

# REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOL. XVII

Bogotá, Mayo de 1949

Número 11

Director, Prof

ARTURO APARICIO JARAMILLO, Decano de la Facultad

Secretario de la Dirección, Doctor Rafael Carrizosa Argaez

## *Comité de Redacción:*

Prof. Alfonso Esguerra Gómez. Prof. Manuel José Luque.

Prof. Agr. Gustavo Guerrero I.

Secretario de la Redacción, Luis Enrique Castro

Administrador, Alvaro Roza Sanmiguel

Dirección: Calle 10 N° 13-99 — Bogotá — Apartado Nacional N° 400

Talleres editoriales de la Universidad Nacional

## CONTENIDO

	<i>Pág.</i>
<i>Hacia nuevas concepciones sobre la endocrinología tiroidea.</i> Por el doctor Ch. de Nogales.....	537
<i>El primer caso de Leontiasis Osea en Colombia.</i> Por el doctor Alfonso Bonilla Naar .....	561
<i>Revista de Revistas (The Lancet)</i> .....	571
Resumen de las actividades del Instituto de estudios especiales <i>Carlos Finlay. 1947-1949.</i> .....	580

Suplicamos a los profesores y médicos que actualmente estén recibiendo la Revista de la Facultad Nacional de Medicina y que hayan cambiado de domicilio, remitirnos a vuelta de correo el siguiente cupón.

Revista de la Facultad de Medicina  
Apartado 400 — Bogotá, Colombia, S. A.

Estando interesado en continuar recibiendo la REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA, sabría agradecerle a ustedes seguir remitiéndola a la siguiente dirección:

Dr. ....

Dirección.....

Ciudad ... .. Dpto. ....

# REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOL. XVII

Bogotá, Mayo de 1949

Número 11

Director, Prof.

ARTURO APARICIO JARAMILLO, Decano de la Facultad

Secretario de la Dirección, Doctor Rafael Carrizosa Argaez

*Comité de Redacción:*

Prof. Alfonso Esguerra Gómez. Prof. Manuel José Luque.

Prof. Agr. Gustavo Guerrero I.

Secretario de la Redacción, Luis Enrique Castro

Administrador, Alvaro Roza Sanmiguel

Dirección: Calle 10 N° 13-99 — Bogotá — Apartado Nacional N° 400

Prensas de la Universidad Nacional

---

## Hacia nuevas concepciones sobre la Endocrinología Tiróidea

Por el doctor CH. DE NOGALES

### *I.—Introducción*

Es evidente que el acuciente estímulo que el hombre siente de explicarse y llegar a comprender el significado y el sentido de los hechos que observa, le conducen a tomar una posición definida ante ellos, una posición de auténtica beligerancia, elaborando teorías y doctrinas que unas veces se van incorporando al acervo de nuestra cultura y otras a la pletórica historia de nuestros errores. Pero no es menos cierto que el impulso que el hombre siente de saber se satisface con frecuencia en corto circuito. Cuando hemos logrado que una teoría nos aclare algunos puntos esenciales de una enfermedad determinada, (pues de patología nos ocupamos), y por lo tanto nos hemos asegurado de que contiene parte de verdad, entonces para otros aspectos de aquel proceso nos permitimos forzar las interpretaciones y aun cuando para ellos la teoría resulte dudosa, racionalizamos y a forciiori los hacemos entrar en la explicación del conjunto. En esta situación estaba hace poco el exoftalmos, dentro de la doctrina de los hipertiroidismos, en esta situación permanecen todavía los 'distiroidismos', los estados designados como inestabilidades tiroideas, síndromes disociados, enfermedad de Graves sin tiroides" etc., etc., todos ellos merecedores de severa revisión.

Las manifestaciones de los estados patológicos que no aclaran la teoría universalmente admitida, la teoría consagrada, constituyen casi siempre el hilo conductor que si lo sabemos seguir puede conducirnos a una más correcta comprensión, fisiopatológica y patogénica, del trastorno, y por lo tanto ofrecernos nuevos horizontes terapéuticos. Ante las manifestaciones no fácilmente comprensibles de los procesos dudosos, la perplejidad, la actitud de espera de nuevos hechos y la investigación, pueden ser más fecundas que lo que merecería designarse como inglorioso armistio de la comprensión y la catatimia, camino por el cual la investigación se detiene o entra en la vía muerta de las interpretaciones subjetivistas.

Hace ya doce años, que en el prólogo de un libro famoso un autor más famoso todavía escribió del "tiroides lo sabíamos ya casi todo" y se refería a los lustros que precedieron la aparición de aquel texto.

Hemos tenido que pensar que no era tanto lo que sabíamos para ponernos en camino de saber más.

Lo que ha ocurrido es que durante muchos años para todos y aun hoy para los no informados, o aquellos cuyo pensamiento no evoluciona paralelamente a la progresión de las adquisiciones científicas, la hipotiroidia y la hipertiroidia constituían respectivamente, el hecho primario esencial y único al cual había que referir para su explicación todas y cada una de las manifestaciones que caracterizan los estados de hipo e hiperfunción tiroidea.

Ha sido necesario que aprendiéramos a conocer las influencias de la hipófisis y del diencefalo sobre la función del tiroides para que pudiéramos plantear bajo una nueva luz toda la endocrinología tiroidea. Contribuir a la demostración de como todo esto ha empezado a trascender en medicina y aun en cirugía es el objetivo de este estudio.

## II.—*Desarrollo histórico del problema*

En 1851 Niepce llamó la atención sobre que en el hombre o en los animales en que existían grandes bocios también la hipófisis estaba hipertrofiada. En 1889 Rogowitsch ratificó experimentalmente esta observación al hallar cambios anatómicos en la hipófisis de perros y conejos después de la extirpación del tiroides. Después de estos primeros autores, verdaderos precursores, fueron muchos los que ya en época más reciente dedicaron su atención al tema de las relaciones hipofisotiroideas. En el año 1928 Bauer llama la atención sobre la frecuencia del M. B. aumentado en la acromegalia. En el mismo año Talbot da cuenta que la cifra metabólica oscila entre + 22 y + 33% en el hiperpituitarismo eosinófilo. Laffitte y May, también en 1928,

hacen notar las relaciones hipofisotiroides, en la acromegalia, desde el punto de vista anatómico. Dos años después, en 1930, Falta realiza su aportación al mismo tema y señala como síntomas de hiperfunción tiroidea, frecuentes en la acromegalia, la taquicardia, el temblor, las elevaciones térmicas transitorias, las palpitaciones, etc. La observación clínica número 29 del libro de Falta es particularmente ejemplar. Bram en 1936 aporta varias observaciones de coexistencia de acromegalia e hipertiroidismo. Atkinson realiza un estudio exhaustivo en 1.319 casos comunicados de acromegalia, y evidencia una elevada incidencia de alteraciones de la glándula tiroidea, que nosotros resumiremos diciendo que de 141 casos en que se realizó un estudio anatómico del tiroides sólo en 23 se pudo decir que era normal. En el 84% de los casos había por tanto alteraciones tiroideas.

Si ahora estudiásemos el asunto desde el punto de vista del hipopituitarismo podríamos citar a Cushing, que había señalado el metabolismo basal subnormal de los hipo-hipofisarios, dato que Foster y Smith ratificaron objetivando un descenso del 35% subsiguiente a la hipofisectomía.

Graubner demostró después de una revisión de 37 casos de enfermedad de Simmonds que en todos y cada uno de ellos, el tiroides era pequeño, atrofiado y con frecuencia cirrótico.

El paralelismo entre las observaciones clínicas, las verificaciones necrópicas, y los resultados experimentales es absoluto y la significación unívoca.

Merece citarse, desde el punto de vista histológico un documentado y reciente estudio de Kraus, basado en amplia revisión de la literatura y en aportaciones personales. Kraus afirma que el hipotiroidismo determina constantemente una reacción hiperplásica pituitaria. Este hecho se cumple en el hipotiroidismo experimental, en la tireoplásia congénita humana, en el mixema infantil y en las distintas formas clínicas del hipotiroidismo del adulto.

Wegelin realiza investigaciones concordantes a las de Kraus. Brauchli, de Berna, es el autor quizá de más experiencia en cuanto a los estudios hipofisarios en enfermos afectados de bocio endémico, y sus investigaciones ratifican las de los autores anteriormente citados.

Entre nosotros Sánchez Calvo alude a los efectos hipofisarios de la tiroidectomía.

Después de cuanto llevamos dicho podemos concluir que el problema de las relaciones hipofisotiroides atravesó una fase de hallazgos empíricos, una fase de observaciones clínicas y verificaciones necrópicas y una fase de estudios histológicos. De todo ello puede hoy

resumirse considerándolo como legítimamente adquirido lo siguiente.

1º Coexistencia clínica de acromegalia e hipertiroidismo en una proporción de casos altamente significativa.

2º Coexistencia clínica de hipoactividad tiroidea con el hipopituitarismo de la enfermedad de Simmonds (forma mixedematosa de Schermann de la caquexia hipofisaria).

3º Existencia de alteraciones anatómicas en el tiroides de los acromegálicos y los hipopituitáricos.

4º Relaciones histofuncionales entre la pituitaria y el tiroides que fueron descubiertas a fines del siglo pasado.

Es evidente que aún podríamos añadir otros hechos tales como la frecuencia de la alteración tiroidea en el síndrome de Cushing, frecuencia de componente hipotiroideo en el síndrome de Froelich auténtico, coexistencia clínica del adenoma cromofobo y de la hipotiroidia.

En síntesis las dos conclusiones fundamentales serían una clínica y otra fisiopatológica. En efecto desde el punto de vista clínico, se señala de un modo ostensible la confluencia de la patología hipofisaria y la tiroidea y en el aspecto fisiopatológico empezaba a ser legítima la inducción de que la glándula tiroidea estaba regulada funcionalmente por la hipófisis y que el trastorno de esta regulación hipofisaria era inherente a su fisiopatología.

### III.—*Hormona tirotropa*

La consecuencia lógica de todo esto fue el descubrimiento de una hormona hipofisaria tirotropa.

En efecto la fecha crucial en la historia de lo que después había de denominarse hormona tirotropa fue 1929, cuando aparecieron los trabajos de Max Aron, de Estrasburgo, y Leo Loeb. El primero de estos autores denunció una acción específica de la hipófisis sobre la glándula tiroidea, sugiriendo que el control de la actividad tiroidea estaba asegurado por un principio hormonal hipofisario, que llamó Tiroestimulina. Loeb con extractos pituitáricos, determinó también una hipertrofia de la glándula tiroidea y un aspecto histológico superponible al que se presenta en la enfermedad de Basedow. Después de Aron y Loeb multiplicidad de investigadores realizaron nuevas aportaciones, siendo especialmente digna de mención la de Collip, que logró separar de los preparados hipofisarios el factor tirotropo, aislando del factor del crecimiento, del cetogénico y del gonadotrópico. Después de estos trabajos la hormona o factor tirotrópico, tirotrófico o tiroestimulina, ha sido obtenida en estado bastante puro por los siguien-

tes autores: Fevold y colaboradores, Junkmann y Schoeller, Jensen y Tolksdorf, Bosnes y Wite, Fraenkel, Conrat, Ciereszko y White.

El preparado Cieresko y White es tan activo que es suficiente una gamma para determinar una respuesta histológica del tiroides del pollo.

Se han establecido los siguiente métodos de *dosificación biológica de la hormona tirotrópa*.

Método de Collip mide la acción de los extractos sobre el metabolismo basal de la rata hipofisectomizada.

Método de Rowlands y Parkes. Utiliza el aumento de peso del tiroides del cobaya standard (200 grs. de peso) tratado durante seis días (tomando como patrones cubayas tratados con un producto de actividad conocida).

Los métodos de Junkmann y Schoeller, Aron, Laquer son métodos histológicos que se basan en el grado de hiperplasia tiroidea obtenida.

El método de Mac Cullach dosifica el yodo tiroideo.

Apenas es necesario decir que los métodos de dosificación biológica de la hormona o factor tirotrópo son pruebas concluyentes de su existencia, pues no parece probable que se pueda dosificar algo que esté desprovisto de realidad.

Finalmente podemos decir que la hormona tirotrópa ha sufrido ya el bautismo del yodo radioactivo, elemento que por vía técnica, lleva camino de conducirnos a progresos que hace mucho tiempo deberían, por lo menos, estar planteados, en el terreno conceptual.

#### IV.—*Legitimación de la hormona tirotrópa*

Hablamos con propiedad cuando decimos "*hormona tirotrópa*"?

El concepto actual de hormona es el que Koller dio en 1937: "Las hormonas son sustancias orgánicas producidas por el organismo para su propio uso y que cumplen en él una función reguladora específica".

Las hormonas estarían caractereizadas por las siguientes cualidades:

- a) Son activas aun cuando existan en pequeña cuantía.
- b) Son transportadas por vía humoral.
- c) Su actividad no está limitada a la especie que las produce.

Acaso no cumple todos estos requisitos la substancia primero llamada tiroestimulina por Aron y hoy hormona tirotrópa por todos?

¿No es una sustancia orgánica que el organismo produce para su propio uso, y no cumple en él una función reguladora específica, sobre la función tiroidea, según toda evidencia, aun cuando muchos clínicos aún sean escépticos? Acaso no se ha demostrado ser activísima aun a

dosis que se miden en gammas? Es necesario insistir en que se ha demostrado que es transportada por vía humoral y que tiene actividad sobre distintas especies? Precisamente en estos hechos se fundamentan los métodos de determinación.

A las condiciones exigidas por Koller aún podríamos añadir nosotros una más, dado que se trata de un factor hipofisario: que cumpla la ley de Mosinger, la ley del equilibrio que debe existir normalmente entre el estímulo hipofisario y el efecto hormonal periférico obtenido, y que se expresa por el equilibrio recíproco entre la estimulina hipofisaria y la hormona de la glándula periférica estimulada.

