparecidos de las capas profundas, se agrupan aun, de un modo subyacente, junto a dicha membrana; y esto me hace insistir, hoy como entonces, apoyando entre otras la opinión de Cajal, en que ésta no constituye una membrana verdadera, *bien diferenciada de las demás capas corneales*, sino una zona de mayor condensación y la más exterior de todas ellas; por lo que yo proponía que se llamase capa de Bowmann.

No es ocasión de entretenernos desmenuzando lo que ocurre en las heteroplasias; mas sí os diré que se ve cómo los elementos corneales sufren un fatal proceso de regresión; y cuando el injerto prende, observamos, como, tras de alguna fugaz intentona queratoblástica, conforme van muriendo sus elementos propios domina de un modo arrollador un proceso de vulgar sustitución fibroblástica, que en los casos afortunados reconstruye de un modo casi perfecto la cúpula corneal, invadida casi siempre por asas vasculares procedentes del limbo.

En los casos de fracaso operatorio, de muerte inmediata del injerto, todo se reduce, Dr. Pérez Bufill, a fenómenos corrientes de necrosis masiva.

Ya resuelto el problema de la queratoplastia útil, de la experiencia adquirida saqué algunas consecuencias aleccionadoras:

Es indudable que la exudación plasmática y la emigración leu-

cocitaria, son la fuente primera de nutrición del injerto; y en este sentido, será muy conveniente activar o acrecentar estos productos por medio del calor. Pero de un modo muy prudente, pues si bien el arribo de algunos capilares al anillo corneal receptor suele ser muy beneficioso, con ese objeto, es temible la invasión vascular del trasplante, ya que no suele sufrir regresión y malogra la transparencia del mismo. Claro está que esto no suele ocurrir más que cuando por una u otra razón se fragua un proceso sustitutivo, y entonces es altamente restaurador.

Si bien es cierto que tiene una importancia inmediata primordial la nutrición del injerto, y esto no lo dudé nunca, prendió en mí rápidamente la sospecha de que el fracaso, casi siempre tardío e inesperado (algunas veces de las queratoplastias en mejores condiciones mejor realizadas), nada tenía que ver con la nutrición de la córnea transplantada, sino que la verdadera vitalización de la misma dependía de una oportuna regeneración de sus nervios, verdadera *égida del huésped*. Y para convencerme de ello, hice todas aquellas experiencias de que os he hablado, que empezaron en la queratotomía más simple y terminaron en el trasplante más radical: sacrificando el animal en distintas fases y edades para sorprender, en distintas fases y edades también, el proceso regenerativo.

Cuando estudiábamos estos fenómenos en una córnea simplemente incindida en unos pocos milímetros, a las cuarenta y ocho horas ya no era posible observar el menor proceso de regeneración. Si practicábamos la circuncisión total (realizando un verdadero auto-injerto), dejando *in situ* el menisco central *sin el menor desplazamiento en sus naturales conexiones*, la regeneración (más lenta y peligrosa) era todavía franca y rápida; pero si hacíamos girar el menisco central en el anillo periférico, *con lo cual procurábamos una asilación de los filites seccionados*, las dificultades se multiplicaban, y el proceso regenerador, más atropellado y menos eficaz, tardaba (alguna vez catastróficamente) más de lo necesario para su oportuna eficacia. Lo mismo solía ocurrir, en un grado naturalmente más escabroso, en los trasplantes verdaderos. Y cuando el reflejo corneal no aparecía, la córnea se ulceraba y moría como en una queratitis neuroparalítica.

Estaba, pues, bien claro el papel importantísimo, verdaderamente capital, que la rápida regeneración de los plexos nerviosos jugaba en la vida, *estable*, de la córnea transplantada; regeneración que en la queratoplastia clínica, dependerá en gran parte de que esas conexiones establecidas al azar entre la córnea receptora y la recibida, sean más o menos propicias a la invasión y progreso de los brotes o neuritas en el trasplante; pues ni que decir tenemos, que la invasión de éste depende en absoluto de la córnea que lo recibe.

Los fenómenos que tan brillantemente nos ha descrito Ríos Sasiain son, como él sabe muy bien, los comunes en toda regeneración nerviosa: el crecimiento de las neuritas se hace siempre de un modo rectilíneo, en tanto que no hallan obstáculos en su camino,

sufriendo en este caso un verdadero estrellamiento o rameado en múltiples neuritas divergentes. En mis casos como en los suyos, doctor Ríos Sasiain (microfotografías puede consultar que se lo demuestran), la marcha de estas neuritas, algunas verdaderamente robustas, era también más rectilínea y decidida en las zonas inmediatas a la membrana de Bowmann.

De aquellas experiencias mías, y teniendo en cuenta siempre la *necesidad de conductores preestablecidos, para la regeneración de los nervios* (la neurita muerta es el conductor de la neurita recién nacida), nacieron otras muchas más complejas (trabajaba yo entonces como ayudante en el Laboratorio de la Facultad que Cajal dirigía), de índole parecida, que me dieron lugar a la observación de fenómenos de regeneración nerviosa en la retina sumamente caprichosos y de una indudable belleza; estudios que culminaron con sorprendente éxito, en los de regeneración del nervio óptico con ocasión de injertos nerviosos en degeneración valeriana; teniendo la fortuna de contribuir de un modo decisivo a la confirmación de la genial teoría neurotrópica del maestro.

Algo de ello vió la luz en los ARCHIVOS nuestros; pero su publicación íntegra tuvo lugar en los Archivos de Investigaciones Biológicas e inmediatamente comentada en las revistas similares del mundo.

Sería ingrato si en esta ocasión no mencionase al inteligentísimo compañero Ruiz de Arcaute, que tanto me ayudó en la brega operatoria y de preparaciones microscópicas; al profesor Tello, tan competente en la materia, y que tantas facilidades me diera, y sobre todo a don Santiago, el maestro Cajal, que me guió siempre, pródigamente, con sus buenísimos consejos.

Después, y como alguien se enterase de que ya había repetido, más audazmente, algunas experiencias queratoplásticas, y que había realizado estudios de los injertos de piel, se me invitó a dar una conferencia sobre lo uno y lo otro en el Instituto Rubio; conferencia que yo titulé «Biología y práctica de las plástias», de la cual publiqué un extracto en 1930 ó 1931 en los Archivos de Oftalmología Hispano-Americanos, acompañado de un resumen de catorce largas conclusiones, que no dejaría de ser curioso repetir ahora, para ver, cómo después, se han dado como sabias y originales; conceptos, opiniones y consejos, ya entonces y aun mucho antes expuestos por mí. ¡Para qué molestarme en hacerlo ver!

Yo, Dr. Ríos Sasiain, no hice cortes tangenciales de córnea ni empleé para la tinción de los mismos, sino el método del nitrato de plata (de Cajal, fijación en alcohol amoniacal, sin duda lo más demostrativo para nuestro fin, para lo que yo entonces me proponía demostrar. Lo que usted nos ha enseñado es verdaderamente magnífico y de una belleza insuperable. Se trata ya de un injerto de córnea estudiado hasta con detalles estructurales, casi citológicos, tan convincentes, que ya no hay más que decir, por lo que le felicito de todo corazón.

Desde entonces, después de mis publicaciones, se han realizado

grandes progresos en la queratoplastia clínica, y compatriotas nuestros, alguno bien conocido, contribuyeron a ello de un modo brillante para nuestro crédito y bien de los enfermos.

A diario leemos, y oímos hablar en todas partes, aquí y fuera de aquí, a doctos y profanos, de esta operación como de algo mágico y seguro: «se quita esto, se pone lo otro, y ya está».

¿Quién no conoce éxitos que han supuesto más que la vida misma (no puedo decir más) para el individuo injertado?

Pero del porcentaje de éxitos útiles en ojos con buena proyección retiniana (primordial condición para decidirse a intervenir), saben ustedes por lo menos lo mismo que yo...

Para terminar, y ya es hora, insistiré en decir que yo injertaba córneas casi enteras valiéndome de un procedimiento no muy cómodo pero sí el más seguro, sin trépano alguno desde luego; y sin más instrumental *fundamental*, que un cuchillo de Graefe, un tijera corriente de iridectomía y otra abotonada. Primeramente hacía la sutura, *confrontando bien los bordes*; con seda de Kalt, y últimamente, con tendones de reno disociado, que me proporcionó Fernández Balbuena.

El animal receptor que escogí fué el conejo de corral, por su menor coste, su mayor comodidad adquisitiva y sus condiciones de pasividad inapreciables. Su gran inconveniente está en que su cristalinosis, enormes, tienen una exagerada tendencia a la expulsión, hágase lo que se haga para prevenirla.

Fracasos desalentadores; dificultades sin cuento que vencer; pellizcamientos peligrosos y hernias funestas del iris; injertos mal recortados que había que desechar, etc., etc. Días, meses y años insistiendo en lo mismo (siempre con los estudios histológicos más indispensables), cada vez con menos tiempo disponible. Pero al final, después de tantos desvelos, el éxito. ¡Y llegué a creerme, perdonadme, amigos míos, que había hecho algo!

