MEDICINA PRACTICA

REVISTA BIMESTRAL

Año X - N.° 80 - Epoca 2.ª | Dirección: Av. Marina Moreno, 8-Teléf. 22059 Administración: Don Jaime, 39-Teléf. 24612 | Enero-Febrero de 1952

El orden de colocación de los artículos no supône preferencia alguna por sus autores.

La responsabilidad de los conceptos y opiniones expresados en los trabajos que se publiquen, corresponde íntegramente a sus firmantes.

Toda la correspondencia de **Dirección y Redacción de la Revista,** a Marina Moreno, 8. La de **Administración,** a Don Jaime I, 38. La de **Libros y Revistas,** a Calvo Sotelo, 40.

MEDICINA PRACTICA

REVISTA BIMESTRAL

Año X - N.° 80 - Epoca 2.ª | Dirección: Av. Marina Moreno, 8-Teléf. 22059 Administración: Don Jaime, 39-Teléf. 24612 | Enero-Febrero de 1952

El orden de colocación de los artículos no supône preferencia alguna por sus autores.

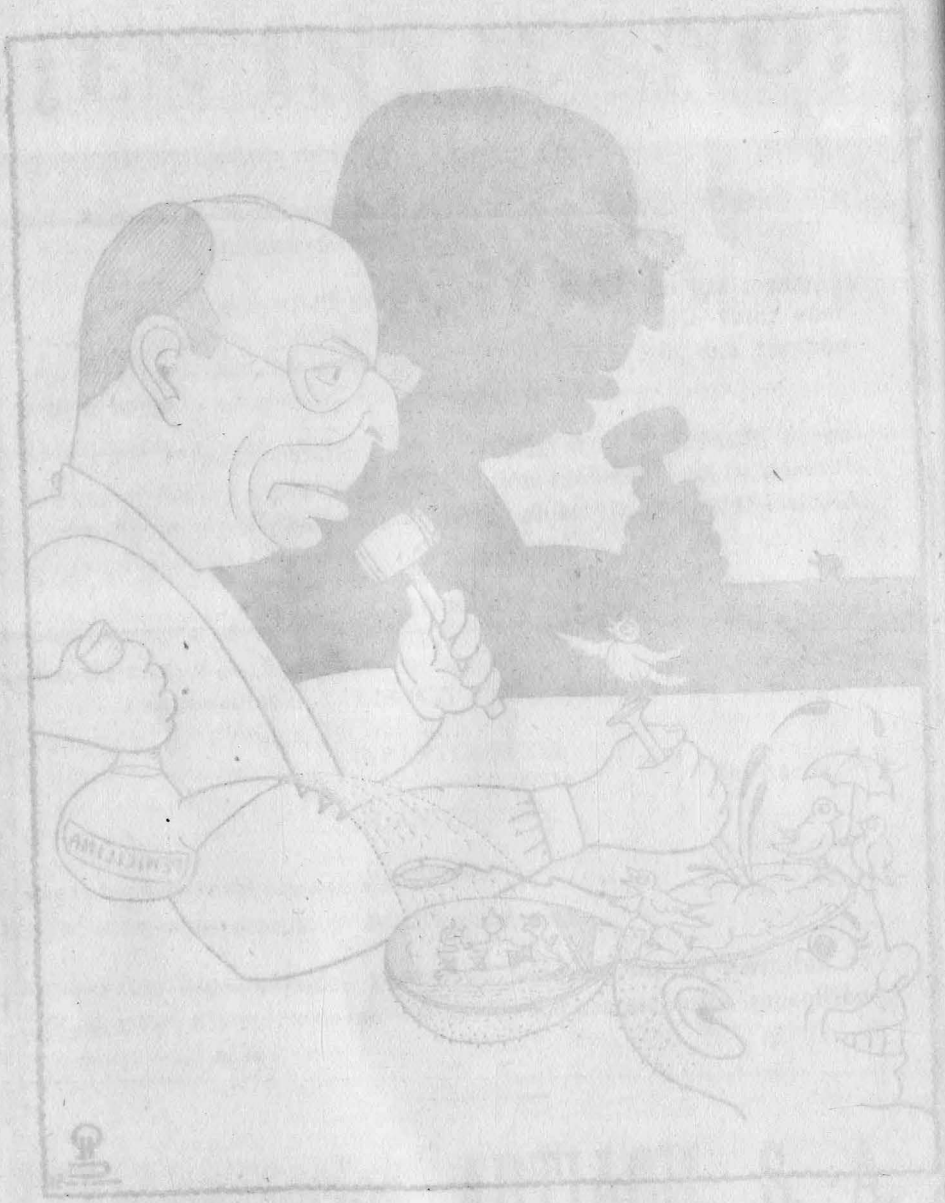
La responsabilidad de los conceptos y opiniones expresados en los trabajos que se publiquen, corresponde íntegramente a sus firmantes.

Toda la correspondencia de **Dirección y Redacción de la Revista,** a Marina Moreno, 8. La de **Administración,** a Don Jaime I, 38. La de **Libros y Revistas,** a Calvo Sotelo, 40.

FIGURAS MEDICAS

DOCTOR D. EDUARDO TOLOSA

Neurocirujano del Instituto Neurológico Municipal de Barcelona y del Instituto Platón.



Nuevas adquisiciones terapéuticas en el dominio de la neurocirugía

Por el Dr. EDUARDO TOLOSA
BARCELONA

Conferencia pronunciada en el Centro de Estudios Médicos de la Institución «Fernando el Católico». Zaragoza, 2 de febrero de 1951.

Señor Presidente del Centro de Estudios Médicos de la Institución Fernando el Católico, señor Decano de la Beneficencia Provincial, señoras y señores.

Quiero testimoniar ante todo mi agradecimiento por la amable invitación le que he sido objeto y hacer constar que para mí representa un gran honor poderme dirigir a un auditorio profesional tan selecto.

Creo sinceramente que en la actualidad la medicina aragonesa ocupa dentro de la medicina española un lugar destacado, siendo muy pocas las ciudades españolas que pueden equipararse desde el punto de vista médico a Zaragoza.

Refiriéndome más concretamente a las disciplinas médicas que se relacionan con mi especialidad, hay que reconocer que tanto la cirugía como la neurología se hallan aquí brillantemente representadas. En el campo de esta última se proyecta, sobre todos, la gran figura de Cajal, la cual ha ejercido siempre sobre mí una sugestión extraordinaria.

He modificado mi propósito de pasar ante ustedes una revista general de los avances de la neurocirugía correspondientes al último decenio al darme cuenta del inesperado número de cuestiones que debería forzosamente comprender una revisión de este tipo. El tiempo de que dispongo aquí no me permitiría casi más que una simple enumeración de temas. Prefiero, en vista de esto, reducirme a tratar únicamente alguno de ellos, lo que me ofrecerá la oportunidad de exponer ante ustedes mi experiencia personal sobre el asunto y poder dar del mismo una descripción más vivida.

Voy, pues, tan sólo a referirme al papel desempeñado en la actualidad por los antibióticos en neurocirugía y más concretamente a los

avances que se han llevado a cabo en el tratamiento operatorio de los abscesos y de los tuberculomas cerebrales, gracias al empleo coadyuvante de la penicilina y la estreptomicina.

Antes de la introducción de los antibióticos, la cirugía de los abscesos cerebrales se basaba principalmente en el drenaje (del que se practicaban diversas modalidades), en las aspiraciones repetidas (método recomendado por *Dandy)* o en la marsupialización, preconizada por *Horrax,* y la cual no constituye en último término más que una variante del drenaje.

El inconveniente común a todos estos métodos es el de que eliminan únicamente una parte de la lesión, dejando intacta la cápsula del absceso, con todos los inconvenientes que esto lleva consigo, entre los que conviene destacar en primer término la posibilidad de una recidiva, pues en el curso del colapso del absceso es siempre fácil que entre los pliegues de la cápsula queden retenidos restos de material séptico y que éstos puedan constituir el punto de partida, en época más o menos lejana, de un nuevo absceso.

Con objeto de obviar estas dificultades, mi maestro *Vincent* preconizó en 1936 la extirpación en masa de los abscesos, demostrando que también en este caso era posible, lo mismo que un tumor cerebral circunscrito, una extirpación radical de la lesión.

Para los abscesos subagudos, *Vincent* preconizaba el empleo de la descompresión y aspiración preliminares, lo que permitiría al enfermo aguardar la encapsulación del absceso y haría posible su extirpación ulterior.

Aunque el método de *Vincent* constituía una innovación genial y en algunos casos se acompañaba de un éxito rotundo, llevaba en otros al fracaso por razones diversas: en los abscesos voluminosos y profundos, la extirpación en masa ofrecía grandes dificultades, obligando a menudo a sacrificar extensas zonas de córtex cerebral normal y creando, según las circunstancias topográficas defectos funcionales postoperatorios de carácter grave. Otra de las dificultades provenía del desigual grosor que muestran con frecuencia las paredes de los abscesos y de la facilidad con que se desgarran las partes débiles de las mismas, vertiéndose el contenido del absceso en el campo operatorio, con el consiguiente peligro de una contaminación. *Vincent* afirmaba que aun en estos casos la contaminación operatoria y la temida meningitis no se presentaban forzosamente, lo que explicaba por la existencia de una verdadera inmunidad local en las regiones cerebrales afectadas por la lesión piógena.