Concretamente y refiriéndonos a nuestro caso particular debería existir un equilibrio tireotrópico-tiroxínico.

Sabemos que en virtud de este equilibrio cuando se suprime o declina la actividad de la glándula periférica, se produce la hiperactividad de la estimulación central. El caso prototípico es la prolanuria de la fase 3ª del esquema de Zondek del climaterio, después de la deprimación foliculínica.

Pues bien, las investigaciones de Loeser (1934) Emerson y Cutting (1938) en el perro y de Cope en el conejo, demuestran que después de la tiroidectomía total aparecen grandes cantidades de tiroestimulina en la sangre y orina. A la inversa Bastenie en 1939 demostró que la opoterapia tiroidea hace desaparecer la acción tiroestimulante de la orina de los mixedematosos.

La desaparición de la tiroestimulina con motivo de la administración de tiroides es una de las características fundamentales de la fisiología tirohipofisaria que ha tenido ya fructíferas repercusiones clínicas.

Los trabajos de Hohlweg y Junkmann (1933), de Kuehinsky (1933), de Membrives (1938), demuestran que la hipófisis del animal tratado con preparados tiroides tiene un poder éxcito-secretor del tiroides muy inferior al de la hipófisis del animal normal.

Todos estos hechos demuestran que la ley de equilibrio del Mosinger se cumple entre la hormona de la glándula central y la periférica, es decir, entre hipófisis (hormona tireotrópica) y Tiroides (tiroxina). A todas luces el favor tirotrópico merece ser considerado como una hormona y entrar en el grupo de las estimulinas hipofisarias al lado de las gonadotropinas, hormona carticotropa, etc.

#### V.—*Acciones de la hormona tirotrópica*

Es imprescindible para nuestro objeto recordar las acciones de la hormona tirotrópica dando cuenta de las últimamente descubiertas empleando preparados purificados. Las dividiremos en dos grupos.

a) Acciones de la Hormona tirotrópica expresadas por vía tiroidea.  
b) Acciones evidenciadas experimentalmente en el animal tiroidectomizado.

A) Acciones sobre tiroides y expresadas por vía tiroidea:

- a) Disminuye el contenido en coloide del tiroides.
- b) Reduce el contenido en todo el tiroides.
- c) Produce hipertrofia e hiperplasia del tiroides.
- d) Aumenta la iodemia (y podemos inferir que la tiroxinemia).
- e) Aumenta el Metabolismo Basal.
- f) Aumenta la ioduria.
- g) Provoca la depleción glucogénica del hígado.
- h) Aumenta los cuerpos cetónicos.
- i) Aumenta la excreción de calcio.
- j) Aumenta el rendimiento cardíaco.

Acciones que pueden evidenciarse en el animal tiroidectomizado.

a) Tiene una acción evidente sobre el sistema nervioso y el psiquismo en el sentido de la excitación.

b) Actúa sobre el metabolismo hídrico, provocando retención acuosa (Pulson y Smelzer) lo que ha conducido a Sylla a utilizarla con éxito en la diabetes insípida.

c) Provoca trastornos en el metabolismo de las grasas (Dobyns) deplecionando los depósitos.

d) Interviene en el Metabolismo muscular. Provoca miastenia. Degeneración de tejido muscular cardíaco y de los músculos del esqueleto.

e) Mata el animal de experimentación, cuando ha sido utilizado a dosis tóxicas, con síntomas análogos a los observados en la crisis tirotóxica.

(De modo semejante según informa Mahaux en algún caso desgraciado en que fue empleada en sujetos basédowianos les provocó la muerte en estado de crisis aguda).

f) Hace descender la colesterinemia.

Respecto a las acciones sobre el sistema muscular, después de detenidos estudios Brow y Dobyns resume: es absolutamente posible que exista alguna relación entre la miastenia producida experimentalmente en los animales y la miastenia del bocio exoftálmico. Recuerda que Plummer y Wilder encuentran una correlación positiva entre la pérdida de grasas del cuádriceps y el grado de exoftalmos en el Basedow.

Pensamos nosotros que existe una considerable desproporción entre el avance de la experimentación y la fisiopatología endocrina por



un lado y la clínica por otro. Esto parece particularmente cierto en el terreno que nos ocupa. El avance inmenso que para la endocrinología tiroidea ha sido el descubrimiento de la hormona tirotrópica, ha alcanzado hasta ahora muy escasa repercusión, en cuanto a nuestras concepciones sobre la clínica de los enfermos tiroideos. Apenas si ha servido para hacernos comprender la hiperplasia tiroidea determinada por los tioderivados. También ha aclarado, en el sentir de algunos autores, el problema, desde hace mucho tiempo planteado, del exoftalmos. Pero no todos están conformes en las nuevas concepciones sobre la protopsis. El problema de la crisis tirotóxica ha sido considerado de nuevo por algunos autores a la luz de las nuevas adquisiciones, en este campo son notables las publicaciones de Mahaux. No debe sin embargo considerarse que la cuestión está totalmente resuelta. En todo caso si creemos que todas las incógnitas que la endocrinología tenía, luengo ha planteadas, deben ser revisadas, replanteadas sobre la base de que de ahora en adelante ya no es correcto considerar los problemas del tiroides con criterios de patología de órgano, de patología de una sola glándula. El descubrimiento de la hormona tirotrópica debe tener como consecuencia que consideremos la función tiroidea ligada a la función hipofisaria. Si no hay una fisiología ni una fisiopatología tiroidea aislada, sino que se trata en realidad de fisiología y fisiopatología hipofisiotiroidea, también debemos admitir una conexión semejante para la clínica. No debemos admitir una clínica de las enfermedades del tiroides, sino en cuanto se trata en realidad de una clínica de la sinergia funcional hipofiso-tiroidea.

Y es a la luz de los nuevos conocimientos y orientaciones que debemos volver a pensar sobre una serie de problemas tales como los ya aludidos, exoftalmos, crisis tirotóxicas y además muchos otros tales como la falta de concordancia entre los estados de hipertiroidismo humano y la intoxicación tiroxímica experimental y otros problemas de tan alto interés como el origen fulminante de la enfermedad de Basedow, las hipertiroidizaciones de bocios antes no hiperfuncionales, el oscuro capítulo de los distiroidismos, temas todos ellos que son objeto de nuestra atención.

Desde ahora queremos decir que cuando nos refiramos a hipertiroidia o hipotiroidia aludimos respectivamente a los estados, (con su expresión anatomofuncional típica y bien conocida) de hipo e hiperfunción tiroidea, pero en el sentido estricto de la alusión de la glándula tiroidea. El concepto de hipertiroidismo es mucho más amplio en tanto que abarca todo aquello que desborda más allá de la mera actitud funcional (con su correspondiente estado anatómico) de la glándula.

VI.—*Falta de concordancia entre los estados clínicos de hipertiroidismo y la intoxicación tiroxínica experimental*

Es bien sabido que el estado de hipertiroidismo no es totalmente reproducible de modo experimental. Una cosa es, en efecto, el hipertiroidismo humano y otra distinta, desemejante, la intoxicación tiroxínica del animal de experimentación, sea cual fuese la forma como se obtuvo. De ello podemos inferir que aun cuando la *hipertiroidia* como reconocen la mayoría de los autores, refiriéndose a la hiperfunción tiroidea en sentido estricto ocupa un lugar central e indeclinable en los "estados clínicos de hipertiroidismo", ambos conceptos no son superponibles puesto que cuando logramos simular la hiperfunción tiroidea o sea la *hipertiroidia*, no obtenemos nada que se identifique con el estado de hipertiroidismo.

Hay algo más en el hipertiroidismo que rebasa a la *hipertiroidia* y en este algo más, que hace fracasar las concepciones demasiado simplistas de Moebius y Kocher, el exoftalmos no determinable por la tiroxina y sí por la hormona tirotrópica, ocupa un lugar de preferencia.

De la pléyade de experiencias realizadas con tiroestimulina creemos que puede ya deducirse, y así nos atrevemos a afirmarlo, que el estado determinado con esta hormona en el animal es más parecido al hipertiroidismo clínico que el provocado por la tiroxina. Existen tres hechos fundamentales en la enfermedad de Basedow que ocupan los primeros lugares entre los más característicos: a) una especial imagen histológica de la glándula tiroidea que se corresponde con un estadio bioquímico no menos típico, b) el balance negativo del iodo del organismo basedowiano, c) el exoftalmos. Acaso no es elocuente, y hondamente significativo, que estos tres hechos que la tiroxina es incapaz de producir, sean rasgos esenciales de la acción tirotrópica?

Mientras que cuando damos tiroxina (o inyectamos tejido tiroideo) lo único que provocamos es una intoxicación del animal y el tiroides en lugar de ser estimulado es inhibido, al administrar hormona tirotrópica determinamos una real y auténtica estimulación glandular acercándonos, en nuestro intento de remedar los fenómenos naturales, mucho más a como realmente se producen en el experimento no provocado que es la vida.

No se nos objete con el argumento de la caducidad del efecto obtenido, pues es este otro problema ligado al desencadenamiento de acciones antigénicas determinadas por las impurezas de los preparados de que se dispone, y que nada tiene que ver con el sentido y la esencia de los fenómenos de que aquí tratamos.

## VII.—*Origen fulminante de la enfermedad de Basedow*

Es un hecho de observación frecuente el desencadenamiento agudo de la enfermedad de Basedow a partir de una experiencia emocional intensa. Este hecho ya fue recogido en las primeras descripciones de la enfermedad, pues Parry lo hace constar en su primera observación clínica en 1825, y Basedow en su tercera historia, en 1840. Posteriormente la etiología psíquica del Basedow ha sido admitida por la mayoría de los autores (Bram, Marañón, Bauer, Pende, Falta, Zondek y Bergmann, Crile, Jores, Stern, Stajano, Alajouanine, Risak, Pribam, Rahn, Moskowitz, Conrad, etc.,) si bien se ha profundizado muy poco sobre este problema al que nosotros hemos dedicado nuestra atención colaborando con Gurria en dos trabajos.

La cuestión que sin abuso de lenguaje creemos puede definirse como problema de la psicogénesis del hipertiroidismo no podrá nunca ser explicado a partir de los conceptos de hipo e hipertiroidía.

Si consideramos al tiroides con el criterio estrecho glándula autónoma inmersa en la esfera metabólica del sér no podremos nunca poner en conexión un factor etiológico, en modo alguno específico ni obligatorio, el trauma-psíquico, con el estado de hiperfuncional de la glándula.

Cuando como en un caso que observamos en el Servicio del Profesor Marañón en Madrid en conexión con la noche de bodas se desencadenó, en un hombre, una enfermedad de Basedow fulminante e intensísima apenas si podemos hacer otra cosa, si no superamos las ideas de la patología de órgano, que quedarnos perplejos. Cómo ligamos el factor etiológico emocional, de un valor tan relativo e inespecífico con el desencadenamiento brusco de la hiperactividad glandular? Esta cuestión ha sido también objeto de nuestro estudio sobre la base de una revisión y estudio analítico de las observaciones de enfermos hipertiroides realizadas en el Dispensario.

Lo que ahora nos interesa hacer constar es que hay una inmensa laguna en nuestros conocimientos sobre este problema, laguna que se extiende entre dos lejanos puntos de referencia que es preciso poner en conexión. Entre una etiología, la psíquica desprovista de un valor absoluto y la modificación de la función tiroidea, hay un inmenso vacío. Falta, como tantas veces en medicina auncuando a veces no nos damos cuenta de ello, entre la etiología y la anatomía patológica que ya conocemos, toda la patogenia y toda la fisiopatología que ignoramos.

Desde luego el hecho de que se niegue la inervación secretora al

tiroides (1) no contribuye a aclarar el misterio. Si el estímulo no llega por vía nerviosa por dónde llega?

Hoy sabemos, afortunadamente, que la aludida imagen de hiperactividad funcional tiroidea, que puede ser la respuesta de varias etiologías, y entre ellas a la psíquica a que estamos aludiendo, corresponde exactamente a la imagen típica que provoca la hormona tirotrópica.

Según toda verosimilitud la vivencia emocionante producida por el trauma psíquico ha determinado por vía diencefálica una descarga de hormona tirotrópica hipofisaria. Segal Binswanger y Strouse han medido el M. B. después de sugerir emociones (la vivencia de una intervención quirúrgica inminente) mostrando una elevación metabólica (más acentuada en los sujetos que ya eran hipertiroideos) Witerhorn, Lundholm, Gardner han evidenciado una elevación del M. B. (22% en un promedio) en sujetos a los que se les inducía estando sometidos a sugestión hipnótica una vivencia de ansiedad. Resultados paralelos han sido obtenidos por Ziegler y Levine recordándoles penosas experiencias de guerra a ex-soldados psiconeuróticos.

Realmente todos estos casos, que corresponden a ello es obvio a una auténtica experimentación humana reproducen los mismos fenómenos que sin duda se ponen en marcha cuando de modo espontáneo por trauma psíquico surge una *reacción hipertiroidea que transformada en estado da lugar a la constitución de un hipertiroidismo*.

Si todos aquellos que tenemos experiencia de enfermos hipertiroideos conocemos numerosos casos de desarrollo de una enfermedad de Basedow completa en pocos días o aún en horas como en el caso aludido del Servicio del Profesor Maraño, ha sido Sunder Plassmann el único autor, que nosotros sepamos, que ha tenido el raro privilegio de ver desarrollarse bajo sus ojos en el plazo de minutos un cuadro basedowiano típico: una mujer en la cual la exploración anterior no había indicado ningún signo de hipertiroidismo estaba en el hospital convalesciente de una neumonía, cuando la paciente del lecho inmediato al suyo se suicidó precipitándose por la ventana. Pocos minutos después, cuando el autor penetró en la sala, la paciente estaba muy excitada, daba cuenta del acontecimiento cubierta de sudor e instantáneamente emocionada; agudamente desarrolló, exoftalmos, taquicardia, temblor y bocio (?). Así se instauró un típico bocio exoftálmico.