Después de aquello, lo demás venía como por la mano; y colocar una rodajita de córnea en otro hueco igual (simplificación valiosísima de gran mérito), como hacemos hoy, y en un ser consciente, que no da *sacudidas* como el conejo, es bastante más fácil; lo sé por experiencia.

Resuelto aquel *barullo* de que hablaba, hoy la queratoplastia está resuelta en el hombre (no con toda la utilidad que quisiéramos) gracias a los esfuerzos de los demás; pero aquello mío de hace ya treinta y tres años, fué lo fundamental. Lo digo sin jactancia, pero para dejarlo escrito. Muchas gracias a todos.

## REPLICA

Al Dr. Pérez-Buñill: El hecho de que a pesar de las defectuosas condiciones postoperatorias hayamos obtenido tan halagüeño porcentaje de injertos transparentes en el gato en comparación con lo

que ocurre en la clínica, se explica a nuestro modo de ver: 1.º, por la biología tisular tan distinta en el gato y en el hombre, y 2.º porque nosotros injertamos los trasplantes en córneas sanas, y en clínica, el ojo receptor posee una córnea enferma, en la que el metabolismo, condiciones físico-osmóticas de nutrición, trofismo, sensibilidad, etc., se desenvuelven en malas condiciones. Pensamos realizar estas experiencias en córneas leucomatosas, bien por causticación con ácidos o álcalis, o por inoculación con gérmenes cócicos. Entonces podremos comparar en un terreno de igualdad los resultados clínicos y los experimentales.

Al *Dr. Estéban*: En nuestro trabajo experimental, los ojos que se perdieron (tres de un total de doce), lo fueron por panofalmía con desplazamiento del injerto. En tales condiciones creímos inútil llevar a cabo ningún estudio histológico sobre queratoplastia.

Al *Dr. Moreu*: Le agradezco mucho sus amables frases.

Al *Dr. Leoz*: Lamento muchísimo que en nuestra recopilación bibliográfica al orientar el trabajo, no hallásemos sus investigaciones personales a que hace referencia. Prometo buscarlas y estudiarlas detenidamente, ya que sin duda serán de gran valor, tanto por la personalidad del Dr. Leoz como por la fecha en que fueron realizadas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—ELSCHKIG: *Ueber Keratoplastik*. «Klin. Mon. f. Augen», Berlín, 1920.
- 2.—LÖHLEIN, W.: *Keratoplastik*. «Zeitfragen der Augen», Stuttgart, 1938.
- 3.—NIZETIC, Z.: *Über die entwicklung und den heutigendstand der Hornhauttransplantation*. 7 Heft, 1940.
- 4.—CASTROVIEJO, R.: *Amer. Jour. of Ophtalm.* Vol. 15, núms. 9 y 10, Nueva York, 1932.
- 5.—FRIEDE, R.: *Das Problem der Autokeratoplastik mit Lappendrehung*. «Klin. Mon. f. Augen.», Berlín, 1944.
- 6.—CASTROVIEJO, R.: *Queratoplastia*. «Médicas», Nueva Yor, 1941.
- 7.—ARRUGA, H.: *Notas sobre el injerio de córnea de cadáver*. «Arch. Soc. Oft. H.-A.», 1942.
- 8.—CARRERAS, B.: «Bol. del Consejo Gral. de Col. Med.», Madrid, VI, 1946.
- 9.—CASTROVIEJO, R.: «*Amer. Jour. of Ophtalm.*», vol. XVII, 1394.
- 10.—IMRE, S.: *Klin. und histol.* «Erfahrungen der Hornhautübertragung. 14 Herft.», 1942.
- 11.—SAMSON, W.: *Fisiología aplicada*. 1944.

- 12.—ARRUGA, H.: *Cirugía ocular*. Barcelona, 1946.
- 13.—BLASCOVICS, L.: *Cirugía de los ojos*. Barcelona, 1947.
- 14.—MARTÍNEZ, R.: *Travaux du Lab. de Rech. biol. de l'Univ. de Madrid*. 1935.
- 15.—MARTÍNEZ, R.: *Etude sur l'inervat. de la cornée hum.* «Trab. del I. Cajal de inv. biol.», t. XXXII, 1940.
- 16.—CAJAL, R.: *Estudios sobre la degen. y regen. del sist. nerv.*, tomo I, Madrid, 1913.
- 17.—HÖBER, R.: *Physical Chemistry of cells and tissues*. Londres, 1945.

## SULFOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS OCULAR (1)

POR EL

Dr. ENRIQUE SALGADO BENAVIDES (León)

La constante evolución, teórica y experimental, de la enfermedad tuberculosa, presta cada vez nuevas luces a las interpretaciones patogénicas, modificando, en consecuencia, las rutas terapéuticas, esperadas siempre con avidez. Estudios y experiencias que se emprenden con renovados bríos y febril afán, quizá acuciados en el momento presente por el fracaso de ilusiones de otrora, y el desamparo de modernas medicaciones que, como la antibiótica, parecían irrumpir con universal dominio.

Los descubrimientos de Koch, con toda su importancia y trascendencia, no hicieron más que abrir un camino y fundamentar una ilusión: la inmunoterapia tuberculínica y cuerpos inmunizantes y la quimioterapia, con su acción directa o indirecta sobre el germen, alcanzaron momentos de desorbitado optimismo. Sin embargo, la nebulosa sigue sin que de sus sombras parezcan salvarse, por el momento, más que el empirismo terapéutico que durante centurias enteras determinó la acción del médico.

A todos domina cierto desaliento ante una lesión ocular de carácter fímico; consecuencias dispares con nuestra doctrina no son extrañas, y todos nos hemos agarrado, como a tabla salvadora, a las modificaciones que la moda impuso, reconociendo sin tasa en nuestro buen deseo méritos y éxitos que, si alguna vez fueron ciertos, estaban en verdad ajenos, si no a nuestra actuación, por lo menos, a nuestro proceso mental.

---

(1) Comunicación presentada al XXV Congreso de la Sociedad Oftalmológica Hispano Americana. Madrid, septiembre 1947.

Tal penuria de recursos justifica que pongamos en marcha un empeño más y nos apresuremos a comunicar los primeros resultados obtenidos con el triosulfato de sodio (trióm) en diferentes manifestaciones tuberculosas del globo ocular. No olvidemos, empero, la frase de Dumarest: «Cuando de tuberculosis se trata no tenemos derecho a ser exigentes.»

En la entraña de la evolución histórica de la terapéutica tuberculosa se encuentran épocas diversas en que, bajo diferentes formas, aparece el oro con prestancia curativa, pero parece ser que el primer autor que da cuenta de haberlo utilizado a tal efecto sistemáticamente, bajo la forma de cloruro de sodio, fué el francés Chrestein.

Koch y Calmette usaron el cianuro doble de oro y potasio, con acción activa *in vitro* sobre el desarrollo del bacilo.

Una extensa época de correlación, de tanteo, de empirismo, en una palabra, que fué remontada en nuestro tiempo por el estudio de las relaciones entre constitución química, reparto en el organismo y acción farmacológica, en que fundamenta Ehrlich su quimioterapia, aprovechando la doctrina de los receptores y grupos haptóforos para decidir la importancia de un determinado producto en relación con sus propiedades activas, constitutivas y coligativas debidas a los elementos simples que entran en su constitución, a la ordenación molecular y a su estereoquimia.

Sustancias dotadas de elevada acción parasitótropa y quimiotaxia celular negativa carentes de organotropismo, compuestos provistos de acción selectiva de órgano, «proyectiles mágicos» con gran distancia entre sus dosis útil y tóxica, que aniquilarán al microbio respetando los tejidos.

Un paso más a nuestro objeto y después de las publicaciones de Bruch y Gluck en 1913 ensalzando los resultados obtenidos con el cianuro de oro en casos de lupus y localizaciones extrapulmonares, de la aparición del ácido aurosulfosalicílico, primera combinación orgánica lograda por Feldt con el nombre de Krysolgan, comienza con Mollgard, en 1924, la edad de oro del rico metal.

El más serio intento quimioterápico de la tuberculosis.

El hiposulfito (tio-sulfato) doble de oro y sodio, ya conocido en Francia desde 1845 (Fordos y Gelis), es utilizado por el autor danés, quien le atribuye, entre otras virtudes, gran acción parasitótropa con ligera filia organótropa: atravesar fácilmente las membranas gra-

cias a su gran difusibilidad y de reducida toxicidad por ser poco ionizable.

Afirmó Mollgard que la Sanocrisina, por detener el crecimiento de los bacilos en los cultivos, haciéndoles perder su ácido-resistencia, abortaba la tuberculosis experimental.

Frente a esta teoría simplista sostiene Feld que el oro no actúa en el sentido de Mollgard directamente sobre el microbio, sino que es más bien un catabolito acelerante de los fenómenos autolíticos con que de ordinario se defiende el organismo parasitado.