Vamos ahora a exponer sucintamente los progresos realizados por la cirugía de los abscesos a partir de la introducción de la penicilina. Hay que señalar ante todo que la extirpación de los abscesos cerebrales ha ganado en seguridad, lo que nos permite llevarla a cabo la gran mayoría de los casos. La contingencia de desgarrar la cápsula abscesal no preocupa ya al neurocirujano, pues gracias a la irrigación del campo operatorio con penicilina queda en gran parte eliminada toda posibilidad de contaminación y las meningitis postoperatorias son ahora excepcionales.

La técnica de la extirpación en bloque o en masa, descrita por *Vincent* ha sido reemplazada por la técnica de aspiración, disección y extirpación preconizada especialmente por *Fincher,* la cual facilita la extirpación de los abscesos profundos y voluminosos y evita el sacrificio de áreas corticales cuya integridad funcional no había sido afectada por la lesión.

Los métodos que acabamos de indicar hacen posible la curación de los abscesos multiloculares y de los abscesos múltiples agrupados regionalmente, en los que las clásicas técnicas de drenaje o de marsupialización fracasaban la mayor parte de las veces. He aquí dos observaciones personales que ilustran con toda claridad estos hechos:

Valentín Most, de 40 años, ingresa en el Servicio de Neurocirugía del I. N. (recomendado por el Dr. Gispert Cruz) el 4-8-1949. Herida cráneocerebral por metralla hace doce años, que le obliga a permanecer hospitalizado cuatro meses. Nota ya entonces la existencia de una hemianopsia homónima derecha. Dos meses antes de su ingreso, aqueja cefalalgia violenta, frontal bilateral y suboccipital, visión borrosa y, en ocasiones, ambliopía transitoria.

Examen objetivo. Hemianopsia homónima derecha, parestesias en el lado izquierdo de la cara. Cicatriz en región occipital izquierda. Fondo de ojo normal. No defectos sensitivo-motores en las cuatro extremidades.

8-7-49. Se practica un ventriculograma, el cual muestra la presencia de un proceso expansivo en la región occipital izquierda, en la que aparece también la sombra de un grueso fragmento de metralla.

Dos horas más tarde se practica al enfermo una craneotomía osteoplástica occipital izquierda, y se extirpa en bloque un voluminoso absceso crónico (fig. 1), situado por debajo y por dentro del lóbulo occipital. El volumen del absceso (superior al de una mandarina) y su considerable extensión hacia delante hacen imprescindible la resección previa de una parte del lóbulo occipital. En el curso de la liberación del absceso se desgarran las paredes de algunos lóbulos del mismo, dando salida a pequeña cantidad de pus. El campo operatorio ha sido constantemente irrigado con penicilina. Sutura hermética de las incisiones durales y reposición y sutura habitual de los colgajos de la craneotomía.

Curso postoperatorio. Sin incidentes. Se lleva a cabo un tratamiento con penicilina intramuscular e intraventricular. A través del agujero de

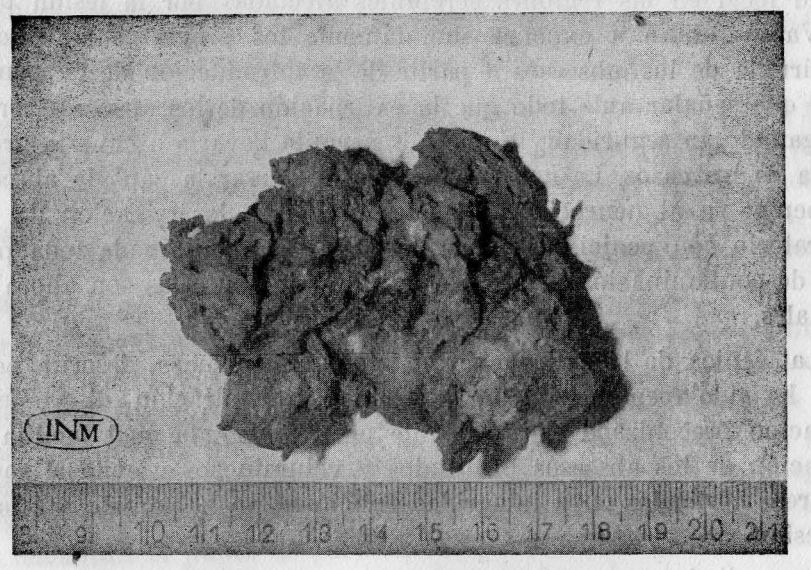


Figura 1

a) Absceso crónico multilocular extirpado en bloque (caso Val. Most.)

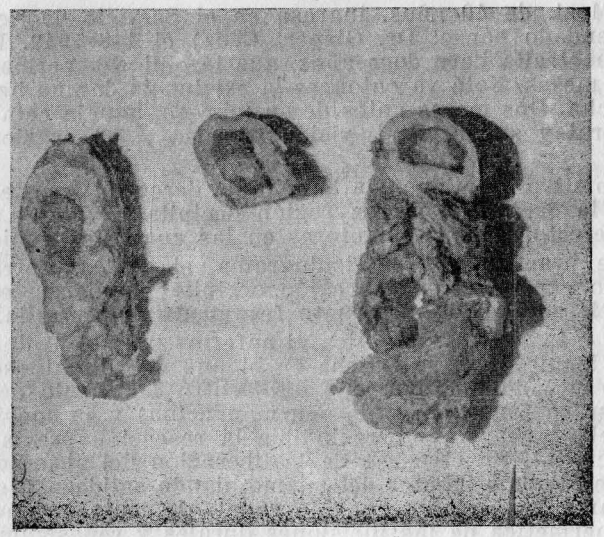


Figura 1

b) La misma lesión, tal como aparece en los cortes.

trépano occipital izquierdo se ha dejado una sonda Nelaton insertada en la cavidad creada por la extirpación del absceso, practicándose durante varios días inyecciones locales de penicilina a este nivel. Después, la sonda de Nelaton es retirada.

La herida operatoria ha cicatrizado por primera intención y los defectos funcionales creados por la resección del polo occipital se han ido atenuando paulatinamente. En la actualidad el enfermo presenta solamente una hemianopsia homónima derecha, una dislexia de grado moderado y defectos acalcúlicos discretos.

El examen bacteriológico del pus demostró la presencia de bacilos pseudodiftéricos, probablemente de escaso valor patógeno.

Basta considerar las características macroscópicas del absceso (voluminosa masa sólida con algunas cavidades en su interior) para comprender en seguida que en este caso se hubiera fracasado con cualquiera de los métodos operatorios conservadores clásicos.

Algo análogo puede decirse del doble absceso frontal que vamos a describir ahora.

Joaquín C., de 32 años, ingresa en el Servicio el 19 de octubre de 1950. Sin ningún antecedente patológico digno de mención. Su enfermedad actual se ha iniciado dos meses y medio antes de su admisión, con algias a nivel de las extremidades izquierdas, las cuales desaparecen a los pocos días, siendo sustituídas por cefalalgia frontal bilateral, más marcada en el lado derecho, que se presenta en forma de crisis y se acompaña de vómitos.

Exploración objetiva: Doble papila de estasis. Paresia del facial inferior izquierdo. Hemianopsia homónima izquierda. Paresia de la mirada hacia la izquierda. Marcada obtusión psíquica. Disminución de la memoria de fijación. El examen ventriculográfico orienta hacia un proceso expansivo fronto-temporal derecho. El enfermo es operado con anestesia general. Teniendo en cuenta la presencia de la hemianopsia, se explora en primer lugar el lóbulo temporal derecho. El resultado es totalmente negativo. Una punción exploradora hacia la parte posterior del lóbulo frontal tropieza con la resistencia de la cápsula abscesal. En vista de esto, se prepara un colgajo frontal derecho y se descubre la convexidad del lóbulo frontal. La exploración con la cánula ventricular demuestra aquí la existencia de una voluminosa lesión subfrontal, cuya exposición adecuada requiere la resección de los dos tercios anteriores del lóbulo frontal. Una punción exploradora permite demostrar que se trata de un absceso, el cual es aspirado, irrigado con penicilina y disecado cuidadosamente. Su pedículo, que se implanta sobre la cara posterior del seno frontal, es desinsertado mediante el bisturí eléctrico. Al lado de este primer absceso, cuyo volumen es equiparable al de una mandarina, se halla un **segundo absceso,** del tamaño de una castaña, que es extirpado en bloque (fig. 2).

El enfermo es sometido al tratamiento penicilínico postoperatorio habitual (intraventricular e intramuscular) y es dado de alta 5 semanas después de la operación en estado satisfactorio. El estasis papilar ha desaparecido casi enteramente. Sin defectos neurológicos focales, a excepción de la hemianopsia homónima, ya observada antes de ser operado. Normal desde el punto de vista psíquico.

Además del interés que ofrece la observación precedente desde el punto de vista neuroquirúrgico (curación radical de un absceso múlti-

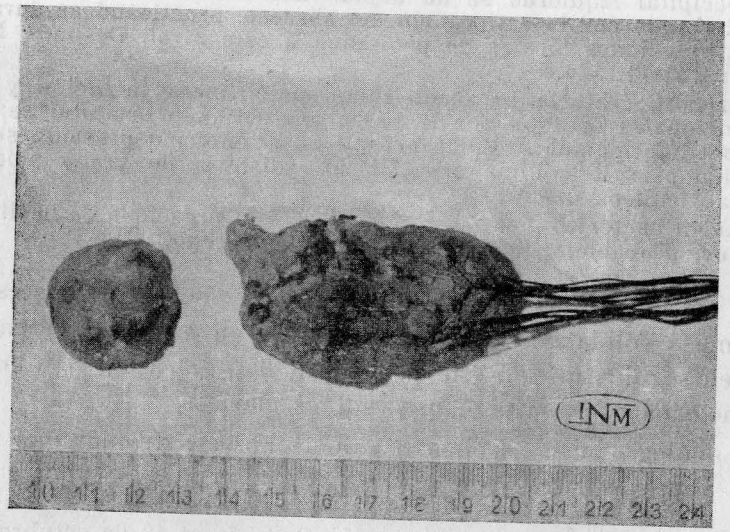


Figura 2

a) Doble absceso frontal encapsulado (caso Joaquín C.)