---

(1) Nosotros somos sin embargo escépticos respecto de ciertos trabajos modernos que pretenden que la regulación tiroidea es exclusivamente humoral (hormona tirotrópica, tiroxina y yodo circulante, otras hormonas, etc.) creemos que también es muy verosímil la regulación nerviosa.

El doctor Valls Rovira nos contó que pudo objetivar una acusada elevación metabólica en un sujeto inmediatamente después de presenciar éste una desgracia en la que perdió la vida un compañero suyo. Todos estos hechos pueden ser bien comprendidos si nos apoyamos en nuestros conocimientos fisiológicos y fisiopatológicos, que el clínico tantas veces olvida o desprecia cuando está ante el enfermo. En los trastornos del ciclo estral determinados por vivencias, se imputa, en ciertos casos, la responsabilidad a descargas de hormona gonadotrópicas. El fenómeno en su esencia sería semejante, sin duda porque las relaciones hipo-gonadales e hipofiso-tiroideas están cortadas por el mismo patrón biológico.

El electroshock y antes de su empleo la excitación eléctrica del cortex cerebral se han mostrado capaces de aumentar en el líquido céfalo-raquídeo el nivel de hormonas hipofisarias.

Cahane y Tatiana Cahane realizan en 1938 investigaciones que les llevaron a hablar de reflejos córtico-diencefalo-hipofiso-tiroideos. Estos autores han observado cambios en el tamaño del tiroides determinados en el animal de experimentación por el cambio de la temperatura. El frío determinaría descenso y el calor aumento del tamaño de la glándula.

La orina de los conejos sometidos al frío tenía el poder de estimular el desarrollo del tiroides del cobaya (*es decir tenía una acción tirotrópica*). Consideran que el calor y el frío actuarían a través del cortex cerebral sobre los centros infundibulares y éstos a su vez influirían sobre la hipófisis que gobernaría el Tiroides. Por todo ello hablan de reflejos córtico-diencefalo-hipofisitorioideos. Estos trabajos no son únicos, y aun sin ellos la existencia de una sinergia funcional hipo-fiso-tiroidea, parecería indudable.

Si recordamos los reflejos opto-sexuales y optopigmentarios y el mecanismo neuro-hipofiso-ovárico de la ovulación de la coneja comprenderemos que nada tienen de excepcional los hechos a que hemos aludido.

La conexión córtico-diencefalo-hipofiso-tiroidea llena el vacío que existía entre el factor etiológico psicógeno y digámoslo una vez más la hipertiroidia.

#### VIII.—*Hipertiroidizaciones de bocios antes no hiperfuncionales*

Este problema tiene un aspecto metabólico que no nos corresponde ahora exponer. Todos aquellos que hayan visto evolucionar enfermos tiroideos han podido observar el fenómeno del cambio de signo en la

actividad de la glándula. No es ninguna rareza que en un momento dado un bocio hasta entonces hipofuncional se hipertiroidice, se basedowifique como suele decirse, y lo que hasta entonces fue un problema de estética exclusivamente (que a veces incluso se atenúa por la reducción del bocio) se transforma en un problema de disarmonía funcional. Estamos, en los casos de bocios basedowificados, ante un Basedow que ha evolucionado de modo inverso al habitual, más adelante volveremos sobre este concepto.

La hipertiroidización de bocios antes no hiperfuncionales ha sido observada con relativa frecuencia con el empleo del yodo en la profilaxis del Bocio en las zonas bociógenas.

Nosotros podemos decir que aproximadamente el 7% de todas nuestras observaciones de hipertiroidismo correspondían a tales casos. Este 7% es probablemente inferior a la realidad, si se tiene en cuenta que no todos los enfermos se observan bien a sí mismos y que ante éstos la anamnesis más entusiasta puede fallar. Además sólo cuando el cambio de tono funcional de la glándula se hizo evidente de modo rápido, como en el Basedow de desencadenamiento agudo, admitimos sin reservas el concepto de hipertiroidización. Pues bien, y esto es lo que nos interesa ahora, como explicaremos desde un punto de vista etiopatogénico y fisiopatológico el fenómeno que estamos estudiando.

En primer lugar es necesario examinar el antecedente etiológico de tales hipertiroidizaciones. Nosotros hemos encontrado las siguientes: la infección, el cambio de ambiente geográfico, el trauma psíquico, o la situación traumatizante, el foco séptico, la intervención quirúrgica. Casi no es necesario decir que estos factores etiológicos estaban con mucha frecuencia imbrincados.

Podríamos esquematizar así un caso que resultaría prototípico: mujer joven procedente de zona bociógena donde ha estado sometida a déficit iódico, es portadora de un bocio que se inició en su pubertad. Al vivir en ambiente marítimo el trastorno metabólico, la carencia iódica, se corrige y más tarde por la incidencia de cualquiera de los factores etiológicos que hemos señalado, por vivencias depresivas, por infección u otra contingencia de su vida de las que tienen carácter "hipertiroidizante" se basedowifica.

De todas las explicaciones que se intenten para hacer comprensibles estos hechos, la mejor, sino la única buena, es atribuir tales cambios de la actividad funcional y paralelamente de la estructura tiroidea al agente que sabemos que es capaz de producirlos, por así decirlo específicamente: a la hormona tirotrópica. Las circunstancias en

que se producen tales hipertiroidizaciones son aquellas en las que existe evidencia o al menos máxima verosimilitud de que se produce una descarga de hormona tirotrópica.

La hormona tirotrópica es además capaz de transformar, como ya hemos dicho en típicamente basedowiana la estructura de la glándula empezando por barrer hacia el medio hemático el coloide tiroideo. Cuando, y esto puede no ser muy frecuente, pero tampoco no es raro, el intento de basedowificación se produce en un momento en que por así decirlo es metabólicamente imposible la producción de un estado de hipertiroidismo o más concretamente, de hipertiroidia, (por falta de iodo) entonces lo que se determina, volveremos más adelante sobre este punto, es un síndrome disociado. Un bocio que por déficit iódico no ha podido ser transformado en hiperfuncional, que no produce y no libera exceso de hormona tiroidea que cursa con un metabolismo basal normal o descendido coexistente con exoftalmos, temblor y otros signos que solemos ver en un auténtico Basedow.

#### IX.—Distiroidismo

*Distiroidismo.*—El concepto de distiroidismo ha sido entendido en el sentido de secreción tiroidea “viciada”, es decir anómala en cuanto a su composición química, y como tal fue preconizado por Gautier de Chabrol y luego por Klose, de Quervain, Pende, Plummer, Janey, Gerini, etc. Ha sido utilizado para explicar los llamados “Síndromes disociados”, en los que existen coetáneamente manifestaciones atribuidas a la hipo y a la hiperactividad de la glándula tiroidea. Estos estados fueron reconocidos por los autores citados, y entre otros muchos también por Lucien Parisot y Richard que afirmaban que en el 30% de los casos de Bocio exoftálmico había asociación de Basedow y Mixedema. Straus y Binswanger en 1927 aportaron 32 observaciones en este sentido. Que estos conceptos no pertenecen al pasado y el problema sigue planteado, lo demuestra que Maraón en una conferencia pronunciada en el I. N. M. el 16 de enero de 1947 insistió sobre la asociación Basedow con exoftalmos y trofoedema de las piernas que según él serían manifestaciones mixedematosas. También el concepto de disociación es admitido por Loewenberg en su tratado de 1941. Y por Sinton Simonnet y Brohua en el suyo de 1942. Estos autores se refieren especialmente a la disociación de síntomas provocados por la intervención quirúrgica.

Pores niega la hipótesis del distiroidismo pero a la vez reconoce que no todos los síntomas del Basedow pueden explicarse por el hiper-

tiroidismo (1), y no colma el vacío que se constituye entre estas dos manifestaciones por lo demás muy justas.

Otros autores, Hoffman y Hamblen (1944-1945) en sus respectivos tratados no se refieren al problema. Langerson (1944) más que abordar el problema, parece negar su existencia, al afirmar que las observaciones invocadas en apoyo a la asociación Basedow-mixedeme merecen ser revisadas 'como la de Babinski dice, en la que existía Basedow y lipodistrofia y no Basedow y mixedema', posición que es la peor de todas, dado que en lugar de intentar resolver el problema lo niega y salvo posibles excepciones los hechos han sido observados y son indudables.

Harx reconoce que en el esquema de Kocher no todos los síntomas son opuestos, sino que algunos dependen de *procesos de regulación enteramente distintos*. Menciona que el *exoftalmos puede desarrollarse impetuosamente "a pesar" de un cambio repentino del Basedow en mixedema*. Realmente cualquier autor con inquietudes fisiopatológicas ha tenido que entrar en conflicto con la idea simplista de Moebius y todo clínico observador ha tenido también que rechazar el esquematismo de Kocher.

Así han surgido los conceptos e ideas a que hemos aludido y que merecen una total revisión. Esta revisión debe extenderse a ciertas figuras clínicas que se han ido constituyendo tales como el "hipertiroidismo sin síntomas habituales de Dautrebande", "la inestabilidad tiroidea de Levy Rotschild", el "Síndrome parabasedowiano", de Labbe, "el Basedowioide de Stern", el "tiroidismo en potencia" de Escudero; el "Hipertiroidismo sin hipermetabolismo"; la "neurosis basedowioide" de Maraón, etc.

Creemos que todos estos cuadros tienen una realidad clínica evidente, pero merecen una revisión y una unificación desde el punto de vista fisiopatológico. Es necesario hacer una crítica de los conceptos que han pretendido explicarlos y replantear el problema a la luz de nuestros conocimientos actuales.

El concepto de secreción tiroidea viciada se puede impugnar sobre la base de que los síntomas que aparecen en los síndromes disociados

---

(1) Esta afirmación de que "no pueden explicar por el hipertiroidismo" la entendemos nosotros, considerando que ese, es su sentido, en el concepto de que la hipertiroidia, en el sentido estricto de exceso de actividad tiroidea no los puede aclarar. Es por consideraciones de este tipo que afirmamos que en los estados clínicos de hipertiroidismo hay muchas manifestaciones cuyo origen hay que buscar en otra cosa que en la hipertiroidia, es decir, en la mera hiperactividad de la glándula tiroides.



no son síntomas ni nuevos ni diferentes de los considerados como dependientes del exceso de función tiroidea: son los mismos, es decir, que *la secreción tiroidea viciada tendría el raro e inadmisibles privilegio de comportarse sobre ciertos sistemas orgánicos como hipertiroidizante y sobre otros como hipotiroidizante*. El segundo argumento que nosotros opondríamos al concepto de la distiroidia, que pretende explicar los síndromes tiroideos disociados es el siguiente: *el prototipo de los síndromes tiroideos disociados es el subsiguiente a la tiroidectomía y tiene lugar por lo tanto en casos (podríamos hablar de experimentación clínica) que no hay tiroides, es decir, después de la extirpación de la glándula. En estos casos es realmente difícil atribuir los hechos a la secreción viciada de una glándula que ha sido excluida de la economía*.

¿En qué condiciones se presentan los síndromes disociados? Estos estados han sido estudiados por muchos autores pero quizá por Bram mejor que por ninguno. En síntesis los distiroidismos siguen las circunstancias de su presentación, podrían agruparse de la siguiente forma:

- a) En Basedowianos no tratados.
- b) En Basedowianos con tiroides agotado.
- c) Después de la exclusión funcional del tiroides. (Radioterapia intensa, cirugía).
- d) Recidivas post-operatorias de los enfermos de Basedow.

A) *Disociaciones en pacientes aún no tratados*.—Dado que este cuadro con frecuencia ulteriormente se completa, más que disociaciones hay retraso en la aparición de parte de la sintomatología. Los síndromes más tardíos son los metabólicos; al principio predomina el exoftalmo, las manifestaciones funcionales y las psíquicas. Sólo más tarde aparece el Bocio y el M. B. aumentado. En síntesis al iniciarse el trastorno falta la hipertiroidía.

B) *Disociación determinada por el agotamiento funcional del tiroides*. Sería opuesto al anterior, en cuanto a la secuencia cronológica, pero idéntico, en sus manifestaciones clínicas, una vez constituido. Agotamiento de tiroides quiere decir desde un punto de vista funcional, y metabólico, balance negativo del iodo, llevado al extremo. Así nos explicamos que en un momento dado el M. B. descienda, se sitúe entre 0 y -30% mientras que el exoftalmo, la hipermotividad y el insomnio persisten o se acentúan. En resumen en un momento dado la hipertiroidía en el sentido estricto que nosotros le damos, desaparece. El hallazgo anatómico en estos casos es un tiroides atrófico.

C) Los síndromes disociados subsiguientes a la exclusión del

tiroides tendrían la misma esencia fisiopatológica que los anteriores, pues tiene un valor semejante para el organismo que el tiroides esté agotado o excluido, pero la intensidad del trastorno que se produce puede en estos casos ser tan grande que peligre la vida del enfermo. Como en los casos anteriores la disociación está determinada desde el punto de vista clínico por la no participación en el cuadro basedowiano de la hipertiroidia, más concretamente del hipermetabolismo.

D) Finalmente, cuando, tiempo después de una Tiroidectomía recidiva el síndrome (si aquella fue amplia), puede ocurrir que se presente con un M. B. normal o que aparezca de modo modificado, consistente en coincidencia con hipotiroidismos o mixedema. La recidiva es pues disociada, es incompleta, sin hipertiroidia.

Todos estos fenómenos son banales y han sido observados ya que no interpretados por la casi totalidad de autores. Es imprescindible recordarlos.