Henry Mollard, próximo a la concepción de Feld, concede al oro determinado papel de diastasa metálica, con definida acción sobre el terreno físico-químico, pero vinculando su virtud a la indispensable asociación con el radical azufrado, que serviría a la óptima actuación del metal.

Hablando en términos de química biológica, actuaría la Sanocrisina, como lo hacen los holofermentos, integrados, como todas las enzimas, por un grupo activo, dinámico, que juega el papel principal (cofermento), y otro grupo soporte o vector, también indispensable en el sistema (apofermento). Es decir, una parte dotada de acción catalítica o *complementaria activa*, el oro, y un soporte que desenvuelve y multiplica esta acción o parte *complementaria activante*, el radical azufrado.

Obraría el oro como terapéutica de estímulo, pensaba Hacker, o a través de respuestas mesenquimatosas, como apuntaron Siegmund y Bach.

Pero la más fiel fuente de información y deducción de todos estos autores era las experiencias en cultivos bacilares, y quizá tenían muy poco en cuenta que el gran escollo de la quimioterapia es, precisamente, que la mayoría de las asociaciones se comportan de modo muy distinto en cuanto adquieren contacto con el medio interno a como lo hicieron *in vitro*.

A pesar de que la experimentación animal puso bien pronto de relieve los fenómenos tóxicos a que el empleo de los compuestos áuricos daba lugar, y a pesar también de que los resultados a que se llegaba en clínica estuvieron muy lejos de ser unánimes—Madren y Moach, entre otros, verdaderos paladines de la Crisoterapia, terminaron reconociendo su total fracaso en la tuberculosis experimental—, su empleo se extendió rápidamente.

Los fenómenos tóxicos, a veces muy graves, se eludieron parcialmente con variaciones en la dosificación, y en este estado de cosas, después de haberse gastado montañas de papel en filias y fobias, se llega a la Conferencia de La Haya, en 1932, en la que actúa de ponente Sayé y que inicia el declive de la Crisoterapia, relegada hoy a muy segundo lugar.

Se había perdido, en efecto, de vista la complejidad insondable de las acciones biológicas, polarizando toda la atención en el bacilo, quintaesenciando la función parasitótropa de los compuestos del oro, repetidamente demostrada *in vitro*; se habían esgrimido efectos terapéuticos, teorías farmacológicas cuya cimentación resulta hoy más filosófica que práctica, más lógica que verdadera. Unos y otros autores, apoyándose cada cual en su propia teoría, pensaron todos que la molécula sanocrisínica llegaba íntegra al foco morbosos, y es precisamente Mollgard quien asegura estarse en presencia de un compuesto inorgánico muy activo gracias a ser muy difusible y difícilmente disociable.

Resalta en medio de toda esta teoría el hecho de que el oro comienza a ser seriamente aprovechable en fisiología en cuanto va asociado al azufre, y es un español ilustre, Xalabarder, quien, estudiando el mecanismo de acción de la Sanocrisina, orienta el pensamiento por otros derroteros.

Llama la atención sobre el hecho plena y repetidamente demostrado de que los complejos tio-áuricos están muy lejos de poseer las propiedades químicas que tan unánimemente se le adjudicaron.

La molécula sanocrisínica, muy estable frente a los reactivos químicos; adquiere una extraordinaria labilidad en el medio interno, y en el momento de establecer contacto con el plasma orgánico se desdobra en sus dos elementos, que de este modo quedan libres y provistos cada uno de sus propiedades pristinas.

En el ión oro resaltaría, sobre todo, su gran toxicidad, pero anulada—también concepción de Xalabarder—por la señalada acción disolvente, dispersiva, desfloculante, en una palabra, del anión tio-sulfúrico allí presente.

Ahora bien: ¿qué acción terapéutica puede esperarse de esta disociación electrolítica y a qué radical han de imputarse los resultados satisfactorios atribuidos por los autores al complejo tio-áurico?

¿Queda el oro desprovisto de acción organótropa por la presen-

cia del radical azufrado, conservando, quizá exaltada, su acción nosótrota?

La escuela de Pavía sostiene una cierta afinidad entre los bacilos tuberculosos y el oro. Barbieri y Nova, manipulando con esta clase de bacilos, deducen que el metal está unido al germen en relación cuantitativa constante, estableciendo un «complejo auro-bactérico» de cierta especificidad, pero el fisiólogo barcelonés refuta tales asertos, y después de largas experiencias, confirmadas por los japoneses Yanagisawa y Kaway, y también por Eicheulecher, entre otros, establece los principios de la sulfoterapia antituberculosa sobre la base experimental y clínica de que en los compuestos crisoterápicos el verdadero elemento activo, el que surte únicamente efectos terapéuticos es el azufre, quedando reducido el oro al papel de huésped molesto, que pasaría por el organismo desprovisto de toda acción curativa.

Establece, en suma, Xalabarder como cierto que el elemento vivo de aquella síntesis, que durante varios años inundó la clínica, es el tiosulfato de sodio, que no actuaría como bactericida y bacterioestático, según vindicaba Mollgard para el compuesto, ni por la acción catalítica que le atribuía Feld, ni como compañero inseparable del oro, sino *per se*, haciendo al germen más asequible a las defensas naturales y exaltando éstas al obrar directamente sobre el substrato, que, en resumidas cuentas, debe hacerse menos apto y acogedor para el bacilo.

Pareciendo demostrado ampliamente que el papel patógeno del bacilo tuberculoso está vinculado a sus proteínas protoplasmáticas, que es su específica constitución química, la causa determinante de enfermedad cuando el organismo parasitado se encuentra en situación receptiva especial, en ese *momento biológico* que denuncia el fracaso de algún resorte defensivo, había de buscarse el fundamento del éxito en una doble actividad: el efecto del tio-sulfato sobre el bacilo y su influencia sobre el organismo enfermo. Las posibles modificaciones impresas al terreno.

Factor este último que adquiere actualmente inusitada preponderancia, independiente de las características de virulencia o del momento evolutivo del germen. Circunstancias de metabolismo intermediario, constantes vegetativas, caracteres genotípicos inmunológicos y endocrinos, movilización de elementos defensivos, glóbulos

blancos, retículo-endotelio, tejido mesenquimatoso ; determinadas disposiciones somáticas o funcionales que condicionan la actividad patógena, poniendo a punto aquel *momento biológico*, sin el cual la infección tuberculosa no se traduce en enfermedad tuberculosa y cuya complejidad se escapa a nuestro conocimiento, pero condicionado, sin duda, por factores físico-químicos de acidez, oxi-reducción y equilibrio eléctrico.

Sabida es, en efecto, la importancia que en biología celular adquiere el equilibrio ácido-base, cuya invariabilidad, sostenida por los sistemas tampón y amortiguadores circulantes, que actúan como ácidoneutralizantes en el ciclo metabólico, es condición de vida. Conocidas son también las transgresiones registradas en el terreno tuberculoso, que, al igual que las demás inflamaciones, posee reacción actual o iónica de carácter ácido ; pH bajo.

Sin embargo, esto no parece ser absoluto, ya que se han obtenido resultados variables según el momento, tipo de infección, etcétera, y que Xalabarder querría explicar, hipotéticamente, considerando que las zonas de tejido no afectadas directamente tienden a compensar el exceso de acidez del foco a fin de equilibrar el pH en el conjunto del organismo.

También sería verosímil aceptar—dice—que la desviación del pH hacia la alcalinidad sea debida a la enorme pululación de bacilos provocada en los experimentos.

La inestabilidad característica de los albuminoides hemáticos les hace vulnerables a todas las excitaciones del medio interno, y por ser los prótidos ácidos aminados funcionarán eléctricamente como anfólitos sujetos a las vicisitudes del pH, que, en fin de cuentas, rige las variaciones del punto isoeléctrico, profundamente perturbado en la tuberculosis, con consecutiva alteración de las constantes físico-químicas y del metabolismo celular, por ende.

El desplazamiento del pH en el suero de los tuberculosos, significa, en efecto, un motivo de alteración de dichas constantes y de la llamada respiración tisular.

En los casos que responden favorablemente a la administración de tío-sulfato, documenta Xalabarder, el pH se reintegra progresivamente a su posición normal, sin que tal fenómeno parezca ligado directamente a la presencia del medicamento en la sangre (a pesar de que *in vitro* modifica también las cargas eléctricas), sino que se

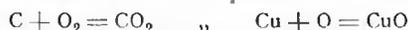
debe a los cambios internos que imprime al organismo, incluso antes de que se produzca la regresión lesional.

*Fenómenos de oxi-reducción. El símbolo rH.*—Por la importancia extraordinaria que en el terreno biológico alcanzan los factores de oxidación y reducción del metabolismo celular, y dada la relativa complejidad de los mismos, consideramos útil—únicamente por seguir un criterio didáctico—recordar brevemente estos cambios, ya conocidos por todos.

El consumo de energía necesaria y suficiente en la vida celular requiere la integridad de sus fuentes productoras, vinculadas a las oxidaciones, sin cuya perfecta armonía aquélla claudica o desaparece.