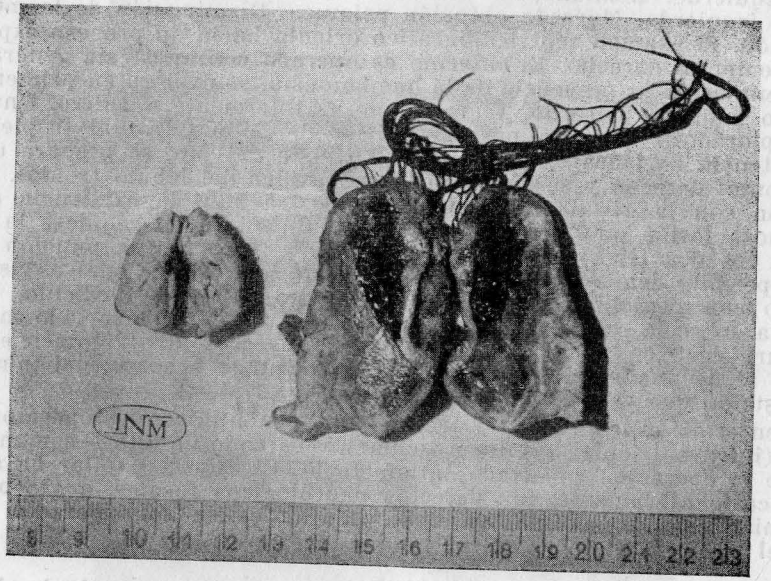


Figura 2

b) Aspecto de las mismas lesiones al corte.

ple), queremos destacar en la misma el hecho insólito de que una lesión expansiva del lóbulo frontal se acompañe de una hemianopsia homónima contralateral. Su producción se explica, sin embargo, por el volumen y características de la lesión, la cual se extendía considerablemente hacia atrás, alcanzando sin duda, la región paraselar y la cintilla.

Los antibióticos han permitido finalmente ampliar las indicaciones operatorias y extenderlas a los abscesos agudos, los cuales han sido considerados hasta hace poco como inaccesibles al neurocirujano.

Véase, por ejemplo, la siguiente observación personal, en la que pudo ser salvada la vida de la enferma gracias a la intervención del absceso en su estadio agudo.

La niña Nuria F. ingresa el 17 de diciembre de 1949, en el Instituto Neurológico (Servicio del Dr. Rodríguez Arias).

Supuración crónica del oído izquierdo desde hace 4 años, remitiendo a temporadas.

El día 24 de octubre de 1949 se inició un nuevo brote de otorrea, acompañado de otalgia, cefalea y fiebre, que no cede a pesar de un tratamiento con sulfamidas y penicilina. Es intervenida 10 días más tarde (el 4, XI), practicándosele una radical de oído y la evacuación de un absceso mastoideo. Quince días después la niña se halla totalmente restablecida, aunque persiste la otorrea. El 4, XII, reaparece la cefalalgia, de localización occípito-frontal, acompañándose de vómitos pertinaces. Hace 3 días presenta una crisis tónica, acompañada de breve pérdida de la conciencia, la cual se ha repetido desde entonces otras 5 veces.

La enferma es enviada al Servicio de Neurocirugía (21, XII, 1949) en estado comatoso y con crisis cerebelosas de presentación subintrante.

Es intervenida de urgencia. Se practica una estimación ventricular, previa la cual orienta hacia la presencia de un absceso subtentorial. Craniectomía suboccipital bilateral. Una incisión vertical y paramediana a nivel del hemisferio cerebeloso izquierdo descubre a 3 cm. de profundidad una cavidad abscesal, conteniendo un pus espeso y de color amarillo-verdoso, el cual es evacuado mediante el aspirador. Irrigación del campo con penicilina. El tamaño de la cavidad es algo menor que el de una nuez. Su porción superior y medial se halla desprovista de cápsula, mientras que hacia abajo y a los lados se halla limitada por una lámina friable, esbozo de cápsula abscesal, la cual es extirpada. Esta pseudomembrana conduce finalmente a una pequeña depresión en forma de embudo, de la que se desprende el pedículo del absceso, el cual aflora hacia delante la cara anterior del hemisferio cerebeloso. Reposición y sutura por planos del colgajo músculo-tegumentario, dejando sin suturar las incisiones durales.

Al terminar la operación la enferma se halla con perfecta lucidez de conciencia.

El examen bacteriológico del pus demuestra la presencia de un estafilococo.

El curso postoperatorio transcurre sin incidentes y la herida operatoria cicatrizada por primera intención.

A los 25 días la enferma se halla libre de toda molestia, es capaz de andar por sí sola, pero continúa presentando síntomas cerebelosos.

El 8 de febrero de 1950 se presentan de nuevo cefaleas, vértigos y vómitos, acompañados de hipertermia. La zona craniectomizada abomba y está tumefacta. En vista de esto, el día 10 de febrero se expone nuevamente

el hemisferio cerebeloso izquierdo, en el que se descubren dos voluminosos abscesos. El mayor ocupa la porción póstero superior del hemisferio. Es incindido y evacuado, irrigado con penicilina y finalmente disecado y extirpado. Se trataba de un absceso bien encapsulado, en el que, junto a la cápsula, se hallaban abundantes masas de tejido de granulación. El segundo, ocupa la porción ínfero-lateral del hemisferio, exteriorizándose hacia el ángulo y hacia el borde del agujero occipital. Se hallaba provisto de una gruesa cápsula y presentaba una disposición bilobular adheriéndose hacia delante mediante un grueso pedículo a la cara posterior del peñasco. También se llevó a cabo aquí la técnica de la aspiración, disección y extirpación. Reposición y sutura del colgajo músculo-tegumentario. El campo operatorio ha sido irrigado continuamente con penicilina, procediéndose al acabar la operación a la inyección intraventricular (de 6.000 u.) de la misma solución.

El día 27-3-1950, la niña es intervenida por el Dr. Azoy, con objeto de eliminar definitivamente el foco piógeno existente todavía en el oído izquierdo.

5-X-50. Libre de molestias subjetivas. Marcha casi normal.

En la observación que vamos a describir a continuación también nos parece decisiva la acción coadyuvante de la penicilina, pues a pesar de tratarse de un absceso de evolución crónica no existía el menor vestigio de encapsulación, siendo, por consiguiente, muy dudoso que el tratamiento operatorio aislado hubiera conseguido resolver favorablemente el caso.

Sabino R., de 29 años de edad. Su enfermedad se inicia 2 meses y medio antes de su admisión en el I. N., con fiebre, escalofríos y cefalea violenta Al día siguiente excitación psicomotriz, desorientación, confusión mental. Se le practica una punción lumbar y es diagnosticado de meningitis, siendo este el motivo de su hospitalización.

A su ingreso en el Servicio del Dr. Rodríguez Arias (5-V-1948), presentaba fuertes cefaleas de localización fronto-parietal derecha, signos meníngeos, hemiparesia espástica izquierda con participación del facial inferior. Es sometido a un tratamiento penicilínico intramuscular y subaracnoideo.

A pesar de este tratamiento el enfermo mejora escasamente. Se descubre la presencia de un estasis papilar bilateral, por lo que es trasladado al Servicio de Neurocirugía el 15-VI-1948.

La exploración muestra entonces rigidez de la nuca, Kernig, doble papila de estasis, hemianopsia homónima izquierda, hemiparesia izquierda, de predominio braquial y alteraciones sensitivas (defectos discriminativos, hipoalgesia) a nivel de las extremidades izquierdas.

El 17-VII-1948, se practica una punción cerebral exploradora en la región parietal derecha, cayéndose a 6 cm. de profundidad en una cavidad abscesal y extrayéndose de la misma 50 c. c. de un líquido turbio, de coloración negruzca. En los frotis se observa la presencia de leucocitos y hematíes en gran cantidad y flora bacteriana de tipo estreptocócico. Se inyectan 2 c. c. de torotrast.

Los piogramas practicados al día siguiente nos muestran la presencia de una cavidad del volumen aproximado de un huevo de gallina, situada en la profundidad de la región parieto-occipital. Inmediatamente después de la punción desaparecen las cefalalgias y la hemiparesia regresa lentamente. Sin embargo, 15 días más tarde, aparecen de nuevo fiebre y cefaleas violentas. En el curso de los días siguentes vuelve a desarrollarse la hemiparesia izquierda. El absceso es puncionado de nuevo, extrayéndose 35 c. c. de un pus espeso y sanguinolento. A continuación se introduce una sonda de Nelatón en la cavidad abscesal, con objeto de practicar instilaciones locales de penicilina. Estas se efectúan diariamente durante ocho días seguidos. La sonda es retirada el día 1-VII en vista de que la solución de penicilina no se enturbia ya apenas después de su instilación en la cavidad abscesal y de que el examen radiográfico muestra que ésta se halla casi completamente colapsada. En el curso de las semanas siguientes el estasis papilar regresa progresivamente, y las molestias subjetivas desaparecen lo mismo que los defectos sensitivo-motores de los miembros izquierdos. Al 2-X-1948 persiste únicamente como síntoma focal una hemianopsia homónima izquierda. El día 6-XII, es operado bajo anestesia intratraqueal con éter, practicándosele una amplia lobectomía occipital en la que se halla comprendida la porción posterior del lóbulo parietal. Cierre hermético de la dura.