Bram ha observado muy bien estos hechos pero en cuanto a un intento de explicación de los mismos se limita casi exclusivamente a las disociaciones determinadas quirúrgicamente y las interpreta con una opinión que no merece el nombre de teoría. *La del residuo persistente de la enfermedad de Graves.*

*¿Cómo puede aplicarse el concepto del residuo para explicar los casos de hipertiroidismo que ya nacen disociados? ¿O un grupo de síntomas que se intensifican después de emplear medidas terapéuticas que se han demostrado capaces de curar la enfermedad?* El carácter variable e inestable de estos síntomas no nos permite considerarlos como dependientes de una causa cuyo origen pertenece ya a la historia patológica del sér, es decir, no podemos considerarlos como "secuelas", sino como algo que obedece a una causa actual, y según toda verosimilitud de carácter funcional.

Bram va aún más allá y admite que los síntomas de la enfermedad de Basedow pueden existir en ausencia de hiperfunción Tiroidea y que tal hiperfunción no es obligada para el diagnóstico de la enfermedad.

Si unimos los conceptos a) no es necesario la hiperfunción Tiroidea para diagnosticar la enfermedad de Graves-Basedow y b) en los síndromes disociados lo que existe es un residuo de enfermedad Graves Basedow, el problema puede reducirse al absurdo. Hemos perdido toda base para comprender qué es la enfermedad de Basedow. Nos encontramos en pleno misterio.

Pero como en seguida veremos, superado el absurdo, es posible dar un gran paso hacia adelante, pues aunque Bram carecía entonces

de elementos que le permitieran interpretar correctamente los hechos, los observó como un gran clínico y ello nos permite hoy referirnos a sus observaciones para replantear el problema.

Si admitimos las premisas de Bran, podemos decir lo siguiente:

1º Como objeción a aquella en que sugiere un residuo de enfermedad. Si en los síndromes disociados hay un residuo de enfermedad por qué tal disociación de síntomas? Serían de esperar estados de hipertiroidismo, mínimo, pero no estados de disociación. 2º En el caso de la otra premisa, es decir admitida la enfermedad de Basedow sin hipertiroidismo; entonces de dónde sale el residuo, de qué deriva?

No podemos hablar de residuo de algo desconocido, de algo cuya existencia nunca fue demostrada. Si rectificamos la idea del residuo y decimos: no se trata de residuo de enfermedad, los síndromes disociados constituyen la expresión evidente y cierta de la existencia real de algo que ha pasado desapercibido. Pero de algo que es distinto que no es la hiperfunción tiroidea, que no es (y esto nos hará comprender la necesidad de este concepto sobre el que tanto insistimos) la hipertiroidia porque cuando lo apreciamos mejor es precisamente cuando hemos delimitado ésta.

Bram, experiencia y autoridad máxima en hipertiroidismo, fue conducido a una tremenda paradoja porque hizo entrar en colisión, aun cuando él no lo apreciara así, los hechos que observaba, con las ideas que profesaba empeñándose en lograr un armisticio que estaba desprovisto de lógica. Pero como fue un óptimo observador hasta ahora hacer entrar en la explicación de los hechos que él supo ver, un nuevo elemento para que la paradoja se deshaga y todo sea comprensible. Esta es la razón de que nos hayamos detenido en este punto que es fundamental como pronto veremos.

Es preciso antes afirmar que lo que no se puede destruir es el concepto de Hipertiroidia como factor central de toda forma de Hipertiroidismo. 1º Debemos partir de estos dos hechos básicos si queremos comprender bien lo bien observado.

No hay enfermedad de Basedow sin hiperfunción tiroidea. Esto es axiomático.

Segundo: la enfermedad de Basedow no puede ser reducida a la pura y simple hipertiroidia. Esto también parece evidente. Si esto es cierto, ello quiere decir que *en el Basedow existe algo más que la hiperfunción tiroidea* y que es necesario investigar qué es ello.

La investigación del factor no hipertiroidico en la enfermedad de Basedow podía realizarse: a) abstrayendo de la sintomatología clínica

del proceso los síntomas que sabemos no son dependientes de la hiperfunción Tiroidea. b) Excluyendo funcionalmente el Tiroides (1) c). Valorando todo elemento que desde un punto de vista experimental o clínico sea capaz de reproducir las manifestaciones no tiroideas, no hipertiroidicas del Basedow. d) Introduciendo en clínica un concepto fisiológico, que en ella ha de tener su dimensión fisiopatológica: la idea fundamental y sencilla de que el Tiroides no es una glándula autónoma, sino una glándula infraordinada a la hipófisis, y pensar por tanto, que no hay, como hemos pretendido hasta ahora, y se sigue pretendiendo en los tratados más recientes, una patología tiroidea aislada, cantonal sino lo que existe es una patología hipofiso-tiroidea. Y es la patología hipofisiotiroidea la que ha de explicarnos aquello que la abstracción de una patología Tiroidea no puede. Estos cuatro métodos coinciden; pero la clave está en el último. La historia, la clínica, la fisiología, la fisiopatología, la experimentación y la terapéutica demuestran que en todos los aspectos de lo vital la Hipófisis y el Tiroides son inseparables. (Acaso no están unidos por la ley del equilibrio endocrino de Mosinger?). El Basedow es una enfermedad diencéfalo-hipofiso-tiroidea. *Si queremos comprender los estados de disociación de síntomas ya no necesitamos recurrir a la idea del distiroidismo ni del residuo de enfermedad, basta pensar que del mismo modo que existe una patología hipófiso-tiroidea concordante cuando el tono funcional de las dos glándulas tiene el mismo signo, se produce una patología hipófiso-tiroidea discordante, cuando no es así.* Por ello en nuestro concepto los síndromes disociados pueden y deben, explicarse por esta sencilla idea que corresponde a una realidad demostrada. Basta que el tiroides se retrase en responder al estímulo hipofisario, que se agote funcionalmente, para que un síndrome basedowiano (hasta entonces patología concordante) se disocie y se haga incompleto (patología discordante). El estudio de estos estados equivale a la práctica del primer método que recomendamos. Y cuando excluimos el Tiroides realizamos el segundo. La Tiroidectomía (a menos que el sujeto haya sido preparado bajo normas que nacen precisamente de los conceptos que estamos exponiendo, dado que son las concepciones patogénicas las que informan las actuaciones médicas mejor orientadas, suprime los síntomas dependientes de la hiperti-

---

(1) La exclusión funcional del tiroides podemos realizarla a) en el terreno de las investigaciones experimentales; b) en el estudio de los enfermos tiroidectomizados; c) abstrayendo desde el punto de vista conceptual las manifestaciones puramente hipertiroidicas en los cuadros clínicos hipertiroides.

roidia, pero puede incidir sobre el equilibrio de Mosinger y al quitar o minusvalorizar el freno hipofisario, provocar un síndrome disociado, cuya expresión máxima sería "la tormenta", mal llamada, "Tirotóxica".

Cuando surgen o se intensifican síntomas después de una tiroi-dectomía, que no son de patogenia tiroidea, o cuando, tiempo después recidiva un síndrome de modo disociado incompleto, en el que faltan el exceso de consumo de oxígeno, los síntomas metabólicos y con ellos el adelgazamiento, entonces, sólo por abuso de lenguaje hablaremos de patología tiroidea, y en lugar de darle una designación negativa como Basedow sin tiroides, Tiroidless Grave's disease de Bram, sería más correcto hablar de hiperpituitarismos tireotrópicos con falta de respuesta tiroidea.

Porque, (y con ello llegamos al tercer método de estudio que proponíamos) los síntomas propios de estos estados no son el residuo de lo inexistente o desconocido como en la paradoja de Bram, sino que son *los que la hormona tirotrópa puede provocar*. Esta explicación, plenamente ratificada hoy día, no es acaso mejor que las que han sido ofrecidas hasta ahora? No supera el concepto de distiroidismo que no tiene ningún dato objetivo a su favor? *Creemos que es correcto hacer la siguiente afirmación: es a la luz de la fisiología normal y patológica de las relaciones hipofiso-tiroideas que pueden explicarse sin necesidad de recurrir a conceptos artificiosos o desprovistos de enjundia biológica, todos los trastornos para los que se recurrió a ideas insostenibles que ya deberían haber sido superadas.*

*Si hay una sinergia funcional hipofiso-tiroidea de modo semejante a como hay una sinergia funcional hipofiso-gonadal e hipofiso-cortical, y la fisiología endocrina prueba que sí, por qué hemos de admitir el raro privilegio de no tener patología? Por qué tan gran desproporción entre nuestros conocimientos fisiológicos y fisiopatológicos y la falta de resonancia clínica que han obtenido?*

A la luz de estas ideas, las pretendidas disociaciones de síntomas espontáneos en pacientes que se califican de Basedowianos, no constituyen otra cosa que un retraso o una falta de respuesta del tiroides en responder a la estimulación hipofisaria. En el primer caso se trata de retraso, durante una primera fase predomina el exoftalmos, el nerviosismo y una serie de manifestaciones funcionales que hoy sabemos puede determinar la hormona tirotrópa. Más tarde el cuadro se completa; aparecen los síntomas metabólicos que faltaron a su inicio y estamos ante un Basedow plenamente desarrollado. La fase primera no es otra cosa que la fase bien observada por Vilaclara y definida

por él como "*fase sin Bocio del Basedow*". El hecho que subraya Vilacera es el que mejor la define pues señala el aludido retraso tiroideo en incorporarse a la sintomatología. Sobre el dato de la duración mayor o menor de esta fase podremos hacer muchas figuras clínicas pero lo que no podemos hacer es nosología ni inventar patogenia. Queremos decir, para concretar, que el Basedowioide de Stern, el síndrome parabasedowiano de Labbe, el hipertiroidismo sin síntomas habituales de Dautrebande, la neurosis Basedowioide de Maraón, etc., no son, a nuestro juicio, otra cosa que estados en que el "retraso" tiroideo es permanente, o sea que en estos cuadros el Tiroides no se ha incorporado a la sintomatología pero existe el componente diencefalo-hipófiso-tirotrópico del trastorno. Mientras no se constituye la hipertiroidia no son auténticas enfermedades de Basedow.

Otras veces, desde el punto de vista cronológico el fenómeno se desarrolló de modo inverso. Un tiroides que hasta un momento dado ha estado en patología concordante con la hipófisis se disocia, frecuentemente por la acentuación del trastorno metabólico que es el balance negativo del iodo, en el que vive el Basedowiano. Es el caso que Bram estudia bajo el epígrafe 'enfermos con tiroides agotados'. Entonces desaparecen de la escena patológica los síntomas de hipertiroidia pero persisten y aún se acentúan los síntomas no metabólicos. La exclusión del tiroides ha dado lugar a un desequilibrio dentro del equilibrio patológico. Sobre el equilibrio de Mosinger ha incidido el agotamiento iódico ello ha conducido a un estado de hipotiroxinemia y la disminución de la impregnación tiroxínica actúa provocando la hiperfunción hipofisaria tirotrópica. La esencia del fenómeno es la misma que cuando en la fase 3 del esquema de Zondek del climaterio o después de castración se provoca por desimpregnación foliculínica una reacción pituitárica hipergonadotrópica. Esta interpretación se confirma por el hecho de que las disociaciones por agotamiento tiroideo eran mucho más frecuentes antes de la introducción del iodo (factor esencial en la tiroxina) en la terapéutica.

#### X.—*Nueva clasificación de los estados de hipertiroidismo*

Sobre la base de cuanto llevamos dicho proponemos a la crítica una nueva clasificación de los estados tiroideos de sentido hiperfuncional.

La enfermedad de Basedow sería la resultante del hiperpituitarismo tirotrópico más la hipertiroidia. (En el concepto de hiperpituitarismo tirotrópico incluimos el evidente aun cuando hoy por hoy no bien definido componente diencefálico sin duda determinante de aquél).

Cuando existen los mismos componentes diencefalo-hipofisarios pero coexisten con una función normal del tiroides, con normotiroidia, estamos ante el síndrome de Labbe o la neurosis basedowide de Marañón.

El síndrome de Labbe o Neurosis de Marañón es fronterizo de los síndromes disociados.

En efecto el tercer grupo sería: trastorno diencefálico e hipertiuitarismo tireotrópico *más* hipotiroidia (en lugar de hiper o normotiroidia) que es igual a decir síndrome hipófiso-tiroideo disociado.

Qué lugar ocupa entre todo esto la enfermedad de Plummer? La enfermedad de Plummer es la *pura hipertiroidia*, es la patología hiperfuncional primaria del Tiroides, es la patología de órgano. Es el hipertiroidismo espontáneo sin más. Para la enfermedad de Plummer, el estado de hipertiroidismo e hipertiroidia se confunden con superponibles, cosa que como hemos visto no siempre sucede. Y ello es así porque en el estado de hipertiroidismo que es la enfermedad de Plummer tal como lo hemos definido no hay nada que rebase a la hipertiroidia en el sentido de hiperactividad tiroidea excesiva sin más.

Y los síndromes disociados, se dividen en:

a) Disociación por retraso en la aparición de la sintomatología tiroidea. Disociación temporal o disociación por crinodisrónica.

b) Disociación por agotamiento del efector, es decir del Tiroides, o disociación por balance negativo del yodo.

c) Disociación por efecto medicamentoso del tratamiento, disociación tiroxímico-tirotrópica de los tioderivados, disociación de la radioterápica intensa, disociación del yodo radioactivo.

d) Disociación quirúrgica, o disociación por supresión del efector.

Pensamos que este sencillo esquema que se ajustaría a la recomendación de Kretschmer: reducir la aparente diversidad y complejidad de los hechos de unos cuantos mecanismos biológicos fácilmente comprensibles a la de Bergmann: en el arte y la ciencia de curar lo verdaderamente importante es la consideración del tema en su conjunto, se ajusta perfectamente a la realidad.