Procesos desmóliticos que conducen a la liberación de energía en funciones simplificadoras sobre la materia resultante de la excisión hidrolítica, activada por las hidrolasas, subvienen aquella necesidad.

En su expresión más simplista, oxidación es, como se sabe, la combinación de cualquier elemento con el oxígeno. El anhídrido carbónico resulta de la unión del carbono con el oxígeno, y el cobre, por la acción del oxígeno, se transforma en óxido cúprico.



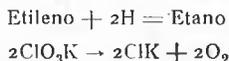
Pero a la obtención de un cuerpo oxidado puede llegarse por otros caminos: la dehidrogenación.

El eteno o etileno es un producto de dehidrogenación del etano:



En los procesos bioquímicos el hidrógeno desprendido no queda libre, sino que es fijado por otro cuerpo, que en tal momento adquiere la categoría de *aceptador de hidrógeno*.

El proceso contrario a la oxidación es la reducción que implica, como tal, la separación del oxígeno o la introducción de hidrógeno en la molécula:



De aquí se infiere, como primera consecuencia, la impropiedad de considerar independientes las oxidaciones y reducciones, puesto que siendo reacciones acopladas, la oxidación de un cuerpo supone la reducción de otro, sin que sea necesaria la presencia de O para que el proceso oxidativo se realice.

La oxi-reducción obedece también a un motivo electroquímico de gran alcurnia en la intimidad celular. Pero esto requiere un inciso. El átomo se ha comparado a un sistema solar con su centro de atracción, el sol, y una serie de órbitas a recorrer por los planetas.

Es decir, un núcleo central llamado *protón*, masa de atracción con carga positiva que, en unión del *neutrón*, o partícula sin carga, constituye el centro del sistema en torno del cual, en virtud de las fuerzas de Coulomb, giran cargas negativas o *electrones*, que neutralizan a las centrales. Resulta así el átomo eléctricamente neutro y con valencia igual a cero. El átomo más sencillo es el hidrógeno, en el que se considera un protón con una sola carga positiva y un electrón con una carga negativa.

El segundo elemento de la escala es el helio, que posee dos cargas positivas en el núcleo y dos electrones que giran en la misma órbita.

El tercero es el litio, con tres cargas positivas nucleares y tres electrones, pero éstos se disponen en capas u órbitas distintas: dos en una órbita próxima al núcleo y el tercero, por ocupar posición más distante, soporta menos la atracción nuclear y hasta, en determinadas condiciones, puede desprenderse del átomo, dejando éste de ser neutro para convertirse en ión. Al electrón desprendido se le denomina de valencia, porque determina la del átomo abandonado.

En general, los elementos metales pueden perder uno o más electrones de la capa externa, dando lugar a un ión de carga positiva, por superar las cargas nucleares al número de electrones. Se ha formado un ión positivo o catión.

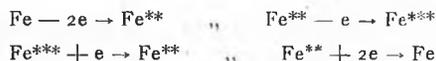
Los elementos metaloides se enriquecen en electrones en su capa externa, y al superar éstos en número a las cargas positivas nucleares, se ha formado un ión negativo o anión.

Pues bien: la oxidación y la reducción de los elementos puede significar el cambio de valencia.

Cuando un átomo o grupo de átomos pierde electrones se dice que se ha oxidado, y cuando, por el contrario, el cambio consiste en recuperación o ganancia de electrones, ha ocurrido una reducción. Concretamente: si un catión recupera los electrones perdidos, pasando al estado neutro, se ha reducido, y un anión, al perder los electrones en exceso, los que le daban carácter, transformándose también en un elemento neutro, se ha oxidado.

En el concepto electrónico, por tanto, un agente oxidante no necesita poseer oxígeno ni un reductor hidrógeno.

Si consideramos el caso del hierro, provisto de 26 cargas positivas y 26 electrones, la pérdida de dos electrones le transforma en ión ferroso ( $Fe^{**}$ ), y si éste pierde un electrón más aparece el ión férrico ( $Fe^{***}$ ). Se ha oxidado.



En consecuencia, como oxidación se considera:

Pérdida de hidrógeno.

Adquisición de oxígeno y

Pérdida de electrones.

La inversa de cada uno de estos tres casos se considera como reducción.

Para los procesos de oxi-reducción de que venimos hablando, existen artificios de laboratorio que señalan en voltios la diferencia de potencial entre los elementos reaccionantes: potencial de oxi-reducción o *potencial redox*, en relación directa con el pH del medio en que se hace la determinación.

A semejanza de la forma pH, que indica la reacción actual de un medio, se emplea la expresión rH, como logaritmo negativo de la presión de hidrógeno para indicar la fuerza *redox*.

Un rH alto significa que la presión del hidrógeno es pequeña y el medio posee un potencial de reducción elevado, captando fácilmente hidrógeno.

Clark ha utilizado un método análogo al de los indicadores para el caso del pH, teniendo en cuenta que ciertos colorantes pueden ser reducidos y la forma reducida posee un color diferente del de la forma oxidada. No hay más que establecer una escala de colorantes cada vez más reductibles capaces de virar en regiones de rH cada vez más elevado. Y como los virajes han sido situados electrónicamente, el color del indicador permite conocer el rH del medio.

Si en un medio cuyo  $\text{pH} = 6$  y de potencial desconocido, pero supuesto  $= 0,045$  agregamos rojo neutro o violeta de cresilo, al no variar el color de los indicadores deducimos que el potencial del medio es más positivo que el del indicador. Si al agregar azul de toluidina, por ejemplo, observamos que se decolora por completo, deducimos que el potencial del medio es más negativo que el del indicador.

Ahora bien: es necesario ya fijar el concepto de oxidación biológica.

La presencia de O, átomos C, H y otros elementos procedentes de los alimentos, da lugar a nuevos sistemas  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  carentes de energía. Esta ha sido liberada durante el paso de una a otra forma química.

¿Cómo se ha realizado este fenómeno y cómo se verifica la liberación energía para que resulte útil a la función celular?

Las moléculas alimenticias son estables y fuera de las células su combinación con el oxígeno no tiene lugar, resultando evidente que en la intimidad celular la oxidación se activa, quedando planteado el problema de si la activación recae sobre los alimentos o sobre el oxígeno.

Según la antigua concepción de Bach, las oxidaciones tisulares se efectuarían por la intervención de diastasas capaces de proporcionar oxígeno activo para fijarse en sustancias difícilmente oxidables por sí mismas.

Estas oxigenasas tendrían la forma de los peróxidos  $R \begin{array}{c} \diagup O \\ | \\ \diagdown O \end{array}$ , cuerpos que se reducen fácilmente y regeneran en seguida para ceder nuevamente oxígeno, funcionando en estas fases alternativas como catalizadores de transporte.

Actuando sobre el peróxido, la peroxidasa pondría en libertad el oxígeno atómico para fijarse en el sustrato. En este sistema, por tanto, intervendrían: el aceptador de O, la oxigenasa (peróxido) y el fermento peroxidasa.

Warburg supone que en el transporte de oxígeno concurren ciertos metales, entre los que destaca el hierro. Los cuerpos serían quemados en las células una vez fijados en una sustancia ferruginosa que forma el armazón celular, donde demuéstrase producen fenómenos respiratorios. La combustión se efectuaría por acción del oxígeno activado por el metal, y los aceptadores de oxígeno (azúcares, aminoácidos, etc.) serían absorbidos en la superficie de las estructuras celulares, donde el hierro existente se transforma de bivalente en trivalente al ceder oxígeno al sustrato orgánico.

La unión del hierro parece tener lugar en una agrupación tetrapirrólica semejante a la protohemina de la metahemoglobina: *fermento respiratorio*.

Es interesante conocer que a la par de la activación del oxígeno, también las moléculas alimenticias pueden ser activadas en el proceso metabólico que nos ocupa, y entonces el papel de los fermentos no estribaría en favorecer la fijación del oxígeno, sino que provocaría una dehidrogenación, según la teoría de Wieland.

Las enzimas, en este caso, son las *dehidrasas*, capaces de movilizar dos moléculas de hidrógeno alimenticio para fijarle sobre los cuerpos aceptadores.

Según esta teoría, el  $O_2$  no es más que un aceptador de hidrógeno, siendo posible, en ciertos casos, sustituirle por aceptadores artificiales, como las quinonas.

La activación del oxígeno resulta, pues, no ser esencial, puesto que hasta en su ausencia tienen lugar las oxidaciones biológicas.

En las oxidaciones directas se pensó que el O actuaría directamente sobre el C, dando lugar a  $CO_2$  con liberación de energía, pero Wieland demuestra que no es carbono, sino el hidrógeno el que se oxida. El H desprendido de la molécula orgánica alimenticia provoca la reacción, y, por consiguiente, la oxidación sería una pérdida de  $H_2$ . Los alimentos serían entonces donadores de hidrógeno, y si bien su separación de la molécula no libera energía, ésta es resultante de la oxidación del  $H_2$ .