Tratamiento postoperatorio habitual con penicilina.

El examen de la pieza resecada muestra en la profundidad de la substancia blancas zonas cicatrizales, alternando con lesiones inflamatorias y zonas de reblandecimiento. No se observa ninguna cavidad, ni tampoco ninguna cápsula abscenal bien constituída. El enfermo se halla en la actualidad (a los dos años y tres meses de la lobectomía) en excelente estado, presentando tan sólo una hemianopsia homónima como síntoma neurológico residual.

En la observación que antecede queda, como se comprende, sin aclarar, la génesis del absceso, aunque la ausencia de focos sépticos en la vecindad de la cavidad craneal hace lógicamente pensar en una metástasis piógena a partir de un foco alejado.

Gracias al empleo de los antibióticos es posible en la actualidad conseguir resultados favorables en los casos de abscesos metastásicos en los que la extirpación radical constituye el único tratamiento eficaz.

Un ejemplo de las posibilidades que la penicilina ofrece en estos casos lo hallamos en la siguiente observación:

Ramón V., de 19 años, ingresa en el I. N. (Servicio del Dr. Rodríguez Arias) el 31-IX-1949.

Desde ha ce ocho o diez años presenta tos y expectoración abundante, habiendo sido diagnosticado de bronquiectasia. Ha presentado en varias ocasiones brotes febriles acompañados de manifestaciones pulmonares agudas de tipo bronconeumónico. Sus manifestaciones neurológicas se inician un mes antes de su ingreso, con crisis epileptiformes caracterizadas por desviación conjugada hacia la derecha y clonias facio-braquiales derechas, que más tarde se extienden a la extremidad inferior del mismo lado En el curso del último mes las crisis se han repetido varias veces y se ha desarrollado una hemiparesia derecha. La última crisis se ha acompañado de afasia transitoria. Ultimamente han aparecido cefáleas discretas de localización frontal bilateral.

El examen objetivo muestra un fondo de ojo normal y una hemiplejía derecha de carácter espástico con Babinski y clonus del pie. No defectos sensitivos. No afasia.

Se practica al enfermo una exploración ventriculográfica, la cual nos muestra la presencia de un proceso expansivo en la región rolándica izquierda.

A través de un agujero de trépano parietal izquierdo se practica una punción cerebral exploradora, dando salida primero a un líquido turbio y a una cierta tensión, y ulteriormente a un pus espeso de color algo achocolatado. Una vez evacuados 20 c. c. del mismo se irriga la cavidad con una solución de penicilina y se inyectan 2 cm.³ de torotrast.

El examen bacteriológico del pus muestra la presencia de un neumococo.

En la piografía aparece representada una cavidad abscesal pequeña en desproporción con el volumen que sugiere el ventriculograma. Este hecho hace pensar que se trata de un absceso multilocular o múltiple.

Se practica una craneotomía osteoplástica parietal izquierda con scalp. Después de abrir la dura se produce una discreta protrusión del cerebro, en el que se aprecia un marcado ensanchamiento de las circunvoluciones a nivel de la región retrorrolándica. Se practica aquí una incisión cortical

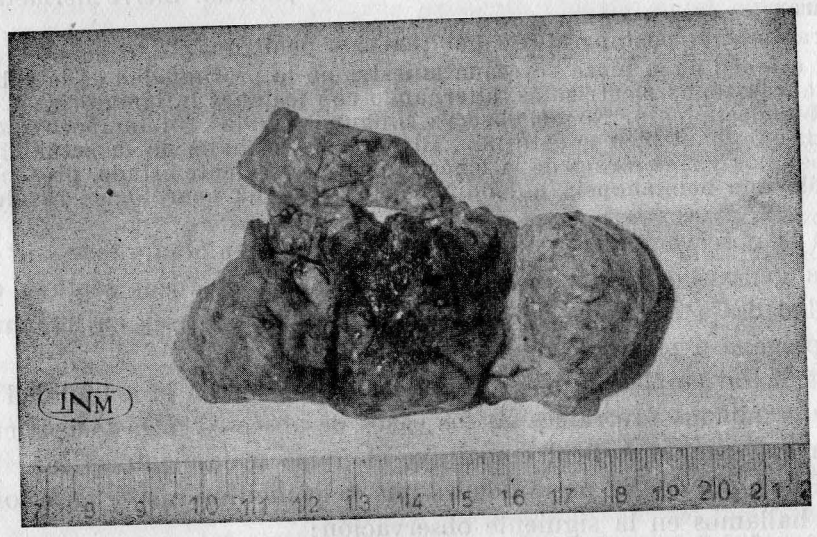


Figura 3

Absceso multilocular subagudo extirpado radicalmente (caso R. Vallv.)

perpendicular al seno longitudinal y se procede a la liberación del absceso de forma tuberosa y del tamaño de una gruesa patata (figura 3). En el curso de la disección del mismo se desgarran dos de las cavidades del absceso. El campo operatorio ha sido constantemente irrigado con penicilina.

Curso postoperatorio: Sin incidentes. La herida operatorio ha cicatrizado por primera intención.

Tratamiento postoperatorio usual con penicilina intraventricular e intramuscular.

El síndrome piramidal derecho retrograda lentamente en el curso de los dos meses siguientes. Finalmente el enfermo pasa al Servicio del Dr. Caralps (Nosocomio de Pedralbes)), donde se le practica con éxito una neumonectomía izquierda, por enfermedad quística supurada del pulmón izquierdo.

Casos como el que acabamos de transcribir no son apenas concebi

bles en la época prepenicilínica, pues el empleo de los antibióticos es tan indispensable para la intervención cerebral como para la torácica.

Según *Le Beaux,* antes del empleo de la penicilina la mortalidad de los abscesos metastásicos del cerebro era de un 95 %, habiendo pasado a un 23 %, gracias al empleo coadyuvante del mencionado antibiótico (1949).

Hay que tener en cuenta, para comprender estos cambios, que un gran número de abscesos metastásicos morían en las fases agudas o subagudas, mientras el neurocirujano esperaba para actuar la encapsulación del absceso.

El tratamiento de los abscesos subdurales paquimeningitis purulenta, también ha experimentado un cambio decisivo a partir de la penicilina, hecho que pone bien de manifiesto una reciente estadística de *Cairns,* el cual hace notar que en la época prepenicilínica fueron operados 18 casos de paquimeningitis purulenta, falleciendo todos los enfermos. En los primeros 5 casos operados con penicilina, pero con instilaciones locales en cantidad insuficiente, el resultado fué también desfavorable. Los últimos 10 casos fueron tratados con penicilina intramuscular, subdural, intraventricular y subaracnoidea, consiguiéndose una recuperación en 7 casos.

Pennybacker describió, en 1948, su experiencia sobre 18 abscesos cerebelosos. Los 9 primeros fueron tratados sin penicilina, muriendo siete enfermos; en la segunda serie, compuesta de 9 casos análogos, pero operados con penicilina, se consiguieron ocho resultados favorables. En la mayoría de los casos salvados se llevó a cabo la extirpación del absceso, aunque en dos de ellos se consiguió la curación mediante una craniectomía descompresiva y la aspiración repetida del mismo.

Es evidente que practicando un tratamiento coadyuvante con antibióticos, el método quirúrgico de elección para los casos de absceso cerebeloso es la extirpación radical.

Considerando globalmente los abscesos intracraneales (y haciendo abstracción de su localización), nuestra experiencia tiende asimismo a destacar los avances que gracias a la penicilina ha efectuado la cirugía de los mismos. Así, comparando 23 casos de absceso cerebral operados según las técnicas radicales (asociadas en la mayoría de los casos a la penicilina) con otro grupo de 23 casos operados sin penicilina y con técnicas no radicales (aspiraciones repetidas, descompresión, más aspiraciones, drenaje, marsupialización) se ve que los resultados operatorios

han sido mucho más favorables en el primer grupo, en el cual la mortalidad ha sido de un 21 %, contrastando con el 47 % de mortalidad en el segundo grupo. La mortalidad más elevada del grupo en que se han empleado las técnicas conservadoras no puede en modo alguno explicarse por la gravedad de la operación en sí, la cual es prácticamente nula, sino por el hecho de que la mayor parte de estos casos fueron intervenidos en la época prepenicilínica, no consiguiéndose a menudo con la operación eliminar en su totalidad la lesión piógena.

Los resultados de nuestra serie de extirpaciones radicales (sólo posible gracias al empleo coadyuvante de los antibióticos) nos autorizan a considerar con mayor optimismo la cirugía de los abscesos cerebrales para un futuro próximo.

La utilización de los métodos radicales lleva finalmente consigo un acortamiento considerable de la hospitalización de los enfermos, la cual se eternizaba a veces empleando el drenaje o la marsupialización.

Otros aspectos también muy importantes, aunque aquí no podemos ocuparnos en detalle de los mismos, en relación son los avances que han llevado consigo los antibióticos, son los que se refieren a la profilaxia de los abscesos cerebrales y a la posibilidad de una curación incruenta del absceso antes de haberse producido su encapsulación. A partir de la misma, en cambio, la penicilina debe considerarse como incapaz de substituir a la cirugía.