A través del componente diencefalo-hipofisario que sabemos existe en el Basedow podemos explicar tanto la primera fase de esta enfermedad como los síndromes disociados y las crisis espontáneas o provocada de los basedowianos. El factor cronológico y el factor grado del trastorno nos explican una aparente diversidad que era ficticia y sobre

la cual se fueron edificando ideas equivocadas o síndromes sin base patogénica, ni fisiopatológica. El trastorno que el basedow precede al bocio y al hipermetabolismo es el mismo que el que surge cuando el tiroides se agota. Es igual que aún no haya empezado su hiperactividad o que ésta cese. Y es el mismo trastorno de las llamadas basedowianos sin bocio, o parahasedowianos, o neurosis basedowoide, y no es otro también en su íntima esencia biológica que el que surge de una manera dramática en la crisis tirotóxica.

No se trata de cuadros clínicos, se trata de eventualidades fisiopatológicas para las que juega un papel de trascendencia el factor cronológico y el factor grado de trastorno.

El "prebasedow", el "Basedow sin bocio" de Vilaclara, el "Basedow con tiroides agotado", el "Basedow climatérico con escaso componente tiroideo" (forma frecuente) las distintas formas de "Basedow sin Tiroides" de Bram, "la crisis tirotóxica", la recibida de forma incompleta (sin bocio, sin adelgazamiento, sin hipermetabolismo) de los tiroidectomizados, todos estos estados que pueden presentar distintas modalidades clínicas, tienen un denominador fisiopatológico común: el gran componente diencefalo-hipofisario y la escasa o nula participación tiroidea.

Todo se aclara. Por el otro extremo como hipertiroidia pura, limpia de pecado hipofisario está el Plummer. Pero si se suman inminentemente lo que Maraón describe como neurosis Basedowiana, o cualquier estado de los que acabamos de mencionar y un Plummer y el resultado será el pleomorfismo sintomático de un Basedow completo.

¿Acaso esta concepción no puede aclarar hechos clínicos que antes nos dejaban perplejos? Suponed un bocio coloide sobre el que se instala la hiperfunción diencefalo-hipofisaria. Si aquel bocio no tiene aptitud metabólica para hipertiroidizarse asistireis, y hemos visto muchos casos, a la paradoja de un bocio coloide con exoftalmos y psiquismo de Basedow. El que le mire los ojos diagnosticará un Basedow, el que le palpe el cuello, un bocio por déficit iódico, pero si se hacen las dos cosas como es la regla, se pasará por un momento, "por lo menos un momento" de perplejidad, después casi siempre se optará por valorar unas manifestaciones en detrimento de las otras pero "sin considerar el tema en su conjunto". La enfermedad de Plummer no dará, no suele dar, disgustos en la intervención; es la forma quirúrgica del hipertiroidismo. Cuando se actúa sobre ella no hay el grave riesgo que existe en el Basedow de romper un equilibrio aun cuando éste



sea patológico, como ya señaló Sauerbruch. La hipertiroidia sola es mucho menos peligrosa.

¿Y qué se hace cuando se opera un Basedow y surge una crisis aguda? Si analizamos las medidas terapéuticas que se toman acaso no podemos decir que lo que se intenta es plummerizarlo, y valga el neologismo?

Acaso no son las más eficaces aquellas medidas que pretenden reducir el trastorno basedowiano disociado a la pura hipertiroidia (que es lo que realmente es el Plummer en último término). La administración de tiroidina, iodo y estrógenos no tiene otro sentido.

Queremos excluir el factor diencefalo-hipofisario (tirotrópico) y reducir el problema a la pura hipertiroidia o por lo menos establecer el equilibrio transformado en patología concordante lo que era patología discordante, disociada, porque esta última es mucho más peligrosa para el sér en el mundo que aquella (1).

---

(1) Las mismas consideraciones que nos han inducido a la revisión de los aspectos de la fisiopatología tiroidea tratados en el presente estudio, son aplicables a las llamadas "crisis tirotóxica" y al tan debatido problema del exofatmos. Para sobrecargar este trabajo los dos temas aludidos serán abordados monográficamente en ulteriores estudios que completarán el que ahora ofrecemos a la consideración del lector. Con ello quedará completo nuestro esquema (sujeto a ulterior desarrollo) de revisión de la endocrinología tiroidea.

# El Primer caso de Leontiasis Osea en Colombia

Por el doctor ALFONSO BONILLA NAAR

Jefe de Clínica Quirúrgica por Concurso.

Universidad Nacional. Facultad de Medicina. Servicio de Clínica Quirúrgica del Profesor Agustín Arango Sanín. Hospital de San Juan de Dios de Bogotá.

Presentamos hoy un caso exótico de la patología humana, una enfermedad aún no definida en su etiopatogenia, la *Leontiasis Osea*. Fue descrita por Malpighi en 1697, y recibió tal denominación de Virchow desde 1864. Si juzgamos por la revisión de Pugh (1) en los últimos diez años de la Clínica Mayo, en que sólo se han hallado 10 casos de una entidad parecida llamada "Displasia fibrosa de los huesos", localizada en el cráneo solamente, y que este autor considera como una fase anterior de la Leontiasis, tenemos que concluir que se trata de una entidad muy rara. Además, en lo consultado, incluyendo obras enciclopédicas, es tan escasa la información (sólo en Cecil hay una hoja escrita con criterio definido por Bauer (2) que nos reafirma la importancia de esta comunicación.

Deseosos de conocer las publicaciones hechas en los últimos veinte años (1927-1947) revisamos el Index Medicus de Norteamérica a partir del estudio de Marx (3) sobre la anatomía patológica de la Leontiasis, trabajo citado por Bauer (2) y que consideramos de importancia para definir la enfermedad, ya que anterior a esta época es improbable que existiera un criterio claro sobre la leontiasis, confundiéndola con muchas otras entidades similares, como veremos luego. Encontramos 49 publicaciones, de las cuales 17 especifica el Index con presentación de casos, siendo muchas de ellas relacionadas a osteomielitis, enfermedad de Paget, etc. Es decir, que escasamente podemos aceptar unos 30 casos típicos, si les agregamos varios pacientes de Brails-

ford (4) así como aquellos casos, que por cualquier motivo, no llegan a las oficinas de clasificación del Index Medicus.

Sumariamos los datos sobresalientes de la enfermedad, tomados de Bauer (1) y Brailsford (4) y en seguida presentaremos nuestra observación.

*Denominación.*—Su nombre se debe a la similitud con el aspecto leonino que da el aumento del tejido conectivo del moluscum fibrosum. Lo llamativo de la enfermedad es una hiperostosis de los huesos del cráneo. En casos avanzados, deformaciones faciales se presentan, “pero no con el aspecto sugerido por el nombre” (Bauer). Han habido casos con un grosor de las tablas del cráneo de dos y más pulgadas. Excepcionalmente hay lesión de los huesos largos.

*Etiología.*—Desconocida. No es sostenible ninguna de las causas propuestas. El proceso puede parecerse al de la enfermedad de Paget, sobre todo cuando hay lesión de los huesos largos, por lo cual, algunos consideran a la enfermedad, como una osteítis deformante, localizada. La enfermedad puede iniciarse en la niñez (caso a los 6 años de Brailsford) o en la adolescencia, más frecuente. Las mujeres padecen más la enfermedad.

*Anatomía patológica.*—Varía en la fase inicial y en la final. Al principio desaparece la estructura de los huesos afectados. La capa externa es menos compacta y se aprecian zonas de osteolisis infiltradas de tejido vascular y conectivo que a la larga se vuelve fibroso. Ni la laminación ni los canales de Havers se aprecian en este estado, y pueden existir pequeños quistes. En un período avanzado el hueso pierde su contorno normal y se vuelve muy denso y poroso. La supuración es excepcional y resulta de una infección secundaria. En los cortes se puede parecer a la enfermedad de Paget, o a la osteotitis fibrosa quística, con la diferencia de que la fibrosis es más notoria en la Leontias Osea.

*Síntomas.*—Son el resultado de la compresión ósea en los tejidos vecinos. La cefalalgia puede ser muy intensa, y a veces es la primera en aparecer. La exoftalmia es casi la regla, lo mismo que trastornos oculares y auditivos. Hay asimetría en los ojos (muy separados, uno más elevado o más hundido que el otro). La dilatación venosa en la piel que cubre las zonas enfermas, es frecuente, y no son raros los trastornos nerviosos (insomnio, convulsiones, etc.) La evolución es

larga, 20 a 40 años. La muerte, aunque puede ser súbita, se debe a la caquexia.

*Radiología.*—Se aprecia una notable densidad ósea, pudiendo, al final, aparecer más traslúcido el tejido óseo. Como característico, hay invasión de los senos maxilares.

*Diagnóstico.*—Excepto en el período inicial, el diagnóstico es fácil por lo general. Existen varias enfermedades que pueden prestarse a confusión, y que por su evolución, localización y estudio radiológico, se pueden descartar (Brailsford). Este mismo autor anota que muchos casos se han clasificado como Leontiasis, por un parecido superficial y que de ahí han nacido las presumibles similitudes con la enfermedad de Paget, etc. Es interesante anotar que en la Leontiasis *hay invasión de los senos maxilares (ocluídos en la fase final)* y que excepcionalmente, como se dijo, invade huesos distintos de los de la cara y cráneo.

#### *Diagnóstico diferencial*

a) *Goundou, Anakhre, Gundo, Henpue o Henpuys.* Es una enfermedad de los nativos de la Costa Occidental Francesa, caracterizada por una osteoperinstitis osteolásica de la región nasal y senos, considerada como una secuela del Pian (Bubas). La cara se deforma por levantamientos óseos indoloros, generalmente simétricos, al rededor de la nariz y senos maxilares. Se acompaña de cefalalgia y *descargas purulentas nasales*. Las radiografías muestran espesamientos y *gran densidad ósea con cierta expansión de los senos*.

b) *Enfermedad de Paget.* Brailsford anota que los caracteres radiológicos de ambas entidades, "are entirely different". La enfermedad de Paget es de la edad adulta y *no presenta ninguna predilección por los senos*, los cuales, *aun en casos avanzados, se presentan distendidos y no ocluidos*. El cráneo se ve distendido (aumento de su circunferencia) sin que la cara presente la deformidad tan característica de la Leontiasis, agregado a que la enfermedad *tiende a invadir otros huesos (largos)* eventualidad rarísima en la Leontiasis ósea.

c) *Osteítis fibrosa quística, "polyostotic fibrous dysplasia".* En este punto nos ceñimos a Pugh (1) quien hizo un interesante estudio al respecto.

Con el término osteítis fibrosa se comprendió durante muchos

años una serie de enfermedades heterogéneas, lo cual le quitaba valor a esa designación. Anota Pugh, que el primer paso serio se dio cuando se comprobó el disfuncionamiento de las paratiroides en algunos casos de osteítis fibrosa. El segundo paso, fue la contribución de Albright y asociados, en 1937 (7) quienes describieron un nuevo síndrome, que lleva hoy día el nombre del primer autor, caracterizado por osteítis fibrosa, pigmentación de la piel y trastornos endocrinos. Reconocieron que no tenían participación las paratiroides, denominando las lesiones como, "*osteítis fibrosa diseminata*", para diferenciarlas de las causadas por las paratiroides, a las cuales llamaron, "*Osteítis fibrosa generalisata*". Maraño y de Castro Brzezicki (8) en 1948, dicen que la alteración hipotalámica puede expresarse, clínicamente, por grupos de manifestaciones distintas dentro del cuadro general: osteopatía, discromía, disgenitalismo, siendo la combinación más constante la clásica de Albright, osteoporosis, pigmentación, pubertad precoz; pueden presentarse también, osteoporosis, vitiligo é infantilismo. Los autores conceptúan, por el momento, que se pueden abarcar todos estos casos bajo el diagnóstico de síndromes *osteo-génito-cutáneo-congénitos*.

En 1938, Lichtestein (9) describió la "*Displasia fibrosa polios-tótica*", semejante al síndrome de Albright, pero sin las manifestaciones cutáneas y endocrinas, encontrando casos en que sólo un hueso estaba afectado. A esta modalidad la llama, "*Displasia fibrosa ósea*", y cuando son varios los huesos enfermos, le agregan la palabra "*polios-tótic*". Lichtestein y Jaffé consideran que esta entidad tiene su origen en la infancia. La tasa de fosforemia es normal, lo mismo que la calcemia que puede estar ligeramente aumentada. Las fosfatasas alcalinas se aumentan en forma moderada o exagerada, y no existen fenómenos de hiperparatiroidismo. La biopsia de la medula da un tejido fibroso, blanco-grisoso, que contiene trabéculas de hueso inmaduro. La corteza ósea es delgada, y hay que aclarar, que la transparencia ósea puede simular el aspecto quístico, pero no hay tal.

*Hiperparatiroidismo.*—Las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas, apreciándose áreas "quísticas" en los huesos de la cara y cráneo: "pero, los caracteres radiológicos de los otros huesos fácilmente aclararán el diagnóstico, aun en caso de dudas en las lesiones del cráneo" (Brailsford).

*Osteítis sífilítica del cráneo.*—Se aprecia un marcado engrosamiento de la base del cráneo y de los huesos faciales, *con obliteración*

de los senos, y podría confundirse con la Leontiasis ósea. La clínica y la serología, aclararán el diagnóstico. Al respecto Knaggs (5) citado por Brailsford, ha estudiado in extenso este tipo de lesión sifilítica, y la divide en dos grupos importantes: "*Creeping*" periostitis de los huesos de la cara y cráneo, y "*Osteitis difusa*", con cambios generales, circunscritos y locales.

*Hemiatrofia craneana con hipertrofia compensadora homolateral del cráneo y senos, con disminución del volumen craneano.*—El doctor



A. T. Ross (6) describió un caso de esta rara enfermedad que debemos tener en cuenta para evitar errores diagnósticos.

*Tratamiento.*—Médico, ninguno. La cirugía se utiliza para disminuir.

#### *Historia Clínica*

Nobre: J. V. Edad: 50 años. Natural: La Mesa (Cundinamarca). Soltero. Agricultor. Entró al hospital el 3 de noviembre de 1947. Cama número 6.

*Antecedentes familiares.*—Sin importancia. Ningún pariente ha tenido enfermedad semejante a la suya.