Parece ser que las anteriores teorías sobre oxidación orgánica por activación del  $O_2$  o del  $H_2$  no explican totalmente el fenómeno de oxi-reducción, y el descubrimiento del citocromo contribuyó al perfecto conocimiento de los sistemas activadores.

El citocromo es un pigmento presente en los tejidos de distintos animales y plantas y ausente en los organismos anaerobios. Se presenta tanto oxidado como reducido, y en esta segunda forma ofrece al espectroscopio cuatro bandas de absorción.

En realidad se trata de tres cuerpos (citocromo a, b y c), cada uno con su aspecto propio, de modo que la imagen espectroscópica resulta de la combinación de los tres parciales. Químicamente es un cuerpo ferroporfirínico muy semejante al hemocromógeno.

Este citocromo puede, por un lado, reducirse, fijando hidrógeno, proceso que es catalizado por las dehidrasas; por otro lado, se oxida por la total activación del  $O_2$ . Pone, en suma, en relación el  $H_2$  procedente de la dehidrogenación de los sustratos con el  $O_2$  atmosférico activado, formándose agua oxigenada.

Morros Sardá resume todos estos procesos:

1.º Las dehidrasas separan el  $H_2$  del sustrato y lo ponen en condiciones de ser captado por diversos aceptadores.

2.º Diversos compuestos funcionan como aceptadores vectores y donadores de hidrógeno, y entre ellos se destacan las flavinas, ácido ascórbico, glutatión, ácidos  $C_4$  dicarboxílicos, etc.

3.º El  $H_2$  camina hacia los citocromos, y por su mediación se pone en contacto con el oxígeno activado por los *fermentos respiratorios* de Warburg y por dichos citocromos.

\* \* \*

Basándonos ya en las anotaciones anteriores, podemos seguir las experiencias de Xalander, que le llevan a observar que en el valor de oxi-reducción en la sangre total existe una clara separación entre los individuos sanos y los tuberculosos.

En los primeros el rH está comprendido entre 21,5 y 22,5, siendo necesario para la interpretación útil de aquel signo en los segundos agruparlos según el estado de su macro-metabolismo.

Los tuberculosos bien compensados, anabólicos, tienen un rH comprendido entre 18,8 y 23,4, mientras que en aquellos enfermos descompensados con marcada desnutrición la cifra se eleva a 23 y 28,4. Resulta de aquí una estrecha correlación entre rH. y metabolismo y la facultad orgánica de elevar el poder oxi-reductor del medio interno para defenderse de la infección tuberculosa.

En las oxi-reducciones celulares se observan hechos que esclarecen la acción del azufre en la quimioterapia de la tuberculosis. Las bandas de máximo coeficiente tampón derivadas de las curvas de oxidación en la sangre de los enfermos tratados con tio-sulfato, se des-

plazan hacia los milivoltajes inferiores, y trabajando con levadura de cerveza se ve que el tio-sulfato la hace recuperar el poder reductor perdido por repetidos lavados.

Compréndese que esta exaltación del potencial redox ha de resultar beneficioso en la tuberculosis, donde tal potencial se encuentra rebajado.

Volviendo, en este punto, a la ya mencionada teoría de dehidrogenación de Wieland, queremos referirnos a la importancia que en las oxi-reducciones concedió Heffter al grupo sulfidrilo ( $-SH$ ), y más concretamente, a la acción de un tripéptido formado por cisteína, ácido glutámico y glicocola, que Hojokius conoció con el nombre de *glutación* y que se encuentra en forma reducida o tiol en la sangre, algunos tejidos y, principalmente a nuestro objeto, en la esclerótica, córnea y cristalino.

Estudiado este activador de hidrógeno en relación con la tolerancia del organismo para la tuberculosis, se observa que existe un paralelismo entre las cifras de glutacionemia y la descompensación del enfermo frente a sus lesiones. De las curvas de glutacionemia de Xalabarder parece deducirse que al iniciarse la tuberculosis el organismo pone en circulación defensiva sus reservas de glutación, y el déficit, instaurado cuando aquéllas se agotan, coloca al organismo en condiciones de inferioridad. La administración de tio-sulfato entonces, equilibra de nuevo la situación.

El glutación desempeña un considerable papel reductor y el tio-sulfato sódico añadido al plasma sanguíneo, carente de aquél, produce las mismas reacciones características del grupo sulfidrílico.

Sería alargar desmesuradamente este trabajo si pretendiéramos hacer una exposición de otras acciones del tio-sulfato, y únicamente le señalaremos como excitante del sistema de Aschoff, desensibilizante y desfloculante.

Sobre el bacilo actúa haciéndole perder su ácido-resistencia y modificando profundamente su virulencia.

Todos estos trabajos y experiencias que venimos comentando no son de hoy ni nunca fueron estimados más que como una promesa. Y así es que la fe adquirida en el radical azufrado estimuló los estudios en este sentido, buscando un compuesto que cumpliera lo más fielmente posible lo que de la quimioterapia en tuberculosis cabe es-

perarse: colaboración para el fin curativo, actuando a la vez sobre el bacilo, sobre el organismo y sobre el tejido tuberculoso.

En mayo de 1946 Xalabarder, en la Academia de Ciencias de Barcelona, dió cuenta de todo el proceso investigador que le llevó a la obtención de un nuevo derivado del azufre que, inyectado intravenosamente, ofrecía resultados superiores a los de los tiosulfatos y Sano-crisina.

El trio-sulfato sódico, llegado al comercio con el nombre de *Triom*, cuyo poder oxi-reductor parece ser muy superior al que en renglones anteriores hemos visto en el tio-sulfato. Dotado también de un gran poder de difusión, están considerablemente aumentadas en él aquellas características de desensibilizante excitante del sistema reticulo-endotelial y debilitador de la ácido-resistencia bacilar.

La velocidad de sedimentación eritrocítica también se beneficia paralelamente a la evolución positiva de las lesiones, lo que, en unión del favorable viraje del hemograma de Schilling, habla del cambio favorable del medio interno que acompaña o precede a la regresión lesional.

No puede olvidarse que toda tuberculosis, por muy circunscrita que parezca en sus manifestaciones clínicas, es siempre una enfermedad general con respuesta alérgica secundaria o terciaria, cuyo paralelismo parece más evidente en las manifestaciones de órgano, ya sean éstas producto de focos nuevos o de reactivaciones de otros pre-existentes, siguiendo el ritmo estudiado por Redeker. Brotes o reactivaciones que en todo caso son la resultante de un sistema de fuerzas, germen causal y terreno, que ensalzan la importancia de todo elemento que, actuando sobre el primero, sea capaz de restablecer las constantes físico-químicas, influenciar el sistema reticulo-endotelial y frene las reacciones alérgicas exageradas.

*Clinica.*—Tiene en clínica el trióm la característica de romper las viejas normas que en posología impusieron las reacciones y fenómenos tóxicos a que daba lugar la quimioterapia antituberculosa al uso.

Comprobaciones realizadas en la secreción intracavitaria obtenida por drenaje antes y después de inyectar trióm intravenosamente, pusieron de relieve profundas modificaciones en su composición química y constantes físico-químicas, manifiestas ya al cabo de una hora de la inyección. Pasado cierto tiempo, vuelven las cosas a su primitivo estado.

En su vista, se ha seguido un criterio parecido al que orienta el empleo de sulfamidas y antibióticos: procurar mantener en la sangre la concentración útil de medicamento, repitiendo con frecuencia las dosis más elevadas.

Consecuentes con tal criterio, y buscando en nuestros enfermos una acción rápida mediante la presencia permanente del triom, hemos inyectado diariamente, por vía intravenosa, 10 c. c. de la solución al 10 por 100, repitiendo en algunos casos, los menos, otra dosis igual a las seis horas. Generalmente, y en las afecciones menos graves, no se ha necesitado prolongar más allá de veinte días un tratamiento, en el que es corriente comprobar señalados beneficios desde la primera inyección. Así ocurrió, por ejemplo, con la enferma que entresacamos de nuestro protocolo.

L. R. G., de diecisiete años, con residencia en León, calle de San Piro, número 7.

El padre murió de tuberculosis pulmonar y su único hermano de meningitis tuberculosa.

Recuerda haber padecido tos ferina y sarampión, así como frecuentes catarros, que la producen tos pertinaz, pero con poca expectoración. Hace tres o cuatro años sufrió conjuntivitis pustulosa leve, que obedeció bien al tratamiento clásico.

El día 1.º de agosto del año corriente se presenta en nuestra consulta quejándose de O. I., el cual—dice—hace tres meses que lo tiene enfermo.

Ha sido tratada con calcio y vitaminas por vía intramuscular y aplicaciones locales de óxido amarillo de mercurio.

Come mal por falta de apetito y otras cosas. Está desnutrida: 51,500 Kg.

Ganglios axilares del tamaño de un huevo de paloma. La piel del cuerpo en general, y principalmente en ambas piernas, presenta un aspecto que el dermatólogo doctor Ochando diagnostica de «brote de tuberculides». Regla bien.