Pasando ahora al dominio de las lesiones intracraneales tuberculosas quirúrgicas vemos también que se ha operado en el mismo, desde la introducción de la estreptomicina, una verdadera revolución terapéutica.

La estreptomicina es probablemente capaz de inactivar y detener la evolución de determinados tuberculomas cerebrales, hecho que, aunque es difícil de evidenciar con seguridad en un caso dado, cabe ser inferido de un modo indirecto, de numerosos datos que nos aporta la observación clínica y sobre los que la falta de tiempo nos impide extendernos en este momento.

Esta posibilidad terapéutica nos abre perspectivas halagüeñas ante los casos de tuberculomas cerebrales múltiples y de tuberculomas del tronco cerebral, los cuales constituyen un importante porcentaje de los tuberculomas intracraneales y ante los cuales la acción quirúrgica debe considerarse como totalmente impotente.

Hay que reconocer, sin embargo, que en los estadios evolutivos avanzados del tuberculoma cerebral la estreptomicina es por sí sola incapaz

de resolver el problema terapéutico, pero su acción es, en cambio, muy útil como coadyuvante de la operación, ya que consigue eliminar el peligro de la contaminación operatoria.

Este hecho es, sobre todo, decisivo en los casos de tuberculoma cerebeloso, cuya ablación se acompañaba casi siempre de meningitis postoperatorias fatales.

Así, en nuestra casuística de 22 casos de tuberculoma cerebeloso, los resultados de las extirpaciones no asociadas a la estreptomicina fueron francamente desfavorables (obteniéndose únicamente en dos pacientes superviviendas importantes, en un caso de algunos meses; en otro, de más de 7 años), debido, principalmente, al desarrollo de meningitis tuberculosas postoperatorias. Los resultados inmediatos fueron algo mejores en los casos en que la acción quirúrgica se limitó a una descompresión de la fosa craneal posterior o a una ventriculostomía, pero los lejanos fueron también desfavorables.

En dos casos de tuberculoma cerebeloso operados con estreptomicina los resultados han sido, en cambio, excelentes.

En el caso Mill (muchacho de 12 años, afecto de un voluminoso tuberculoma invadiendo la profundidad del vermis y ambos hemisferios cerebelosos, más el derecho), la lesión no pudo ser extirpada en bloque a causa del volumen y profundidad de la misma y hubo además que conformarse con una ablación subtotal. Irrigación del campo operatorio con estreptomicina. Tratamiento postoperatorio con estreptomicina (subaracnoidea y parenteral) durante cinco meses. El enfermo se halla en la actualidad, dos años después de la operación, en estado satisfactorio Asiste normalmente a la escuela. El examen neurológico y oftalmológico son negativos.

La observación que acabamos de describir muestra que, gracias al empleo combinado de la operación y de la estreptomicina, la *extirpación total de un tuberculoma cerebeloso* puede dar resultados tan satisfactorios con una extirpación en bloque. La irrigación del campo operatorio con una solución de estreptomicina durante la excavación o la fragmentación del tuberculoma, evita la presentación de una meningitis tuberculosa postoperatoria, cuyo desarrollo era casi fatal operando en dichas condiciones. Este hecho es de gran importancia práctica, pues la extirpación en bloque preconizada por *Dolt* y *Vincent* (y considerada por dichos autores como una condición sine qua non de éxito operatorio) no siempre es posible de llevar a cabo a causa de la localización profunda y excesivo tamaño que el tuberculoma muestra en algunos casos.

En otra observación (caso Seg.), se trataba de un muchacho de 14 años afecto de un tuberculoma del hemisferio cerebeloso izquierdo, del tamaño de un níspero. Irrigación del campo con estreptomicina. Sutura hermética

de las incisiones durales. Tratamiento estreptomicínico postoperatorio de un mes de duración. En la actualidad, a los dieciocho meses de la operación, el enfermo puede considerarse como curado desde el punto de vista clínico. No vestigios de edema papilar. Los síntomas cerebelosos han desaparecido totalmente. Lleva a cabo una vida normal.

Respecto a los tuberculomas pontinos, el único éxito neuroquirúrgico que cabía hasta hace poco esperar de los mismos, era de carácter negativo y consistía en llegar a un diagnóstico exacto de la lesión con la consiguiente exclusión del enfermo del tratamiento operatorio. Este objetivo fué alcanzado en tres de nuestros casos, en los cuales pudimos, además, practicar examen necrópsico y comprobar la exactitud del diagnóstico. En el cuarto caso (sin antecedentes tuberculosos) y en presencia de un cuadro neurológico, sugiriendo el diagnóstico de un tumor cerebeloso, se exploró quirúrgicamente la fosa craneal posterior, con resultado negativo, demostrando la autopsia, más tarde, que se trataba de un tuberculoso pontino.

En contraste con estos casos, nos parece interesante describir nuestra quinta observación de tuberculoma pontino, en la que la asociación de la cirugía y la estreptomicina han permitido obtener un resultado favorable.

Se trata de una paciente (recomendada por el Dr. Subirana) de 17 años de edad, afectada de un proceso específico pulmonar, acompañado de febrículas, cuya eclosión clínica tuvo lugar seis meses antes de su ingreso en el Servicio. Tres meses más tarde apareció un síndrome de hipertensión intracraneal seguido del establecimiento progresivo de un típico síndrome protuberancial caracterizado por una parálisis de los movimientos asociados hacia la izquierda, parálisis del VI par izquierdo, disolución de los reflejos vestíbulo-oculares, hemiparesia derecha y defectos discriminativos en la mano derecha. El 24-III-1949 se practicó a la enferma una ventriculostomía diencefálica (perforación de la laminilla supraóptica) irrigándose las cisternas de la base con una solución de estreptomicina. El tratamiento estreptomicínico postoperatorio se prolongó tan sólo durante 2 meses, repitiéndose 6 meses más tarde un segundo tratamiento durante 1 mes. Las manifestaciones hipertensivas desaparecieron a partir del acto operatorio y la regresión el estasis papilar se completó en el curso de 2 meses. En la actualidad, 22 meses después de la intervención, la enferma se halla en estado satisfactorio y enteramente libre de síntomas hipertensivos. Los síntomas focales persisten, pero se han atenuado discretamente.

El diagnóstico de tuberculoma protuberancial nos parece prácticamente seguro en este caso, si tenemos en cuenta los antecedentes de la enferma, las febrículas y el resto del cuadro clínico. La desaparición de la hipertensión intracraneal debe naturalmente ser referida a la perforación de la laminilla supraóptica. La detención evolutiva del síndrome pontino, y por lo tanto la inactivación de la lesión, debe, en cambio, atribuirse a la estreptomicina.

Si tenemos en cuenta la rapidez con que suelen evolucionar hacia la muerte los tuberculomas protuberanciales (en nuestros casos, la muerte sobrevino en el término de uno a seis meses, a partir del comienzo clínico de la afección), podrá juzgarse fácilmente la eficacia de la estreptomicina, la cual, aunque no ha hecho desaparecer la lesión, ha conseguido, al parecer, paralizar su desarrollo.

La utilidad de la estreptomicina no se muestra tan evidente en los casos de tuberculoma supratentorial (de los que encontramos en nuestra casuística 18 observaciones), pues aquí las meningitis postoperatorias son excepcionales, y los resultados inmediatos de la operación han sido buenos en la mayor parte de nuestros casos ya antes del empleo de la estreptomicina. A pesar de todo, es muy posible que la estreptomicina se muestre de gran utilidad para el curso ulterior de estos enfermos, el cual hasta ahora se hallaba considerablemente ensombrecido por el posible desarrollo de nuevos tuberculomas.

Los hechos que acabo de esbozar ante ustedes evidencian de un modo suficiente *los progresos que ha hecho el tratamiento neuroquirúrgico de las lesiones expansivas de origen infeccioso, a partir de la introducción de los antibióticos*. Creo haberles mostrado que gracias a los mismos se descartan factores que entorpecían decididamente la acción quirúrgica y pueden someterse a un tratamiento operatorio radical enfermos en los que anteriormente tan sólo cabría recurrir a métodos paliativos. Numerosos casos pueden ser operados en estadios más precoces de la afección, hecho muy importante en determinados abscesos cerebrales en los que puede producirse la muerte del enfermo antes de que la encapsulación tenga lugar.

Vemos una vez más aquí la importancia que tiene para el que cultiva la especialidad neuroquirúrgica el contacto con otras disciplinas médicas y lo fructuosa que puede llegar a ser la colaboración entre representantes de las diversas ramas de la medicina.

La especialización, impuesta indiscutiblemente por la ley de la división del trabajo, no impone, como algunos creen, el aislamiento en un compartimiento estanco, sino al contrario, un contacto con las más variadas corrientes innovadoras de la medicina actual.

Algo muy parecido a lo que ocurre en el dominio de la investigación acaece en el de la actividad práctica del especialista, cualquiera que sea la disciplina médica que cultive, pero de un modo todavía más acusado

si se trata precisamente de la neurocirugía. La acción del neurocirujano requiere imprescindiblemente la colaboración de sus colegas.

La neurocirugía necesita, para desarrollarse, que la cultura médica de la comarca o del país alcance un suficiente grado de madurez y que se halle suficientemente impregnada de ideas neurológicas. La orientación del enfermo por parte del médico general es decisiva, como también lo es que el neurólogo conozca las indicaciones neuroquirúrgicas y que éstas sean establecidas a su debido tiempo.

Creo que en la actualidad dan sobradamente en Zaragoza las condiciones que acabo de señalar como esenciales para que el desarrollo de nuestra especialidad se verifique con la mayor pujanza, y esto me hace augurar para la neurología y la neurocirugía aragonesas el más brillante porvenir.