*Antecedentes personales.*—Viruelas, blenorragia (sin complicación) y disentería, posiblemente amibiana.

*Enfermedad actual.*—El paciente vino a consulta por una fimosis molesta y fenómenos de disuria, y se aprovechó para un detenido estu-

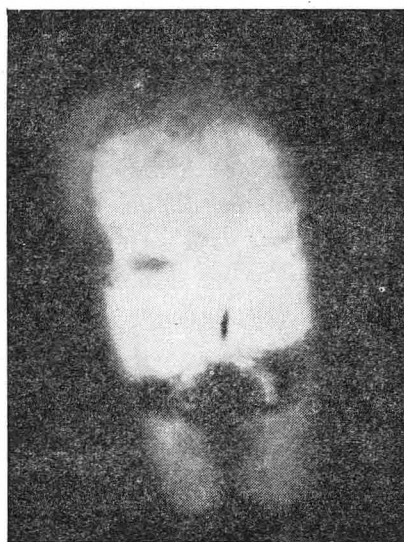
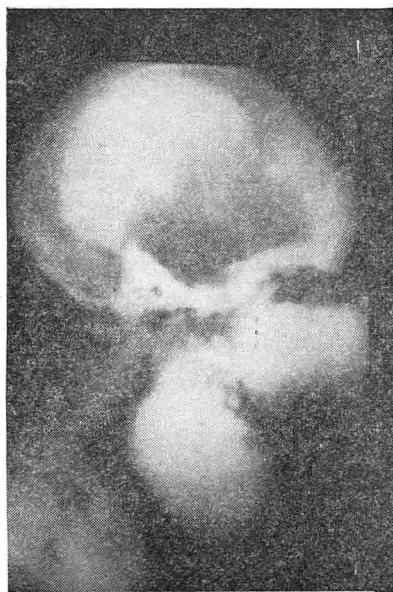


dio de su extraña dolencia, la cual dice, le comenzó hace 25 años, más o menos. Notó, casi simultáneamente, un crecimiento paulatino de los pómulos; luego, se le fue engrosando el maxilar inferior y en seguida notó deforme la cabeza en la zona del parietal izquierdo. El crecimiento de los huesos ha sido muy lento hasta llegar a perder la visión del ojo derecho por invasión ósea de la órbita. Respira con dificultad, desde hace algunos años, por compresión de las tumefacciones maxilares sobre las partes blandas y osteo-cartilaginosas de la nariz. La piel que cubre los tumores maxilares superiores presenta una abundante circulación venosa colateral, y en algunas partes es brillante y

tensa. Este paciente, que nunca ha experimentado dolores, manifiesta un estado eufórico permanente muy llamativo, si consideramos el aspecto repugnante de su facies. A la palpación no se despierta dolor y la mano tiene la sensación de algo pétreo (Figs. 1, 2, 3 y 4).

#### *Exámenes de laboratorio*

*Radiología.*—"En las placas radiográficas de la cara tomadas en distintos sentidos se ve la sombra muy densa y muy grande de tumores en cada uno de los maxilares superiores, deformando completamente la región, y en el lado derecho invadiendo la órbita. En cada una de las ramas del maxilar inferior existe también un gran tumor que las



invade produciendo un gran espesor del hueso, con ensanchamiento de  $6\frac{1}{2}$  cms. y deformando completamente esta región.

"Sobre la región parietal izquierda encontramos también un gran tumor denso que va desde la cima del cráneo hasta la región de la fosa temporal. Es de anotar que los huesos afectados por los tumores no han hecho explosión, y sus contornos están bien limitados.

"Por los datos radiológicos anotados podemos decir que la monstruosidad producida por los tumores de la cara y del cráneo no es de origen maligno". Fdo. doctor Paulo E. Falla (Radiólogo del Hospital de San Juan de Dios). Noviembre 5 de 1947. (Número 48.478).



*Estudio estereoscópico.*—"En las placas estereoscópicas del cráneo no se percibe, hasta el momento, signo alguno de tumor endocraneano; la silla turca tiene aspecto normal y tampoco se notan huellas de aumento de tensión". Fdo. P. E. Falla. (Febrero 2 de 1948. (Número 49.148)).

*Examen histológico.*—"Las preparaciones muestran tejido óseo y tejido cartilaginoso, en el que, fuera de la presencia de zonas de hemorragia, no hay cambios histológicos de importancia". Fdo. doctor Alfonso Méndez Lemaitre. Jefe de Laboratorio. Instituto Nacional de Radium. (Número 20.839. Enero 13 de 1948).

Azoemia, 0.22 gms. ‰. Glucemia, 0.73 gms. ‰. (Tiempo de coagulación (Howell); 8 mins. Huevos de *Ancylostomidae*, X. *Hemograma*: Hematíes, 4.020.000; Leucocitos, 8.800; Polimorfonucleares, 83%; Linfocitos pequeños, 17%. Calcemia, 9 miligramos‰; Cloruremia, 5 gms. ‰. (plasmática). Fosforemia, 5,20 miligramos ‰; *Protidemia*: total, 8,48 gms. ‰, serinas, 3,86 y globulinas, 4,62 gms. ‰. *Sedimentación*: A la media hora, 100 m. m., a la hora 116 m. m. y a las dos horas, 123 m. m. (padecía una cistitis, fimosis y estrechez uretral). *Examen de orina*: Albúmina, muy ligeras huellas. Glucosa, no hay. Píocitos, bacterias y células de descamación, X. Metabolismo básico, + 1.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

(1) Pugh, David E.—Fibrous Displasia of the skull: a probable explanation for Leontiasis Ossea. *Radiology*, 44 (6): 548-555, June, 1945.

(2) Bauer, Walter.—Leontiasis Ossea. *Textbook of Medicine (Cecil's)* 7 th. ed. page, 1.461-1.462. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, 1947.

(3) Marx, H.—Zur pathologischen anatomia der Leont. Ossea (Citado por Bauer) *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 77: 501-524, abril, 1927.

(4) Brailsford, James F.—*The Radiology of Bones and Joints*. Third ed. pages, 207, 269, Churchill Ltd., London, 1944.

(5) Knaggs, R. Lawford.—*Brit. Jour. Surg.* 12, 524, 1924 (Citado por Brailsford).

(6) Rose, A. T.—*Amer. J. Roent.*, 332, March, 1941, (Cita de Brailsford).

(7) Albright, Fuller, Butler, A. M., Hampton, A. O., and Smith, Patricia. Syndrome characterized by Osteitis Fibrosa Disseminata, Areas of Pigmentation and Endocrine Dysfunction, with precocious puberty in Females: reporte of five cases. *New England J. Med.*, 216; 727-746., April 29, 1937 (Cita de Pugh).

(8) Marañón, G. y De Castro. Brzezicki, P.—*Boletín del Instituto de Patología Médica*, Madrid, España, 3 (2): 21, febrero de 1948 (Sumario de la *Rev. Squibb*).

(9) Lichtestein, Louis.—Polyostotic Fibrous Displasia. *Arch. Surg.* 36: 874-898, May, 1938. (Cita de Pugh).

Dr. A. BONILLA-NAAR. Bogotá, marzo de 1949.

# REVISTA DE REVISTAS

THE LANCET

1947, II: 457-496.

Londres, mayo-septiembre 27 1947

## *Artículos originales:*

Ganglios en los ramificantes del simpático cervical.

Valor nutritivo de las dietas consumidas por la gente de edad en Londres.

Soportes ortopédicos para la marcha.

Respuestas irregulares al extracto hepático en la anemia perniciosa.

Tratamiento de la apendicitis aguda.

*Sesiones de la Sociedad Internacional de Cirugía.*

## *Artículos especiales:*

Posición actual de la penicilina.

## *Editoriales:*

Causa de fracaso en la simpatetomía?

Dieta y cirrosis.

## *Anotaciones.*

## *Cartas al Editor*

*Dieta y Cirrosis* (Editorial). Pu. 472-474.—El tema se abrió con los estudios de Opie y Alford y Davis y Whipple sobre la acción hepatoprotectora de la dieta en el envenenamiento experimental por cloroformo. A partir de entonces, los estudios experimentales, las observaciones clínicas y los caminos terapéuticos han tendido a aprovechar el concepto del factor dietético en el trofismo hepático y, en consecuencia, a emplear dietas y suplementos dietéticos diseñados, no ya solamente para no dañar al hígado,

sino más bien para favorecerlo y proteger y estimular sus fenómenos reparadores. En condiciones de aporte alimenticio adecuado e hígado normal, el contenido graso de éste es bastante estable y se mantiene gracias al equilibrio entre la llegada de lípidos (de origen digestivo, de los depósitos o sintetizado dentro del organismo) y la salida de ellos, más o menos elaborados por procesos en que la fosforilación, cuando menos, pesa mucho.

Existen en la dieta factores lipotrópicos que favorecen la absorción, elaboración y movilización de lípidos hacia fuera del hígado, y factores alipotrópicos, que estimulan el depósito lipídico en el órgano; la normalidad surge en parte al menos del balance de ambos tipos de factores en la dieta.

La colina puede llegar como tal en la alimentación, o en forma de lecitinas, o puede formarse cuando hay aflujo de metionina y a partir de los metilos lábiles que ésta presenta; en todo caso, la colina es lipotrópica, posiblemente porque se conjuga con los lípidos para formar lecitina y en tal forma activa su movilización. En experiencias sobre animales, la colina, lecitina o metionina son capaces de liberar al hígado del exceso de grasa que albergara, pero en el hombre, los efectos de la metionina y aminoácidos conexos no han sido especialmente claros en casos de envenenamientos por

sustancias hepatotóxicas y ni la metionina y conexos ni la misma colina han probado francamente su valor en la hepatitis infecciosa, la ictericia por suero homólogo y la ictericia post-arsenical humanas.

La cirrosis hepática humana surge a veces como secuela de procesos toxipáticos francos (hepatitis agudas, intoxicaciones que necrosan el hepatocito) y en otras ocasiones es el final de un proceso lento, trofopático, seguramente dietético, modificable y sobre todo detenible en parte por la dieta. Si en experiencias animales, la dieta es adecuadamente carencial y suficientemente sostenida, suele presentarse el recargo graso hepático antes de la fibrosis; para Gynn, esa grasa acumulada actuaría por el obstáculo circulatorio que representa y determinaría la fibrosis, justamente a través del déficit de irrigación sanguínea. La adición de sustancias lipotrópicas a la dieta, previene esa cirrosis experimental a que nos referimos.

En la última década se han reportado resultados favorables en casos de cirrosis humana, mediante una dieta rica en prótidos y con suplementos de colina, metionina, cistina y vitaminas del complejo B, aislados o en combinación, pero es notorio que ello ha sido en pacientes con hígados grandes, posiblemente ricos en grasa, en los que las medidas adoptadas tal vez han movilizado la grasa hepática y detenido así el proceso cirrótico. En cambio, en casos "descompensados" ya con ascitis y hemorragias esofágicas, las promesas han sido menores. Recientemente se han recomendado varios extractos hepáticos como armas útiles contra la cirrosis, y Lahby y col., del Rockefeller Institute, han afirmado muy recientemente que mediante una dieta calóricamente suficiente y de composición balanceada, asociada a la adminis-

tración endovenosa de grandes cantidades de solución acuosa de la fracción G de Cohn del extracto hepático, se prolonga grandemente la supervivencia y aún llega a hacerse desaparecer la ascitis de cirróticos "descompensados". Sin embargo, queda por hacer la parte correspondiente a la fracción hepática empleada y la imputable a la dieta, deficiente por lo general en los cirróticos norteamericanos, cuya enfermedad es de raigambre alcohólica con harta frecuencia, a la inversa de lo que ocurre en algunos sitios de Inglaterra, en donde parece ser principalmente de origen toxipático y menos apta para beneficiarse de la dieta.

#### *Anotaciones*

Aislamiento compulsatorio de portadores. Electrocardiografía parcial. Hormonoterapia por pellets. Tridione en la epilepsia. Temores y esperanzas en salubridad internacional. Composición de la leche humana.

L. M. B. H.

\*

#### THE LANCET

1947, II: 497-530.

Octubre 4 1947.

#### *Artículos originales*

BAL; su empleo en las intoxicaciones arsenicales.

Función renal en la diabetes insípida. Amidone (Miadone) como analgésico obstétrico.

Envenenamiento por clorato potásico.

Penicilina al 1% en aceite y cera.

Alopecia aereata tratada por torio X.

Opsoclonía, raro signo de polioencefalitis.

#### *Editoriales*

Quimioterapia y cáncer.

Fuentes de agua.

Cirugía del hipertiroidismo.

*Anotaciones*

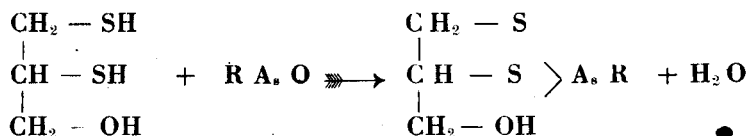
Artículo especial: Cirugía de la úlcera duodenal. Luxación recidivante del hombro.

*Cartas al editor*

Sociedad Internacional de Cirugía. (Resúmenes de la 12ª conferencia).

BAL (British Anti-Lewisite): *Su empleo y valor terapéutico en las intoxicaciones arsenicales.* — The BAL Conference, Medical Research Council. Pp. 497-498.—Bal es el nombre dado al 2,3-Dimercaptopropanol, sustancia preparada dentro del plan de medidas con-

tra los efectos locales y generales de los gases vesicantes arsenicales; es un líquido soluble en agua (6%) y especialmente en solventes orgánicos; resulta muy efectivo como antídoto de la lewisita y otros arsenicales vesicantes. Este cuerpo actúa como antídoto del As y corrige en parte las lesiones producidas por él, debido a que es capaz de combinarse con los arsenóxidos formando anillos relativamente estables, con la consecuencia de un descenso del efecto local del As y aumento de su excreción por la orina.