La radiografía de pecho acusa ligeras sombras hiliares y algunos nódulos cicatrizados en parénquima.

Reacción intradérmica de Mantoux, fuertemente positiva ( ).

Hemograma de Schilling:

Leucocitos.....	5.900		
Basófilos.....	0 %	Eosinófilos.....	5 %
Mielocitos.....	0 %	Juveniles.....	0 %
Núcleo en cayado.....	3 %	Núcleo segmentado.....	64 %
Total neutrófilos.....	67 %		
Linfocitos.....	26 %	Monocitos.....	2 %

Velocidad de sedimentación: a la hora, 18 mm.; a las dos horas, 42 mm.

Índice de Katz = 14,5.

En la parte limbar temporal de ojo izquierdo presenta una fuerte infiltración de esclerótica y conjuntiva profunda muy vascularizada, en la que destacan dos venas muy ingurgitadas que se dirigen hacia el fondo de saco superior, una, y al inferior, otra. Aproximadamente elíptica, con eje mayor vertical, forma una prominencia de unos tres milímetros, que invade la córnea en forma de queratitis esclerosante.

Por biomicroscopia destacan en aquella membrana diminutas y abundantes manchas grises en pleno parénquima, que denuncian una queratitis profunda.

Ligero lagrimeo, y aunque no existe dolor espontáneo, acusa la enferma fuerte molestia de cuerpo extraño, que la obliga a tener los párpados cerrados la mayor parte del tiempo. El dolor provocado es muy discreto.

Creemos encontrarnos ante un claro caso de esclero-conjuntivitis fímica, con su frecuente participación corneal, y ante los resultados negativos del tratamiento a que dice haber estado sometida durante tres meses, nos decidimos a utilizar el triom como medicación exclusiva. *Ni una sola pomada ni una sola gota.*

Primera inyección, de 10 c. c., el mismo día 1.º de agosto, a las doce horas. Al día siguiente nos vemos agradablemente sorprendidos ante la manifestación de la enferma de haberla disminuído grandemente las molestias, «y el ojo—dice—ya no me llora». Los síntomas objetivos no han variado. Este día se pone una inyección de 10 c. c. por la mañana e igual dosis por la tarde. El día 3 han desaparecido *totalmente* las molestias, hasta el extremo de decir la enferma *que para darse cuenta de que tiene el ojo malo ha de mirarse al espejo*. La vascularización es más pálida. Aunque no se ha presentado ningún síntoma de intolerancia, decidimos continuar con una sola inyección al día, y la mejoría se precipita de tal modo, que parece como si la lesión se fuera planchando de la periferia al centro. Las lesiones de piel mejoran notablemente, aunque no al mismo ritmo. Los ganglios axilares disminuyen de tamaño.

A la octava inyección, si bien ha disminuído 400 gramos de peso, declara la enferma tener más apetito y encontrarse más alegre y con más vitalidad.

El mismo día en que corresponde la dosis número 20 es dada de alta por curación, quedando una pequeña mancha de esclerosis corneal y una velocidad de sedimentación (fué la única comprobación realizada) de 4 mm. a la hora y 8 a las dos horas. Fórmula Katz = 4.

\* \* \*

R. P., de dieciocho años; residente en León, Serranos, 34.  
Sus padres viven y están sanos. Han sido ocho hermanos, de

los cuales viven seis. Dos murieron de enfermedades infantiles. Una hermana de dieciocho años padece tuberculosis pulmonar.

Ha padecido sarampión, corea y gripe. Con alguna frecuencia, exantemas de nariz, con grietas en surco naso-geniano.

El 16 de mayo del corriente año se presenta padeciendo conjuntivitis pustulosa múltiple en O. D. Desnutrición y falta de apetito. Ganglios de cuello y axilares.

La fórmula leucocitaria acusa 7.700 leucocitos, con un 59 por 100 de neutrófilos; 27 linfocitos y 12 monocitos. V. S. G. = 3 mm. a la hora y 6 a las dos horas. Mantoux, fuertemente positivo.

Prescribimos triom como único tratamiento, y aunque la lesión ocular estaba totalmente curada a los ocho días, insistimos hasta la inyección 20. El estado general ha mejorado notablemente; come con más apetito y ha ganado dos kilos de peso.

El 14 de junio es dada de alta, y en este momento la velocidad de sedimentación es más elevada: 6 mm. a la hora y 15 mm. a las dos horas.

\* \* \*

I. G., de treinta años, con residencia en León.

Su madre murió de un proceso de matriz. Su padre, en un accidente. Son cinco hermanas, de las que dos padecen tuberculosis pulmonar, de la que en la actualidad se encuentran muy bien.

Enfermedades comunes de la infancia y hace unos diez años, en O. I., una irido-coroiditis fría de carácter fímico, a consecuencia de la cual perdió totalmente la visión de dicho ojo.

Hace un año, aproximadamente, se presenta padeciendo en ojo derecho un proceso semejante, con una sola sinequia posterior a las 11.

Diagnosticamos de uveitis fímica y nuestra opinión fué confirmada por los doctores Carreras y Arruga.

Tratamiento; atropina, triom y como se trataba de uno de los primeros casos tratados por tal procedimiento, y dada la extraordinaria responsabilidad, se asoció el calcio vitaminas y reposo en clima de altura.

La visión unidad, con estenopeico, se recuperó rápidamente, y la enferma está completamente curada, aunque no pudimos romper la sinequia.

\* \* \*

T. M. R., de veintidós años, minero; residente en Villaseca de Lacedana (León).

Llega a nuestra consulta el 24 de abril de 1947.

El padre vive y sufre frecuentes catarros. La madre murió de tifus el año 40. Una hermana muerta de tuberculosis pulmonar. Viven dos hermanos sanos.

Dice haber estado enfermo algunas veces, pero no sabe de qué.

Hace unos días—dice—sufrió fuerte dolor de cabeza y empezó a perder visión.

V. O. D. = dedos a un metro; V. O. I. = 1.

Por oftalmoscopia se aprecia gran turbidez de vítreo, que dificulta la visión del fondo, en el que, no obstante, pueden descubrirse múltiples focos coroides blanco-amarillentos aislados y cierto grado de edema de retina, que en algún trayecto oculta los vasos y difumina los bordes papilares.

Wasserman y complementarias, negativas. Cassoni, negativo.

Mantoux, fuertemente positivo.

Número de leucocitos = 8.000.

Basófilos.....	2 ‰	Eosinófilos.....	1
Total neutrófilos.....	59 ‰		
Linfocitos.....	33	Monocitos.....	5

Cifra de calcio en suero: 0,12 gr. por 1.000.

V. S. G. = 2 mm. a la hora y 8 mm. a las dos horas.

Albumina y glucosa en orina: negativa

Radiografía de pecho: negativa (?).

Diagnosticamos corio-retinitis tuberculosa y el 2 de mayo marcha a su domicilio para seguir un tratamiento de calcio, vitaminas y extracto de hígado.

El 7 de junio volvemos a verle y las cosas continúan en el mismo estado o algo peor, puesto que le cuesta ver los dedos a un metro y el vítreo aparece más turbio.

Decidimos emplear el triom como *único tratamiento* y ordenamos que le pongan veinte inyecciones, a razón de una diaria.

El 14 de julio nos visita nuevamente y nos sorprende un cuadro totalmente distinto. El vítreo, transparente, casi limpio, permite ver a la perfección que ha desaparecido el edema retiniano, y aquellos nódulos blanco-amarillentos, algodonosos, son sustituidos por focos pigmentados, que dan la sensación de estar en vías de cicatrización. Pequeños focos hemorrágicos.

La visión se ha recuperado notablemente y ve 1/8 a dos metros.

Continúa poniéndose el triom y el 5 de agosto sigue ganando terreno la mejoría iniciada, y con pupila dilatada y agujero estenopeico ve 1/2 a dos metros y medio.

Ordenamos suspender el triom y cuando le vemos por última vez (9 de septiembre corriente), las cosas siguen con el mismo buen aspecto, pero sin aumentar la mejoría.

En esta fecha tiene 10.800 leucocitos por mm. y un índice de Katz de = 4,75.

Seguimos el tratamiento en el momento actual con triom, vitaminas y cacodilatos.

M. P. R., diecinueve años; Trobajo del Camino (León).

La vemos por primera vez el día 2 de junio y se nos presenta con tipo asténico, desnutrida, mucosas pálidas, falta de fuerza y con poco apetito.

Dice que unos días la dolía el ojo *por dentro*, notando una niebla, que fué haciéndose más espesa hasta el momento presente, que no ve nada.

Confirmamos que en el fondo de la órbita existe cierto dolor, provocado por la presión y por las posiciones forzadas de la mirada, y abolición total de la visión.

Por inspección no se nota nada anormal en medios transparentes y las reacciones pupilares directas e indirectas se verifican sin alteración alguna.

En fondo de ojo no se observa nada que justifique la alteración visual.

La perimetría nos descubre la existencia de un pequeño sector sensible comprendido entre los 70 y 90 grados temporales.