El síndrome maligno del sarampión y la complicación encefalítica

Por el Dr. M. ROYO MONTAÑÉS
Puericultor-Pediatra del S. O. E
ZARAGOZA

La asistencia de numerosos enfermos en la última epidemia de sarampión habida en Zaragoza (capital), año 1950, nos ha puesto una vez más ante los casos de evolución maligna y ante otros con cuadro neurológico que podrían justificar trabajos independientes. Hemos preferido englobarlos, sin embargo, aunque alargue algo más estas cuartillas, en un trabajo de conjunto que comprenda aspectos de esta enfermedad, susceptibles de revisión y dignos de que les prestemos atención y estudio.

Tal vez el que ofrece mayor interés es aquel que se relaciona con las formas malignas, casi fulminantes, que en el espacio de pocas horas conducen al enfermito hasta el éxitus, sin que al médico le quepa otra actuación que la de recurrir, lleno de escepticismo, a uno y otro medicamento con los que ya fracasó en tantos otros casos análogos.

¿Por qué en un determinado número de niños y en el curso de una misma epidemia, esta enfermedad adopta esas características de tal malignidad?

El lactante preferentemente, pero no con exclusividad, resulta la víctima preferida. El dramatismo de su clínica ha gravado sus detalles en tal forma en la mente de todo médico que ve niños, que resultaría superflua su descripción minuciosa. En el curso de los tres días en que evoluciona el exantema, quién antes de que haya terminado de brotar, quién en plena floración del mismo, y siempre el enfermito afectado de hiperpirexia, que alcanza límites superiores a los de evolución normal, entre 40 y 42 grados, éste, cuyo sensorio empieza a manifestarse deprimido, en contraste con la excitabilidad que hasta ahora le era característica, empieza a palidecer; el exantema, según expresión gráfica de las madres, "se le mete adentro", o si el momento fuera otro, "no acaba de salir"; los elementos aflorados plenamente se tornan más bien lívidos; los que se iniciaban, palidecen y se borran; el niño yace hipotónico e insensible a los

estímulos externos y, con convulsiones o sin ellas, puede vaticinársele un fin próximo e inexorable.

¿Por qué mueren estos niños, afortunadamente los menos, en el curso de cada epidemia?

Califícales *F. V. Gröer* de formas de sarampión tóxico, anormal por lo grave, pero que no se han de achacar a una infección secundaria, sino a los efectos del virus sarampionoso, y se deberían, con seguridad establece este autor, menos a una virulencia determinada del veneno sarampionoso que a la predisposición especial de los interesados.

Tal vez en estos conceptos de *V. Gröer*, vertidos en el tratado enciclopédico de Pfaudler, queden compendiados todos los juicios que sobre el particular hemos mantenido los médicos en los últimos lustros: ¿Infección secundaria?, ¿virus hipertóxicos o genio epidémico?, ¿predisposición individual o factor constitucional? Sobre ello, la clínica ha ido puntualizando semiología; precisando los fallos más frecuentes y destacados de estos niños que así mueren. Las frecuentes convulsiones nos orientan hacia la meningoencefalitis o encefalismos en decir más cauto; las casi comunes manifestaciones amplias y difusas de bronquitis, hacia la bronquitis capilar; la hiperpirexia coincidente con esas manifestaciones, hacia la bronconeumonía hipertóxica y, en definitiva, el colapso periférico de todos estos niños y la hipotensión que engendra su palidez, hacia la claudicación del miocardio y subsiguiente éxitus. Pero ¿qué es lo que conduce a esta semiología dramática?

Entre el total de enfermos asistidos por nosotros en dicha epidemia, cuatro de ellos evolucionaron según dicho cuadro. Brevemente reseñados, se nos ofrecen así:

Número 1.—M. C. Zaragoza. 24 meses. Hace dos días que le ha brotado el exantema. Cuando le vemos por primera y única vez, en consulta, se nos ofrece ya con cuadro de extrema gravedad. Nutrición exuberante. Exantema generalizado, que ha comenzado a palidecer hace cuatro horas. Hiperpirexia (41°); disnea muy pronunciada con tiraje; sintomatología bronquial, generalizada, con estertores pequeños en todos los campos; sensorio obnubilado; hipotonia; pulso hipotenso y tonos cardíacos casi imperceptibles; al intentar la exploración faríngea se provoca un período de apnea que le conduce al exitus.

Número 2.—C. P. Siete meses. Lactancia artificial con leche de vaca. Buen estado de nutrición. Ningún episodio patológico anterior. Se había iniciado el exantema en la noche anterior y durante la mañana (lo veíamos al mediodía), coincidiendo con algunas convulsiones, comenzando a

palidecer los elementos ya brotados. Nos ofrece en la exploración signos de raquitismo florido; rosario bastante acusado y craneotabes discreta; sintomatología broncopulmonar con estertores medianos y pequeños sin signos de condensación. Hipotonía. Hiperpirexia (40'5°). Obnubilación. La terapéutica con 600.000 unidades de vitamina D, Corticina, 200.000 unidades de penicilina en primera y única dosis y Coramina no logra modificar el cuadro que conduce al éxitus a las cinco de la tarde de ese mismo día.

Número 3.—P. R. Nueve meses. Primer hijo. L. materna hasta cinco meses; artificial con leche de vaca y suplementos desde ese momento. Nutrición floreciente. Iniciación del exantema hacia 24 horas. Ninguna enfermedad anterior. Cuando le vemos le han inyectado ya una primera dosis de penicilina. Palidez acusada, que ha borrado todos los elementos del exantema. Sensorio obnubilado. Hipotonía. Hiperpirexia. Ausencia de manifestaciones broncopulmonares. Tonos cardíacos apagados. El enfermito falleció una hora más tarde antes de que llegase la medicación prescrita a su destino.

Número 4.—Trece meses. Lactancia materna, tres meses; con leche de vaca y suplementos en déficit desde ese momento. Nutrición buena. Dentición atrasada. Rosario condrocostal discreto. Brote del exantema hacia dos días con tos reiterativa, hipertermia y obnubilación desde el comienzo. Palidez del exantema desde hace unas horas con livideces. Estertores pequeños generalizados. Disnea. Tonos cardíacos casi imperceptibles. Fallece dos horas más tarde.

Sin otros comentarios, de momento, a los hechos clínicos que de tales historias trascienden, queremos detenernos en otra realidad clínica, en cuya interpretación etiopatogénica pudiera caber alguna similitud o nexo de unión con aquéllos: la de los casos, pocos ciertamente, en que formulamos el diagnóstico de encefalitis postsarampionosa. He aquí uno que historiamos en el mismo período epidémico:

Número 5.—L. D. Movera (Zaragoza). Primer hijo de tres vivos. Diez años. Muy buen estado de nutrición y desarrollo. Ningún antecedente patológico de interés. Casi simultáneamente se inicia el sarampión en los tres hermanos; en los tres también, la evolución hasta el período de convalecencia es favorable. Hacen notar los padres la coincidencia de que los otros dos hermanos permaneciesen durante el período de exantema le-

vantados y sin mayores cuidados, y que, precisamente, el que nos ocupa permaneciese en la cama y bien preservado del "viento".

En el quinto día de haberse iniciado el exantema, y segundo de apirexia, se le levanta por primera vez y aprecian ya que al tratar de incorporarse no puede sostenerse bien de pie. Se reintegra al lecho sin que le den mayor importancia al accidente. Al día siguiente no muestra el enfermo ningún deseo de levantarse y al mediodía sorprende a los familiares con un espectacular ataque convulsivo y obnubilación profunda del sensorio. Reconocido a las tres horas de iniciarse el ataque podemos anotar los siguientes datos de exploración: inconsciencia absoluta; facies inexpresiva; párpados caídos y sin reflejo corneal; midriasis pronunciada y ausencia de reflejos pupilares; trismus muy acusado; extremidades inferiores engatilladas; posición de ambos pies en Babinski; exaltación de reflejos tendinosos; abolición completa de cutáneos; erección del pene; incontinencia de esfínteres; apirexia; tonos cardíacos normales.

Formulamos el diagnóstico de encefalitis sarampionosa y la punción lumbar que practicamos en ese momento nos da el siguiente resultado: (Dr. Millán), 7 c. c. de líquido a escasa tensión; límpido. Albúmina, 0'41 por 1.000. Glucosa, 0'42; cloruros, 7'90. Células, 18 por mm. (en su totalidad linfocitos). Globulinas: Pandy (+), Nonne y Weichbrodt (—). No gérmenes.

La norma terapéutica que se establece y sus resultados es como sigue: I-V-51. Día en que se produce el absceso: 10 c. c. de suero glucosado hipertónico al 20 %; 250 c. c. de suero glucosado al 5 %; un enema con 0'50 gramos de hidrato de cloral; 1 c. c. (0'05 gr.), intramuscular, de Antistina.

2-IV.—Persiste el mismo cuadro clínico durante todo el día, sin que la posibilidad de introducir por vía oral ningún alimento ni medicamento. Como única modificación puede apreciarse la reaparición del reflejo corneal. Se repite la misma medicación, poniéndole en este día la segunda dosis, 2 c. c., también intramuscular de Antistina. Suero glucosado y fisiológico.