El presente artículo se ocupa del efecto del Bal sobre la dermatitis arsenical: se trata de formas extensas, agudas, casi todas de tipo exfoliativo; el Bal se empleó al 5% en aceite de Arachis y benzoato de bencilo, vía I. M. a razón de 2cc cada 4 horas por un día, 2 cc. 2 veces al día, por tres días, y 2 cc. diarios por 2 días.

Se apreció efecto benéfico en el 70% de los casos y este fue llamativamente bueno en 52%; la primera manifestación del efecto terapéutico solía ser la decadencia del edema cutáneo; las recaídas respondían bien a la droga. La encefalopatía y la granulopenia arsenicales se beneficiaron de este tratamiento, en manos de autores norteamericanos, pero en las de los investigadores ingleses no han suministrado resultados suficientemente claros.

Las informaciones relativas al efecto del Bal en intoxicaciones por Hg ó por Au han sido igualmente favorables; no hay datos suficientes respecto a otros metales.

No se ha observado aumento de la toxicidad del Bal cuando se le administra a animales con lesión renal ex-

perimental, al paso que sí parece ocurrir ésto cuando existe lesión hepática; en general no está indicado en las hepatitis postarsenicales, más debidas a virus que otra causa en la mayoría de los casos. Las manifestaciones tóxicas consisten en fenómenos subjetivos, lagrimeo, salivación, vómito y elevación tensional de Mx y Mn y ocurren con dosis relativamente altas.

*Función renal en la diabetes insípida.* A. Greiner y L. Pohradsky-Royal Hungarian Peter Pazmany University, Budapest-Pp. 498-501.—Podhraszky ha demostrado que variaciones de 30-60 mm. de agua, de la presión oncótica del suero no cambian significativamente la depuración de creatinina; en cambio, al elevarse la presión osmótica, aumentaba la reabsorción tubular, y viceversa; estas observaciones se hicieron en perros.

Cuando los enfermos de diabetes insípida sufren sed, disminuye su flujo urinario y la presión coloidosmótica del plasma asciende, no sólo por hemoconcentración sino por aumento del poder fijador de agua, por parte de las proteínas; estas variaciones pueden lle-

gar hasta un 25-30% del valor de la presión coloidoosmótica normal; estos hechos dieron pie para esperar que la función renal variara ampliamente en los enfermos de diabetes insípida. Los autores han estudiado el problema sobre dos pacientes, en uno de los cuales se inició espontáneamente la enfermedad, al paso que en el otro siguió a una fractura craneana.

Se emplearon las determinaciones de depuración de cloruros y creatinina realizadas 3 veces en 24 horas: en la primera verificada en la mañana, el paciente estaba recibiendo agua ad libitum; la segunda se verificaba después de 10 horas de completa abstención de líquidos ad libitum: la primera y última depuraciones se hacían, pues en condiciones de balance acuoso, al paso que la segunda tenía lugar cuando el organismo se veía forzado a economizar líquidos en la medida de lo posible.

Las medidas realizadas confirman los hallazgos anteriores de Podhradzky, de acuerdo con los cuales cuando en la diabetes insípida el paciente toma agua sin restricciones, disminuye el poder fijador de agua de las proteínas del suero, de manera que la presión osmótica reducida (presión coloidoosmótica que se hallaría reduciendo las proteínas del suero a una concentración estandar de 1%) decrece; durante el período de sed se elevan las albúminas totales del plasma, aumenta su poder de fijación de agua, la relación A/G decrece por aumento de las globulinas. Estos cambios simultáneos de concentración y composición de las albúminas plasmáticas, que acaban de indicarse, reconocerían un origen endocrino y es notorio que tanto la sed como administración de extractos posthipofisarios determinan cambios análogos en el nivel de las proteínas plasmáticas y su composición: llevan la presión osmótica reducida a valores normales o, cuando menos, la acercan a ella.

Durante la fase de sed se encuentra que a medida que asciende la presión coloido-osmótica del plasma, disminuyen las depuraciones de cloruros y creatinina, y más la primera que la segunda; para los autores, hay disminución de filtración y aumento de reabsorción, siendo mayores los efectos de la variación de reabsorción, por la magnitud numérica de esta función.

Durante la fase de ingestión de agua aumentan la depuración de creatinina (aumento de filtración) y la de cloruros (disminución de reabsorción), de manera que los cambios son opuestos a los de la fase anterior.

Discutiendo los resultados, se llama la atención sobre los hallazgos anteriores de Podhradzky, de acuerdo con los cuales tanto la restricción de líquidos como la administración de extractos posthipofisarios conducen a un aumento de la capacidad de fijación de agua por las proteínas y elevación de la presión coloidoosmótica reducida.

Las experiencias presentadas muestran que los ascensos de la presión coloidoosmótica aparecen unidos a una reducción de la filtración y aumento de reabsorción, con la consecuencia global de que el flujo urinario decrece; los descensos de presión coloidoosmótica del plasma se acompañan de cambios inversos de la función renal.

Los efectos sobre la filtración se explican fácilmente por cuanto los cambios ocurridos en la presión coloidoosmótica provocan cambios opuestos de la presión de filtración pero es claro que la velocidad de filtración sólo se afectará de manera sensible cuando la variación de presión osmótica sea grande, al paso que parece más posible que cambios menores de este último factor, afecten francamente la actividad del túbulo.

L. M. B. H.

## THE LANCET

1947, II: 531-566.

Octubre 11 de 1947

*Artículos originales*

Clase social y mortalidad fetal

Hipoglicemia después de gastrectomía parcial.

Reumatismo tuberculoso (un caso).

Efectos del cloruro de las beta-cloroetilaminas sobre leucemias, Hodgkin y policitemia vera.

El antígeno rhesus Cw, causa de enfermedad hemolítica del recién nacido.

*Salubridad pública**Editoriales*

Patología social del nacido-muerto.

Competencia biológica.

Hipoglicemia después de gastrectomía parcial.

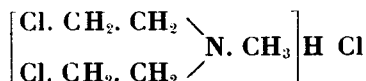
*Anotaciones**Cartas al editor*

*Efectos de los clorhidratos de beta-cloroetilaminas en leucemias, enfermedad de Hodgkin, y Policitemia vera.* J. F. Wilkinson and F. Fletcher—University and Royal Infirmary, Manchester. Pp. 540-545.—La acción farmacológica de los vesicantes de guerra se conoce desde la primera contienda mundial; entre sus efectos hemáticos destaca la neutropenia o la agranulocitosis, que en ocasiones da campo más

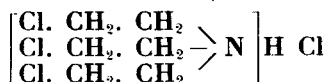
tarde a la anemia aplásica, anemia hemolítica o la púrpura trombocitopénica; entré los signos tempranos se cuentan inversión de la relación polimorfos/linfocitos, eosinofilia inusitada y frecuentemente células de Turk o células plasmáticas en sangre periférica: son éstos, fenómenos casi idénticos a los producidos por los Rayos X.

El punto se actualizó de nuevo durante la segunda guerra mundial, al observar cómo algunos de estos cuerpos vesicantes producían fuerte pero transitoria depresión de la fórmula blanca, sin afectar mayormente la serie roja; en consecuencia, se intentó su aplicación en procesos neoplastiformes del sistema hemopoyético, comenzando por tanteos en casos cuyas leucocitosis elevadísimas brindaban amplio campo de seguridad contra posibles agranulocitosis terapéuticas. Afirman los autores que sus estudios comenzaron en 1942, fueron independientes de los adelantados por los norteamericanos y no se habían publicado antes, debido a la existencia de restricciones militares; algunos de los casos presentados han sido seguidos por años.

Los cuerpos empleados, llamados también mostazas de nitrógeno o alkilaminas halogenadas, se usaron como clorhidratos:



Clorhidrato de metil-bis- (beta-cloroetil) amina



Clorhidrato de tris (beta-cloroetil) amina

que reaccionan con el agua, produciendo clorhidrinas e hidroxiaminas. Las mostazas de nitrógeno son sustancias fuertemente núcleo y citotóxicas (especialmente sobre células en mitosis, o de crecimiento rápido) y activas sobre los

sistemas enzimáticos; en consecuencia, su acción se hace sentir muy claramente sobre el sistema hemopoyético y el gastrointestinal; por el contrario, los derivados nacidos de la hidrólisis acuosa de estos cuerpos, son poco o nada

activos sobre los leucocitos. Es muy importante evitar el paso de estas sustancias al tejido subcutáneo, puesto que —siendo vesicantes— producirían lesión grave. El cuerpo "tris" exhibe muy poca tendencia a producir trombosis en la vena en donde se inyecta; el producto "his", lo hace a veces. Las dosis iniciales fueron de 0.1-0.2 mgr/Kg, administrados en días consecutivos o alternados, hasta haber dado unas 3-6 dosis, de acuerdo con el estado leucocitario.

Se trataron: 8 casos de leucemia mieloide crónica, 3 de leucemia linfóide crónica, 4 de Hodgkin y 3 de policitemia vera.

En leucemia mieloide se observó buena respuesta inicial en casi todos los casos, y en la mayoría de ellos hubo elevación de B. R. y Hb al tiempo que bajaba el recuento blanco. La esplenomegalia regresó bastante y creció nuevamente más tarde. No parece alargarse la sobrevivencia de estos enfermos, pero sus condiciones vitales sí pueden mejorar francamente.

En leucemia linfóide crónica hubo mejoría clínica y del cuadro blanco, ambas pequeñas y transitorias; GR y Hb no se elevaron por el tratamiento. En los pacientes de Hodgkin, fue impresionante la reducción del tamaño de adenopatías, esplenomegalia, con desaparición de la pirexia; igualmente, hubo aumento de peso y apetito, sensación de bienestar y reducción de la astenia.

De los 3 casos de policitemia vera, dos casi no se beneficiaron y el restante sí lo hizo, por todos los aspectos, pero la depresión del elemento blanco fue mayor y más temprana que la de las células rojas.

En general se usó el compuesto tris, por su menor ataque a las venas. En la mitad de los casos había manifestaciones tóxicas ligeras: cefalalgia, náusea,

anorexia y vértigo; el vómito ocurrió en 1/5 de los casos y con frecuencia fue recurrente; todas estas manifestaciones no impusieron la suspensión de los tratamientos. El efecto leucodepresor se inició en general del 3-5 día y fue máximo entre el 10-17 de completada la primera serie de tratamiento (3-6 dosis de 0.1-0.2 mgr./Kg). El control diario, clínico y hematológico es fundamental; la repetición de estudios de medula ósea durante el tratamiento, conduce a la mejor graduación de las dosis y mayor prevención de los fenómenos de agranulocitosis; la iniciación de las manifestaciones tóxicas solía marcarse por linfopenia en la sangre periférica, seguida luego de neutropenia. Las transformaciones medulares observables comprenden reducción de la actividad mitótica de las células proliferantes jóvenes, especialmente de las leucopoyéticas al comienzo, y de todos los tipos más adelante, hasta que tardamente se encontraban cuadros de tipo francamente aplásico.

En los casos que posteriormente sufrieron autopsia, escaseaban, o estaban ausentes las transformaciones macroscópicas clásicamente producidas por la leucemia en medula, bazo, hígado, etc.: el aspecto de estas formaciones era prácticamente normal y la histología no era típicamente leucémica.

Aun cuando los resultados conseguidos son, con frecuencia, animadores, no se muestran permanentes.

*Competencia biológica* (Editorial). Pp. 548-549.—Actualmente se piensa que una enzima está constituida por un centro activo, provisto de grupos configurados de manera definida, responsable de la especificidad de la enzima. En principio, la enzima sólo puede absorber, activar y por fin metabolizar, cuerpos que se acomoden exactamente a ella, es decir, sólo puede obrar sobre un sustrato específico.

Existen, sin embargo, sustancias lla-



madas "análogos", derivados del sustrato específico con una gran frecuencia, suficientemente análogas al sustrato mismo para fijarse lábilmente en la superficie de la enzima, pero no tan semejantes a él, que lleguen a reaccionar mayormente. Estos análogos compiten con el sustrato específico por la superficie de la enzima, ocupándola total o parcialmente y tornando —en consecuencia— lenta o aún nula, la acción propia de la enzima en referencia; la magnitud del fenómeno depende en parte de la avidez de la enzima por los dos tipos de moléculas en juego y de las concentraciones de éstas: si se aumenta la concentración del sustrato, la reacción vuelve a acelerarse, al paso que si se añade análogo, la transformación del sustrato se hace más lenta o se detiene, de manera que la relación de las concentraciones de sustrato y análogo es factor primordial para orientar el fenómeno que es, de suyo, reversible: este hecho es característico de la competencia biológica. La relación de inhibición es generalmente constante para cada par de antagonistas y puesto que el sustrato específico tiene más afinidad por la enzima, se necesitan muchas moléculas del análogo para antagonizar una molécula de aquél.

El ejemplo más conocido y de los más sabientes ha sido el de la competencia entre sulfamidas y ácido paraaminobenzoico, puesta en claro por Fildes y Woods en 1940; postularon estos autores que el paraaminobenzoico (PABA) es un "metabolito esencial" para los microorganismos y que, debido a su similitud estructural, las sulfamidas compiten con él por la superficie enzimática bacteriana; el trabajo reciente ha confirmado el primer punto de vista y sugiere que la sulfanilamida obra interfiriendo la producción de ácido fólico a partir del PABA. Parece aceptable que todos los seres vivos ne-

cesitan ciertos elementos esenciales para vivir, a más de los alimentos propiamente tales, y existe íntima correspondencia entre los metabolitos esenciales de los microorganismos y las vitaminas de los seres más elevados. Con frecuencia, una modificación química pequeña de la molécula de uno de estos metabolitos produce una sustancia de acción vitamínica débil, a veces una sustancia inerte, y un cambio mayor, puede generar uno análogo que actúe como antagonista. Dos métodos que suelen resultar efectivos para la producción de antagonistas son la sustitución de una función ácido carbolítico por ácido sulfónico o cetona y la sustitución de átomos de O, N, C, S, unos por otros, dentro de anillos diversos.