Diagnóstico: neuritis retrobulbar aguda.

Poseemos tres radiografías de senos, que acusan perfecta claridad, y el informe del rinólogo doctor Fernández Fidalgo, que es francamente negativo para nuestra investigación etiológica. La dentadura es perfecta, y vista por el odontólogo tampoco encuentra nada aprovechable en aquel sentido ni presenta ningún síntoma que haga pensar en una posible esclerosis nerviosa. Radiografía de pecho, negativa.

El doctor Vicente Mangas nos da los siguientes informes:

Leucocitos, 4.560 por  $\text{mm}^3$ ; eosinófilos 5; total neutrófilos, 52 por 100; linfocitos, 40; monocitos, 3; hematíes, 4.500.000; cifra de hemoglobina, 104 por 100; valor globular, 1,15; V. S. G., 13 mm. a la hora y 39 a las dos horas; índice de Katz, 19,25; Mantoux, francamente positivo.

Desechadas las causas etiológicas más frecuentes en las neuritis de este tipo, y ante el estado de alergia fímica en que se encuentra la enferma, decidimos emplear el triom como medicación única en los primeros días. Régimen dietético y reposo.

En los cinco primeros días se ponen dos inyecciones de 10 centímetros cúbicos de triom y los efectos no se hacen esperar. El día 7 de junio la enferma ve los dedos con dificultad, el escotoma ha dejado de ser absoluto y tiene un campo visual que muestra claramente la manera de irse reduciendo el escotoma de la periferia al centro.

A partir de dicho día y como la enferma, que se daba cuenta de su mejoría, notara cierto desasosiego o malestar, reducimos las do-

sis del triom a una sola ampolla diaria hasta el número de 21, y al mismo tiempo Betabión fuerte.

El día 1 de julio es dada de alta con un campo visual normal y agudeza de 2/3. No se repitieron las pruebas de laboratorio.

\* \* \*

Queremos referirnos al total fracaso del triom en el enfermo M. M. V., de treinta años, de León, que padece periarteritis retiniana y hemorragia de vítreo O. I.

Por la misma causa perdió el O. D. hace nueve años.

Es una historia muy interesante, a la que pensamos dedicar otro trabajo, por no hacer éste demasiado largo, y solamente diremos que se trata de un enfermo con clara historia tuberculosa y en el que no obtuvimos ningún resultado con el empleo del triom ni con ninguna otra medicación.

#### CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> Supone el triom un nuevo procedimiento quimioterápico de la tuberculosis aún en vía experimental, que merece gran atención en Oftalmología.

2.<sup>a</sup> Con este nuevo preparado cambian totalmente las normas clásicas de administración de quimioterápicos en la tuberculosis, y por vez primera deben emplearse dosis altas y repetidas.

3.<sup>a</sup> La principal característica es la rapidez de los resultados, comprobables, a veces, desde la primera inyección, pudiendo decirse que si las primeras dosis—diez o doce—no dan resultado positivo en alguna dirección, hay que desconfiar de sus beneficios posteriores. Esta conclusión es muy instructiva en el sentido de que no todas las formas de tuberculosis ocular son susceptibles de beneficiarse del procedimiento, que, por otra parte, no nos hace perder tiempo con esperanzas engañosas.

4.<sup>a</sup> Aunque nuestra experiencia es muy limitada—hemos tratado con triom una veintena de casos de fimia ocular: conjuntivitis purulentas, esclero-conjuntivitis, coreo-retinitis miliar, irido-coroiditis—, nos consideramos autorizados para sostener un criterio francamente optimista, ya que todos los enfermos se han curado clínicamente en plazos perentorios o se ha obtenido señalada mejoría cuando lo irreparable de las lesiones no permitía una recuperación total.

5.<sup>a</sup> El caso tratado y radicalmente curado de neuritis retrobulbar nos parece discutible, pero el hecho es totalmente cierto.

6.<sup>a</sup> En un caso de perivascularitis retiniana con hemorragia de vitreo tratado con triom, el fracaso fué rotundo.

7.<sup>a</sup> No hemos notado ningún fenómeno tóxico o de intolerancia.

8.<sup>a</sup> Continuamos con interés nuestro estudio, en el que deseamos y esperamos vernos acompañados de los compañeros a quienes va dirigido este trabajo.

## CONSIDERACIONES SOBRE UN CASO DE TUBERCULOSIS CONJUNTIVAL TRATADO CON ESTREPTOMICINA (1)

POR EL

Dr. RAMON GARCIA MIRANDA (León)

Teniendo presente la discusión actual respecto al valor curativo que el moderno antibiótico, la estreptomycin, ejerce sobre las lesiones extrapleurales de origen tuberculoso, me he decidido a su empleo en un caso de tuberculosis conjuntival, con todas sus características anatomoclínicas.

No es ésta la ocasión de hacer un estudio de la farmacología, farmacodinamia, etc., de la estreptomycin. En el volumen 123, números 1, 2, 13, del «The Journal of the American Medical», se recogen los resultados obtenidos en el tratamiento de las diversas formas de tuberculosis. En España, recientemente, Segovia de Arana y Palacios Mateos han publicado una monografía que es un verdadero trabajo de recopilación de cuanto hay publicado sobre estos asuntos.

Tras la administración general, parenteral, de estreptomycin, se encuentra sólo en cantidades apenas apreciables en los tejidos oculares. Leopold y Nichols, en un trabajo que publican en «Archives of Ophthalmology», en el año 1946, dan a conocer el resultado de sus experimentos en conejos y observan pequeñas cantidades de estreptomycin en conjuntiva, esclerótica, músculos y humor acuoso, tras la inyección parenteral de 10.000 unidades por kilogramo de peso del animal, y esa proporción aumentaba si en lugar de 10.000 eran 100.000 las unidades inyectadas.

---

(1) Comunicación presentada al XXV Congreso de la Sociedad Oftalmológica Hispano Americana. Madrid, septiembre-octubre 1947.

Como parece establecido que la estreptomycinina sólo es bacilicida *in vitro* y en concentraciones difíciles de alcanzar e imposibles de mantener en el hombre, me decidieron a su empleo local sin tener conocimiento de que previamente se haya empleado en tal forma.

Respecto al modo de infección tuberculosa de la conjuntiva, la literatura nos delimita dos bandos: los que creen que todas las tuberculosis conjuntivales son secundarias y endógenas, como Graefe y Saemisch, que en su «Handbuch» consideran secundarias todas las conjuntivitis tuberculosas, porque en los casos por ellos observados o no había o era muy poco marcada la adenopatía regional. Y como Lagrange, que en el libro de Loewenstein *Die Tuberkulose des Auges* nos dice que un complejo primario tuberculoso de la conjuntiva no se observa en absoluto. Sin embargo, a todas estas afirmaciones puede contestarse con hechos y consideraciones; así Fuchs piensa que la mayoría de los casos son de origen exógeno y que toda infección tuberculosa de conjuntiva se produce cuando el germen va acompañado de alguna partícula traumatizante, hablando en su favor el hecho de que la localización sea casi siempre el surco subtarsal del párpado superior, que es donde suelen asentar los cuerpos extraños.

Hay otros, como Reis («Klin. Mbl. Aug.», 45, 158, 1907; citado por Schieck), que ocupan una posición intermedia: consideran endógenas todas las lesiones tuberculosas que asientan en el limbo esclerocorneal y consideran el origen exógeno tanto más probable cuanto más alejadas se encuentren las lesiones de esa zona. Para Meisner (citado por Duke-Elder: «Text-Book», t. II, pág. 1361), las lesiones tuberculosas se deberían a una superinfección.

Hoy ya nadie duda de la existencia de ambas formas de infección. Respecto a la infección primaria, Belgrad, en su trabajo, ha recogido 40 casos hasta el año 1946. En España, entre otros, tenemos los casos de Soria, Casanovas, etc.

En todos ellos las alteraciones de la infección primaria tuberculosa están anatómicamente bien definidas, respondiendo a la regularidad de las alteraciones del complejo primario, que, según los estudios de Gohn y Ranke, son idénticas cualquiera que sea su puerta de entrada, acompañándose muy precozmente de una participación ganglionar, que persiste incluso cuando la lesión de entrada ha curado o ha sido tan insignificante que no pudo ser advertida.

HISTORIA CLÍNICA.—A. N. E., veintitrés años, natural de Dueñas (Valladolid). Ingresa en el Hospital Militar de León por su afección en ojo izquierdo. Entre sus antecedentes personales sólo merece destacarse la existencia hace cinco años de úlceras corneales en ojo izquierdo, que curaron bien. Desde esa fecha no ha vuelto a notar anomalía alguna hasta hace cuatro meses, que comenzó a sentir picor, escozor, etc., con muy poca secreción, notando que al levantarse el ojo lo tenía muy enrojecido.