3-IV.—A las cinco de la mañana de este día, 37 horas después de iniciarse el ataque que le sume en estado de inconsciencia completa, cual si el niño despertase de un sueño, abre los ojos y pronuncia algunas palabras. Cuando pasado este momento se trata de realimentarle, lo imposibilita la presencia reiterada de vómitos inmediatos a la ingestión, que remiten ante el fraccionamiento de las tomas y una solución de citrato sódico que ingiere cada dos horas. La exploración de este día acusa, además de

modificaciones del sensorio, la reparación de todos los reflejos cutáneos, el dominio de esfínteres y la apetencia de alimentos; persiste análoga exaltación de reflejos tendinosos y posición permanente de ambos pies en Babinski. Se repite la medicación del día anterior, más 500 mg. de vitamina C intravenosa.

4-IV.—De 9 a 12, intensa cefalalgia y reaparición de vómitos. El sensorio se ha aclarado hasta casi normalizarse; reaccionan las pupilas y vuelven a la normalidad todos los reflejos. La misma medicación.

En los días sucesivos se va restableciendo la normalidad en todas sus funciones, sólo interrumpida ya por algunos momentos de cefalalgia, que se acompaña de algún vómito.

El día cinco se le hace una segunda punción lumbar mediante la que obtenemos, a escasísima tensión, y a pesar de la introducción de unos 10 c. c. de aire, unas 15 gotas de líquido, completamente transparente, cuyo dictamen de laboratorio es: Células, 38 por mm^3 (en su totalidad linfocitos).

El día 7 se le levanta de la cama, apreciándose como única anomalía, marcha ligeramente atáxica, que se rectifica hasta la normalización en los tres días consecutivos, permitiendo darle de alta a los 15 días de iniciarse el proceso encefalítico. En los seis meses transcurridos hemos vuelto a ver al enfermo tres veces, sin que hasta el momento actual haya acusado ninguna anomalía.

La encefalitis sarampionosa es hecho clínico bien delimitado y frecuentemente descrito. El caso que acabamos de reseñar no dejaría de ser uno más, sin que mereciera ocuparnos de él, si no fuera porque apreciamos en su evolución y respuesta terapéutica un nuevo elemento digno dt consideración.

En julio de 1950 publica *Bazán,* en nota previa, el resultado obtenido de tratar cinco casos de encefalitis: tres sarampionosas, una urliana y otra por escarlatina, con medicación antihistamínica. Los cinco casos curan, y la acción medicamentosa, según el autor, es espectacular y confirmaría el origen alérgico de tales manifestaciones encefalíticas.

Ante este caso nuestro, con manifestaciones bien características de encéfalo alterado profundamente en su función global (no queremos decir encefalitis para no prejuzgar la causa infecciosa), llevamos a la práctica tal indicación terapéutica y su resultado es el que prolijamente hemos señalado en la historia. A las treinta horas de ponerle la primera inyección de Antistina y pocas horas después la segunda, resurge el enfermo

espectacularmente del profundo coma en el que permaneció cuarenta horas y recupera rápidamente, hasta la normalidad completa, su funcionalismo cerebral, en el plazo de diez días.

La causa de estas encefalopatías varía según los autores, y los varios criterios pueden condensarse en cuatro:

a) Invasión del sistema nervioso por el virus del sarampión.

b) Invasión del sistema nervioso por una cepa neurotrópica de este virus.

c) Reacción alérgica del sistema nervioso ante el mismo virus.

d) Infección por un virus distinto del sarampionoso.

Y las lesiones anatomopatológicas se caracterizan, según *Neal* (citado por *Sribman)* por tres tipos:

a) Congestión difusa del cerebro, especialmente de la sustancia blanca, con algunos puntos hemorrágicos.

b) Discreta infiltración perivascular.

c) Pequeñas zonas perivasculares de desmielinización.

Junto a esto, se hace destacar el que ninguna característica particular, ni clínica ni patológica, es capaz de individualizar o diferenciar las encefalopatías consecutivas al sarampión y aquellas otras que son debidas a la vacunación y viruela.

Por último, se refiere este autor también, a que la evolución de los casos que curan es generalmente "ad integrum" sin dejar lesiones como las que ocasiona la poliomielitis o la encefalitis letárgica, no acusando tampoco déficit mental. Sin embargo, *Bazán* y *Magi* citan las observaciones de *Chobert* y *Mosquio* de secuelas psíquicas que se tradujeron por idiocia, estados de confusión mental, disminución de la afectividad y de la inteligencia.

Nos imaginamos de alto interés, en el considerar sobre nuestro caso y los previamente descritos y tratados por *Bazán,* la determinación sistemática de las posibles anomalías que pudieran presentarse en el líquido cefalorraquídeo de niños afectados de sarampión. pensando, como muy probable, que tales anomalías fueran mucho más frecuentes de lo que la clínica nos evidenciaba en sus contados casos con manifestaciones tumultuarias de encefalopatía. Y precisamente, *Boquien* y colaboradores, en un estudio reciente, nos brindan un estudio sistemático en tal sentido, en el que nos ofrecen las reacciones meníngeas que han podido comprobar sobre 75 casos no seleccionados de enfermos sarampionosos. Este estudio les permite descubrir muy frecuente (65 % de los casos) una reacción meníngea, y esta reacción que observan, sobre todo, entre el sexto y octavo días de la enfermedad, es clínicamente latente en general. A veces, es elevada (112 linfocitos en su caso), pero más frecuente es que sea discreta con incremento ligero del número de elementos celulares.

No hemos de detenernos en la clínica que ofrecen estas encefalopatías sarampionosas. Nada indica que ellas hayan de presentarse cuando una vez que ha remitido el exantema, entre el cuarto y octavo días de su aparición, se inician los síntomas; ni se apreció, según *Litvac* correlación entre la gravedad del sarampión y la aparición de la encefalopatía. Nos interesa, ante todo, la posibilidad de poder llegar a una interpretación del fenómeno.

En la inmunobiología del sarampión se han llegado a establecer deducciones bien precisas que podemos condensar en: 1.ª La producción en el organismo atacado de inmunidad vitalicia; y 2.ª La fijeza del período de incubación (10-14 días) aun cuando se infecte masivamente al individuo por la vía normal de los contagios espontáneos y, de otra parte, la ausencia de reacción local, a diferencia de la viruela y varicela, cuando se inoculan intracutánea, subcutánea o intramuscularmente, grandes cantidades de material contaminante. Existiría, pues, una ***atoxicidad primaria*** de los gérmenes del sarampión.

Pirquet acude a explicar este fenómeno estableciendo una semejanza con los mecanismos desencadenados por las inyecciones parenterales de un suero heterólogo primariamente atóxico y por los cuales el organismo pone en actividad los mecanismos defensivos específicos para expulsar la proteína inyectada o bien los gérmenes patógenos invasores. El organismo empieza por producir anticuerpos que reaccionan específicamente con la proteína heteróloga, y los productos resultantes de la reacción antígeno-anticuerpo son tóxicos. Sólo cuando éstos alcanzan un determinado nivel, y en alcanzarlo se invierte el período de incubación, empieza el período prodrómico del sarampión, o el exantema sérico tras la inyección de un suero. El ritmo de proliferación de los gérmenes etiológicos no juega, pues, ningún papel en el desencadenamiento del cuadro en el que sólo influye la rapidez con que el organismo produce los anticuerpos específicos.

Esta concepción de *Moro* y *Pirquet* de base científica tan sólida, por la que se llega a establecer la atoxicidad primaria del virus o germen sarampionoso, y a una explicación del desencadenamiento de la semiología exantemática tras el período de incubación, es lo que nos permite derivar la patogenidad del sarampión en sus aspectos de malignidad y en el concreto de la producción del cuadro encefalítico, hacia bases so-

bre las que no se conceda al germen en sí el papel preponderante que se le viene atribuyendo por similitud, que tal vez no existe, con lo que ocurre con otros gérmenes infecciosos.

El exantema sarampionoso, como tal o como enantema, con su evolución característica de cuatro días, es una reacción orgánica tan generalizada, que difícilmente podemos excluir fracción alguna del todo individual en su participación. Lo vemos en la piel y en las mucosas externas; lo escuchamos procedente de la mucosa bronquial y lo intuímos afectando a la del tracto digestivo en las manifestaciones dispépticas que con frecuencia les acompaña. Según esto, no nos expresamos correctamente cuando nos referimos a la bronquitis, laringitis o enteritis que, con sintomatología tantas veces tumultuosa, observamos acompañando o en la defervescencia del exantema y que desaparecen ordinariamente, siempre que sobre este terreno, bien dispuesto sobre todo en sus mucosas, no prende una infección bacteriana y prolonga la sintomatología con persistencia de reacción febril, que de otra forma remite al compás del exantema.

¿Será preciso, por lo tanto, como lo hace *V. Bogaert,* para defender su teoría según la que la encefalitis sarampionosa sería un fenómeno anafiláctico que se produciría en el tejido nervioso por una reacción antígeno-anticuerpo, de ordinario al margen de esta reacción gracias a la protección de la barrera hematoencefálica, que esta barrera pierda su poder protector por lesiones anteriores de tal sistema o por condiciones especiales en que se encuentre el sujeto, para que se produzca la complicación nerviosa?

Nos parecen más convincentes los resultados obtenidos por la investigación sistemática de *Boquien* a que antes nos referimos y, según la cual, en porcentaje que se eleva a 65 de líquidos procedentes de sarampionosos sin manifestaciones neurológicas ostensibles acusan anomalías más o menos pronunciadas, que habrán de ser expresión de una participación del sistema nervioso en el cataclismo reaccional de tal choque anafiláctico que sería, en definitiva, el brote sarampionoso.