Como un metabolito dado suele tener varias funciones, resulta posible obtener análogos que antagonicen específicamente alguna de ellas, con exclusión de las otras. En general, los análogos inhibidores desencadenan manifestaciones carenciales; se han estudiado especialmente las relativas a vitaminas y a metabolitos esenciales y, como se dijo ya, se encuentra con frecuencia que la inhibición es reversible y función del cociente de concentraciones de los dos cuerpos implicados en el fenómeno de competencia.

Actualmente se tiene como una de las mayores aspiraciones en este campo, la creación de los diversos microorganismos, que permitan bloquear los procesos biológicos fundamentales del germen patógeno, sin afectar mayormente los del huésped. Por ejemplo, el ácido piridina-3-sulfónico, compite con el ácido nicotínico (piridina-3-carboxílico) y se muestra inhibidor del crecimiento bacteriano sin afectar a los ratones de experiencia. La fenil-pantoténica compite con el ácido pantoténico y cura la malaria de las aves, producida por un parásito que requiere ácido pantoténico; por modo análogo, la

panteiltaurina (otro competidor del ácido pantoténico) protege a los ratones contra la infección estreptocócica experimental. Por lo demás, debe recordarse que entre los productos naturales se encuentran hechos de competencia biológica: es el caso de la arginina y la lisina.

La posibilidad de bloquear electivamente una función dada, por medio de un análogo competidor posiblemente facilite mucha y valiosa experimentación biológica; así, se sabe que el virus de la influenza aglutina los eritrocitos del pollo y como la pectina inhibe el fenómeno, parece admisible que ella es un análogo estructural de un grupo carbohidrato normalmente existente en el hematíe y responsable de la aglutinación citada.

En fin, algunos análogos competidores no sólo inhiben un proceso dado sino que son capaces de liberar al compuesto con que compiten, cuando éste se halla ya en algunas de sus combinaciones, así, la fisostigmina puede desplazar a la acetilcolina del complejo que forma con la colinesterasa y la biotinsulfona pone en libertad la biotina que estaba combinada ya con la avidina.

Dado que en algunas algas el sexo está determinado por la proporción de dos estereoisómeros dados, es posible que en animales relativamente elevados, el sexo surja de competencia biológica entre las hormonas masculina y femenina, cuya analogía estructural es llamativa.

#### *Anotaciones*

Casas para convalescientes. Cólera en Egipto. Patentes para drogas y alimentos. Segundos ataques de poliomielitis. Coartación aórtica congénita. Un récord en aneurismas.

L. M. B. H.

## THE LANCET

1947, II: 567-602

Octubre 18 de 1947

### *Artículos originales*

Enfermedad quística del seno (humana y experimental).

Sicosis barbae.

Tratamiento intensivo del kala-azar con tartrato antimonil-sódico.

Enfermedad de Gaucher sin esplenomegalia.

### *Real Sociedad de Medicina*

Poliomielitis y polioencefalitis.

### *Editoriales*

Barbitúricos

Fiebre de las Montañas Rocosas.

### *Anotaciones*

#### *Cartas al editor*

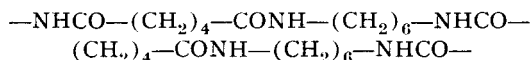
#### *Anotaciones*

El entrenamiento del especialista. Análogos sintéticos de las proteínas. Llenando el vacío postneumonectomía. Operaciones en los niños. Los trabajadores sociales.

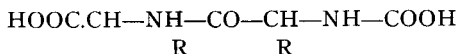
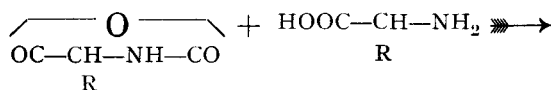
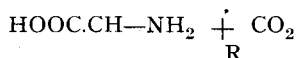
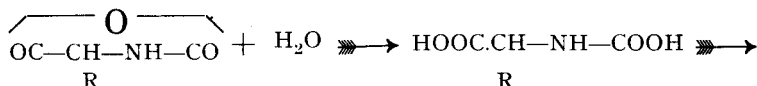
*Análogos sintéticos de las proteínas* (Anotación). Pp. 587-588.—La esencia de las proteínas consiste en largas cadenas de aminoácidos, soldados unos a otros mediante uniones peptídicas; sus pesos moleculares se hallan comprendidos entre unos pocos millares y unos pocos millones y el número de unidades aminoácídicas que los integran varía entre un centenar y 100.000 o más. Desde hace tiempo se viene intentando la síntesis de estos cuerpos: el éxito parcial de Fisher ha sido ampliado recientemente por el nuevo procedimiento de Bergman y Zervas.

El estudio de los plásticos parece haber iniciado nuevas vías hacia la obtención de cadenas de aminoácidos del tipo requerido: los plásticos del tipo poliamida —a los cuales pertenece el nylon, entre otros— son largas cade-

nas que contienen numerosos enlaces peptídicos. El nylon mismo, resulta de calentar hexametiledodiamina con ácido adípico y tiene la fórmula



Fórmula I



Fórmula II

Así, pues, resulta posible obtener cadenas largas, con numerosos enlaces péptidos, por procesos de polimerización. Pero hay más: recientemente Woodward y Schramm, de Harvard, han obtenido cuerpos más próximos a las proteínas, por camino de polimerización, aplicando la observación de Yeuchs y Geiger, de acuerdo con la cual los anhídricos de los ácidos N-carboxiamínicos puestos en presencia de agua sufren una decarboxilación, fruto de la cual es la aparición de un grupo amínico libre, que reacciona con otra molécula del anhídrido y se une con ella por enlace peptídico, que a su vez sufre decarboxilación y se transforma, adquiriendo un nuevo grupo amina libre. El proceso se va repitiendo en forma tal que se crean cadenas de polipéptidos. Los autores citados han hecho reaccionar N-carboxifenilamina y N-carboxileucina en medio bencénico con una traza de agua, obteniendo cuerpos cuyo PM es del orden de varios millones y que por tanto engloban no menos de 10.000 unidades aminoácídicas; el fundamento

del proceso aparece en las fórmulas II.

La significación del hallazgo es poco clara porque el cuerpo sintetizado es soluble en benzeno, debido a que contiene los grupos isobutil y bencil y no se sabe si será posible hacer algo análogo empleando los grupos que figuran en las moléculas de polipéptidos naturales; aún así, cómo controlar el orden de sucesión de los radicales aminoácídicos? y por cierto que este orden parece tener la mayor importancia y que si no es definido, reacciones como las citadas producirán cuando más mezclas de interesantes polipéptidos.

Parece poco probable que los seres vivos acudan a este tipo de polimerización para formar sus polipéptidos: la formación del ácido hipúrico, del p-aminohipúrico y de la glutamina, parece ocurrir a merced de la intervención de la adenosina-trifosfato, mediante la formación de fosfatos intermediarios, de alto contenido energético.

L. M. B. H.

## Resumen de las actividades del Instituto de Estudios Especiales «Carlos Finlay»

### Años 1947 a 1948 y enero - febrero de 1949

El Instituto de Estudios Especiales «Carlos Finlay» funcionó, durante los años de 1947 y 1948, mediante contrato de colaboración económica y científica entre el Gobierno de Colombia y la División Sanitaria Internacional de la Fundación Rockefeller. Las actividades del Instituto durante estos dos años y los meses de enero y febrero de 1949, pueden resumirse así:

#### 1947

Este año correspondió a un período en el cual se demostró el mayor número de casos de fiebre amarilla en el país durante los últimos catorce años.

Funcionaron 199 puestos de viscerotomía, de los cuales 101 estuvieron activos. De un total de 1.828 muestras de hígado suministradas por este servicio, 77 casos positivos para fiebre amarilla fueron diagnosticados por examen anatómo-patológico.

Durante el año y mediante el servicio de viscerotomía, fue posible la confirmación de la fiebre amarilla en una nueva zona del país, siendo ésta Pavarandoncito, en el departamento de Antioquia, sobre la ruta de la carretera al mar.

El Instituto atendió las consultas anatómo-patológicas que sobre 104 muestras misceláneas se le hicieran de diferentes lugares del país.

De los países vecinos: Panamá, Perú y Trinidad se recibieron 108 muestras de hígado, encontrándose 3 positivas para fiebre amarilla entre las procedentes del Perú.

Se prepararon durante el año 359.900 dosis de vacuna contra la fiebre amarilla. En 63 lugares diferentes del país se practicaron 128.921 inmunizaciones. Se remitieron gratuitamente 69,920 dosis a los países vecinos: Ecuador, Perú, Venezuela y algunos otros de las Antillas.

Durante el año se practicaron 809 pruebas de protección para fiebre amarilla en sueros humanos recolectados en zonas que se presume o se consideran endémicas y como control de vacunación contra la enfermedad y que fueron obtenidos en Colombia, Guayana Holandesa, Guayana Inglesa, Perú y Venezuela.

En colaboración con la Escuela de Higiene de la Universidad de Johns Hopkins se terminaron durante el año los estudios epidemiológicos en relación con la posible presencia de la enfermedad de Weil en la zona de las estribaciones de la Sierra Nevada de Santa Marta, en el departamento de Magdalena. Las investigaciones de campo realizadas en el sentido de confirmar la lectospira en el reservorio ya conocido: la rata, fueron completamente negativas. Asimismo 101 sueros co-

lectados entre los habitantes de la región dieron un resultado que no permite afirmar la presencia de la enfermedad de Weil en dicha zona.

El estudio correspondiente a dos cepas de virus aisladas de Marsupiales, fue terminado durante el año, estableciéndose que dichas cepas corresponden al grupo de virus linfogranuloma-pittacosis.

Durante el año se hicieron siete publicaciones de trabajos científicos realizados en el Instituto.

#### 1948

Este año se consideró como un período de transición durante el cual la completa dirección y administración del Instituto sería asumida gradualmente por personal colombiano.

De 200 puestos de viscerotomía existentes, 71 estuvieron activos suministrando un total de 1.299 muestras, de las cuales doce fueron positivas para fiebre amarilla.

Fueron atendidas por el Instituto 100 consultas anatomopatológicas misceláneas, procedentes de diferentes entidades oficiales del país.

Se recibieron 117 muestras de hígado de los países vecinos: Ecuador, Panamá, Perú y Trinidad. De 105 muestras remitidas por el Perú, dos fueron positivas para fiebre amarilla.

Durante el año se prepararon 374.160 dosis de vacuna. Se suministraron gratuitamente 58.860 dosis a los siguientes países vecinos: Aruba, Guayana Inglesa, Ecuador, Curacao, Perú y Venezuela.

Exceptuando la Guajira y Vichada, que se han visitado anteriormente, la campaña de vacunación en este año llegó a todos los Departamentos, Intendencias y Comisarías. Esta campaña, verificada en 173 lugares diferentes, obtuvo durante el año 162.280 inmunizaciones, record no superado des-

de el año de 1941. De junio de 1937 a diciembre 31 de 1948 se ha vacunado en Colombia un gran total de 1.370.517 personas.

Fueron practicadas pruebas de protección intra-peritoneal e intra-cerebral en 541 muestras de sueros recibidos de los países vecinos: Ecuador, Guayana Inglesa, Perú y Venezuela y también en sueros recolectados en varios lugares del país.

Los trabajos de adaptación del tercer piso para los laboratorios de tifo quedaron prácticamente terminados, pudiéndose, en el curso del año de 1949, iniciar labores sobre las enfermedades a rickettsias dominantes en el país.

#### 1949 (ENERO Y FEBRERO)

El 31 de diciembre de 1948 terminó el contrato de colaboración económica y científica entre el gobierno nacional y la División Sanitaria Internacional de la Fundación Rockefeller para el sostenimiento del Instituto, y por lo tanto esta entidad quedó en el corriente año bajo la dirección científica y administrativa de personal colombiano y como una dependencia directa del Ministerio de Higiene.

El servicio de viscerotomía siguió funcionando normalmente, habiéndose recibido en los dos primeros meses del año un total de 179 muestras de hígado. En este lapso no se ha confirmado que haya ocurrido en el país ningún caso positivo para fiebre amarilla.

El Instituto continuó practicando exámenes anatomopatológicos en las muestras de viscerotomía recibidas de los países vecinos: Ecuador, Panamá y Perú.

En el país se han inmunizado, en el período de tiempo citado, un total de 14.981 personas.

Se han preparado en este año 176.320 dosis de vacuna, habiendo en la actua-

lidad una existencia de 235.690 dosis. Se hará un esfuerzo para mantener permanentemente una existencia similar o mayor, a fin de atender oportunamente cualquier emergencia que pueda presentarse en el país o en las repúblicas vecinas.

Como se ha venido acostumbrando, se suministró gratuitamente vacuna a los países vecinos, así: Panamá: 43.600 dosis; Perú 10.000 dosis y Venezuela: 8.000 dosis.

Las pruebas de protección para fiebre amarilla se continuaron practicando en sueros recolectados en Colombia, Panamá y Perú.

A mediados de enero y con ocasión de un brote de fiebre amarilla presentado en Panamá, al Oriente del canal, el médico-jefe de Laboratorio del Ins-

tituto se trasladó a la zona afectada, llevando vacuna, equipos y demás elementos para iniciar una intensa campaña de inmunización y adelantar estudios epidemiológicos. Después del regreso de esta comisión, el Instituto ha continuado prestando toda la colaboración y ayuda necesarias a fin de que la campaña iniciada tenga completo éxito. Hasta la fecha y con este objeto, se han enviado 53.600 dosis de vacuna y se han practicado pruebas de protección en todos los sueros recibidos de allí.

Se está terminando la instalación en el tercer piso del equipo para el laboratorio de tifo. La demora en principiar las labores correspondientes se debe a la lentitud en la llegada de los materiales pedidos a los Estados Unidos.