El día 6 de julio de 1947 tengo ocasión de observarlo, encontrándome con el siguiente cuadro: ligera ptosis de ojo izquierdo de tipo inflamatorio local. Conjuntiva normal, tanto en parte bulbar como en palpebral inferior, pero evertido el párpado superior se observa tanto en la parte de fondo de saco como en la parte tarsal la presencia de unos nódulos subconjuntivales gris-amarillentos de pequeño tamaño, con una cierta semejanza a los gránulos del tracoma. Alrededor de algunos de esos nódulos se observan folículos y algo de tejido de granulación. El resto de la exploración ocular del ojo izquierdo es normal, con ligeras máculas en córnea. El enfermo no notó ni actualmente presenta adenopatía regional. Ante este cuadro no dudamos en considerarle como una formación tuberculosa conjuntival secundaria de tipo nodular hipertrófico. Excindida parte de esa formación conjuntival, es remitida al laboratorio del doctor Criado Amunagui para su examen histopatológico. El resultado de su informe es el siguiente:

«Aspecto histopatológico.—Con objetivo de campo los cortes tienen el aspecto de corresponder a un órgano linfoide. Y con mayores aumentos se aprecian los elementos precisos para diagnosticar un proceso inflamatorio crónico.

El tejido ha sufrido toda una serie de transformaciones, debido a un proceso inflamatorio crónico específico, encontrándose lesiones en diferente fase evolutiva.

En toda la extensión de los cortes hay hasta cuatro formaciones nodulares, constituidas cada una de ellas por una *zona central* caseificada o en vías de desintegración, y situadas concéntricamente a ella hay una *zona media* y otra externa periférica, integrada por elementos linfoides. Por fuera de estas formaciones nodulares, un estroma constituido por conjuntivo esclerosado y elementos propios de las inflamaciones crónicas.

*Zona central.*—Densa, opaca, anhista, anestructural, finamente granulosa, debido a restos pulverulentos de cromatina, y abundantes leucocitos en vías de desintegración. No es más que una zona caseosa en vías de autorreabsorción.

*Zona media.*—Integrada por un crecido número de células gigantes tipo Langhans y células epitelioides. Las células gigantes, provistas de muchos núcleos, se disponen ya en círculo (las menos), ya en forma de corona o herradura (casi todas); las células epitelioides se disponen a manera de anillo en torno de la masa caseosa.

*Zona periférica.*—Contrasta con la anterior por su mayor densidad, fuerte coloración y estar integrada por muchísimas células linfoides con núcleos pequeños y protoplasma escaso.

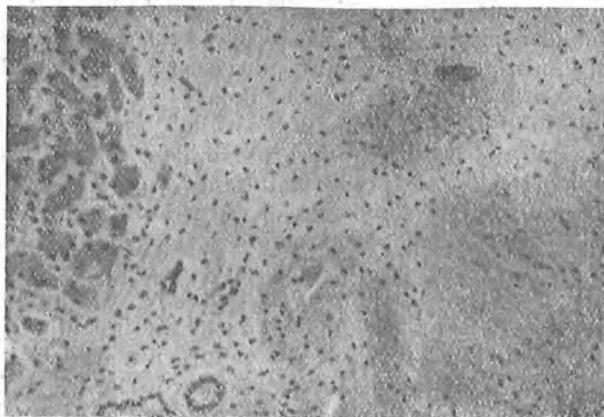


Fig. 1.

No se observan bacilos ácido-resistentes.

Los caracteres histopatológicos citados corresponden a los de una *tuberculosis caseosa de conjuntiva.*» (Véanse figuras 1 y 2.)

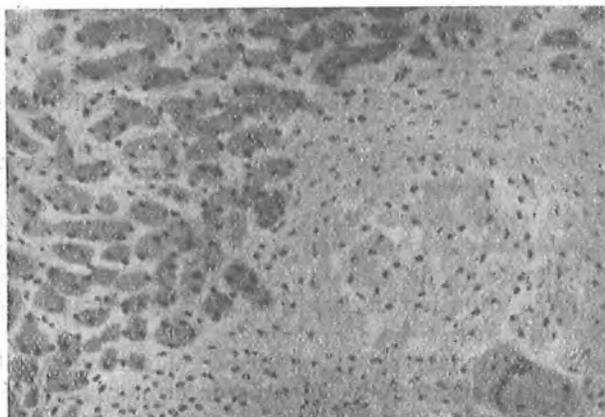


Fig. 2.

*Tratamiento.*—En ningún momento fueron empleados los medios curativos más en boga: tuberculina, cuyo valor curativo en esta localización tuberculosa es puesto en duda por Duke-Elder («Text-Book»,

tomo II, pág. 1635), ni medios quimioterápicos (oro, colorantes de trifenilmetano, como el Rubrofen y el Tritan), ni choques vitamínicos de D (Charpy). Tampoco se ha procedido a la excisión, ni a la fototerapia de Finsen, ni a radioterapia, etc. Su tratamiento fué instituido única y exclusivamente a base de estreptomycin (marca comercial al Squibb) y teniendo en cuenta las grandes cantidades de estreptomycin necesarias para que alcance en los tejidos oculares una acción bacilicida, ensayé su empleo local. La circunstancia de dar lugar a efectos desagradables locales pudo ser subsanada, no sólo por la baja dilución empleada, 10.000 unidades por centímetro cúbico en solución isotónica, sino también porque junto con la solución medicamentosa se inyectó un cuarto de centímetro cúbico de solución de novocaína-adrenalina. Las demás dosis administradas fueron: 10.000 unidades por centímetro cúbico, inyectadas subconjuntivalmente en días alternos en plena masa de tejido neoformado y en todo el fondo de saco superior, completado todo ello con instilaciones de dicha solución, que eran retenidas durante cinco minutos en cavidad conjuntival. En total fueron inyectadas 120.000 unidades, con las que se consiguió una remisión completa; tanto objetiva como subjetiva.

Si bien por este caso no se pueden sacar conclusiones, sí nos sirve para demostrar la posibilidad del empleo local, y, por tanto, una acción más intensa de la estreptomycin, y con ello, un punto de partida para tratar otros procesos de polo anterior, ya que las experiencias realizadas en conejos por Leopold y Nichols demostraron la presencia de grandes cantidades de estreptomycin en cámara anterior con el empleo de la iontoforesis con una solución conteniendo 5.000 unidades por centímetro cúbico en solución salina y durante tres minutos.

Para terminar, podemos solidarizarnos con las palabras de Cook, Greene y Hinshaw: «Así como no es la primera sustancia empleada, tampoco seguramente ha de ser la última; pero, desde el punto de vista farmacológico, es el agente más eficaz que hasta ahora se ha encontrado para la afección tuberculosa en sus variadas localizaciones.»

## DISCUSION

Dr. G. Crespí.—Felicito al doctor G. Miranda por su comunicación, no sólo por estudio tan acabado de la enferma objeto de su comunicación, sino por tratar del empleo de la estreptomycin en las afecciones tuberculosas. Antibiótico sobre el cual la experiencia es.

muy pequeña dado el precio elevadísimo del producto. Sólo he podido intervenir en dos casos, en los cuales fuí requerido como oftalmólogo. En el primero—niño de siete años—, porque el tratamiento por esta droga fué impuesto por los compañeros internistas que lo asistían al dar yo el diagnóstico de edema papilar, y el segundo dar informe sobre el estado de la función visual de un niño de cinco meses enfermo de meningitis tuberculosa comprobada y que hacía un mes que estaba sometido a la estreptomycinina. En el primer caso, después de un mes de terminado el tratamiento, el estasis había desaparecido sin déficit visual ni campimétrico, remitiendo todos los síntomas generales, encontrándose curado. Sin negar la naturaleza tuberculosa del proceso, no creo segura esta etiología, aunque sí probable. El resultado fué completamente favorable. En el segundo caso, al mes de comenzar el tratamiento el síndrome meníngeo primitivo retrocedió, pero apareció un cuadro de hidrocefalia. Estando prácticamente ciego, falta de reflejos pupilares, etc. Las papilas me parecían blanquecinas. El pronóstico visual que hice fué de «ceguera» por atrofia papilar; no había estasis en el momento del examen. Pasado un mes la familia me comunica que ya ve los objetos que se le presentan. Creo que hay que ser muy reservados ante estos casos, no pudiendo aún sacar ninguna consecuencia definitiva, pero sí alentar ciertas esperanzas..., y ser los oftalmólogos muy cautos en nuestros pronósticos para evitarnos disgustos.

#### R E P L I C A

Al doctor Crespi: Agradezco la intervención al doctor Crespi, que aporta los resultados obtenidos en dos casos previa inyección intramuscular. Desde luego, el empleo local lógicamente ha de ser más eficaz, por las elevadas concentraciones que se necesitan para que la estreptomycinina tenga una acción bacilicida.

En el trabajo de Leopold y Nichols dan cuenta de que en el conejo, con el empleo de iontoforesis, de una solución de 5.000 unidades de estreptomycinina en una solución salina y durante cinco minutos, se llega a observar una gran cantidad de estreptomycinina en humor acuoso. Esto hace que tengamos ante nosotros un nuevo producto para ensayarlo en esos procesos tórpidos y tan desesperantes que suelen presentarse en el polo anterior.