Según esto, habría que revisar en la misma medida, el mecanismo por el que se llega a la fiebre y evoluciona la gráfica de la temperatura, tan característicamente, que nos permite anticipar la existencia de una complicación si no se ha restablecido la normalidad calórica pasado el cuarto o quinto día de enfermedad clínica.

El sarampión, creemos que justificadamente, ha sido y viene siendo beneficiado en su tratamiento por sulfamídicos primero y por antibióticos después, pero aun siendo grande el beneficio que procuramos al enfermo sarampionoso con tales farmacos, no hemos visto modificarse con ellos en ningún grado ni la evolución del exantema ni la de la gráfica térmica. El niño cura mejor su sarampión, porque evitamos complicaciones, pero éste aflora a la superficie y se mantiene febril, a pesar de aquellos medicamentos. Actuamos sobre los gérmenes que se harían patógenos de otra forma, pero el virus sarampionoso sigue comportándose como atóxico y queremos ver en esa inmodificación de la fiebre y del exantema más que una resistencia de tal virus a esa medicación, una confirmación del mecanismo anafiláctico según aquella concepción de *Pirquet.*

La fiebre del sarampionoso carecerá, pues, de significado infeccioso al modo que la concebimos para la generalidad de las infecciones, y pasará a ser simple alteración térmica en la que jugará el principal papel la participación que el sistema nervioso y sus centros termorreguladores tendrían en todos los enfermos ante la reacción antígeno-anticuerpo que señalábamos antes.

El sistema nervioso participaría de los efectos de tal reacción anafiláctica en todos los casos y ello en mayor o menor grado, como agudos o tenues vemos que son las restantes manifestaciones del sarampionoso, sin que ello quiera decir que haya de existir paralelismo entre las manifestaciones externas o exantemáticas y las que interesan a aquel sistema.

Sólo así creemos que tienen una explicación razonable la mayoría de los fenómenos clínicos e incluso anatomopatológicos que han venido apreciándose junto a estas encefalosis: la instauración rápida del cuadro, la globalidad de afectación del encéfalo y la restitución "ad integrun" de la gran mayoría de los casos. El mismo momento en que se hacen ostensibles las manifestaciones clínicas de encefalosis (entre el cuarto y sexto días y una vez que el exantema se halla en franca regresión); ¿no apreciamos en la evolución de las manifestaciones externas una progresión en onda desde que se inicia el enantema hasta que, tras iniciarse el exantema en la cara, llega éste a mostrársenos en toda su pujanza en el tronco y extremidades cuando ya va apagándose en la cara? El que sean tan contados los casos en que se hace ostensible clínicamente la encefalosis, habría de quedar invalidado, si de ello quisiera deducirse una negativa de tal afectación, con la comprobación de lo contrario siguiendo por el camino iniciado por *Boquien* para lograr visualizar sobre el líquido las repercusiones que sobre éste pueda engendrar. Por último, la ousencia de especialidad en las lasiones comprobadas anato-

mopatológicamente, con congestión difusa del cerebro, punteados hemorrágicos, infiltración perivascular y, a lo sumo, escasas zonas de desmielización, hablarían también en análogo sentido.

Brogi, G. y *Landucci, L.,* reconocen la importancia que tiene, en la concepción patogénica del sarampión de *Moro* y *Pirquet,* el elemento individual; diríamos, la mayor o menor reactividad de cada individuo ante los efectos de la reacción antígeno-anticuerpo desencadenada por el virus sarampionoso. Pero no explicaría, a juicio de aquellos autores, el aumento de casos de encefalitis subsiguientes al sarampión en los últimos años, y con *Bentivoglio* creen que tiene también su importancia el factor epidémico de la complicación encefalítica sarampionosa. Pensamos, sin embargo, en que tal aumento de encefalosis esté más de acuerdo con una clínica más severa y posible mayor interés del médico por justipreciarla, así como con los datos analíticos de la investigación.

Sobre los tres puntos de apoyo siguiente: 1.º Atoxicidad primaria del virus sarampionoso con base experimental. 2.º La frecuente participación, hasta un 65 %, del sistema nervioso en las alteraciones orgánicas que engendra el sarampión; y 3.º En la evolución clínica y respuesta terapéutica a los antihistamínicos que ofrecen los casos en que la encefalosis adopta forma aguda, es, pues, en lo que basamos nuestro punto de vista reseñado hasta aquí de que tales encefalosis tengan como único origen o causa la reacción alérgica del sistema nervioso al virus sarampionoso.

Y sobre esta base, y a la luz de tales hechos, cabe ya el preguntarnos de nuevo como hacíamos al comienzo de este trabajo. ¿Por qué mueren estos niños en el curso de cada epidemia bajo aquel cuadro dramático del síndrome maligno? Y forzosamente habremos de concluir con conceptos muy semejantes a los que transcribimos de *V. Gröer,* o sea, que estas formas de sarampión, anormales por lo graves, no se han de achacar a una infección secundaria, sino a los efectos del virus sarampionoso y se deberían, menos a una virulencia determinada del veneno sarampionoso que antes, concluíamos, era primariamente atóxico, que a la predisposición especial de los interesados. A la especial reactividad alérgica de ese contado número de niños que se mostraría en forma de brutal choque anafiláctico del que no quedaría excluída ninguna parcela del todo individual y ante la que el cerebro y sus centros termorreguladores, profundamente interesados por el mismo, nos ofrecen esas hiperpirexias excepcionales con las características de reaccionales más que infecciosas y junto a las cuales, el corazón y otros órganos vitales de la economía, interesados también por el mismo choque, claudican hasta lo irreparable.

Para *Degkwitz* sería indudable que en los niños de constitución normal se observan casos anómalos del sarampión en sentido de su malignidad; pero en cada caso particular es difícil dilucidar si el síndrome maligno depende sólo de la reacción entre el virus y la persona o si interviene como tercer factor una complicación que decide el curso clínico especial. Ahora bien, aparte de la dificultad insuperable que en cada caso particular hallaremos en el momento de determinar categóricamente la normalidad o no de la constitución de cada niño, contamos hoy con el elemento de juicio valiosísimo para estos efectos de la eficacia terapéutica de unos fármacos que habiéndose mostrado impotentes ante tales supuestas complicaciones nos orientan a admitir la importancia decisiva que en la determinación del síndrome maligno del sarampión le corresponde a aquella reacción entre el virus y la persona, y sin que con ello tratemos de negar la existencia real de complicaciones que con cuadros bien precisos (otitis, neumonías, etc.) se nos ofrecen y curan de ordinario con tales medicamentos.

Un nuevo aspecto terapéutico parece desprenderse de aquellas interpretaciones. *Bazán* aporta los primeros casos conocidos por nosotros de utilización de un antihistamínico de síntesis, el Benadril, ante tres casos de encefalosis sarampionosas, con el resultado ya indicado. En los medios pediátricos americanos tiene eco tal aportación, y en comunicación a la Sociedad Argentina de Pediatría, *R. Maggi, F. R. Etchegaray* y *A. D. Mena* presentan dos casos de encefalitis postvacunal que ofrecería las mismas características y en las que obtienen análogos resultados con esta terapéutica. *Bazán,* en la misma sesión y Sociedad, aporta seis casos más, que uno a los señalados antes, con resultado igualmente satisfactorio y espectacular, y a ellos unimos este nuestro, que no por ser sólo unidad deja de tener valor en la suma de resultados igualmente beneficiosos.

La terapéutica de fondo del sarampión, hasta el momento actual, puede condensarse, aparte de los cuidados higiénicos, en la utilización de sulfamídicos y antibióticos, que tienden, más que a curar el sarampión en sí, a evitar complicaciones infecciosas. Con ellos llenamos, pues, una indicación profiláctica cuyo momento de aplicación tal vez anticipamos o interrumpimos prematuramente. La enfermedad sigue su curso,

a despecho de unos y otros, y en el momento de mayor peligro, que es cuando el exantema remite y la fiebre desciende, es cuando de ordinario se suprime ya aquella medicación, dando lugar a que los gérmenes patógenos, libres de bacterioestasis y antibiosis, puedan actuar libremente. Nosotros, en esta misma epidemia, hemos tenido algún caso que nos confirma en lo dicho, viendo cómo a las 48 horas de suspenderse la medicación penicilínica, que venía aplicándose al enfermo desde la iniciación del exantema, se iniciaba, tras dos días de apirexia, un foco de neumonía, comprobado radiológicamente, y con respuesta favorable e inmediata a nuevas dosis de penicilina.

De acuerdo con aquella concepción patogénica, pensamos en que podría proporcionársele mayor beneficio al sarampionoso, administrándole desde el comienzo del período exantemático y durante los cinco días de duración de éste, un preparado antihistamínico, para iniciar seguidamente la aplicación de sulfamidas o antibióticos durante tres o cuatro días más.

En todo caso, y de no procederse así, la medicación antihistamínica vimos que abría un nuevo horizonte a la hora de iniciarse manifestaciones encefalíticas. Ciertamente que las curaciones de estos procesos antes de que se utilizase esta medicación eran en número considerable, pero, junto a ellas, tampoco los índices de mortalidad de los mismos eran despreciables, pues *Hoyne* y *Slotkowski,* sobre 20 casos, vieron morir al 15 %; *Reisman* y *Rosen,* sobre otros 20 casos del mismo origen, presentan un 10 % de fallecidos, y de la estadística de *Litvak,* elaborada sobre la epidemia de Nueva York de los seis primeros meses de 1941, y en la que comprende 80.000 casos de sarampión, fallecieron un 15 % de los 60 casos afectados de encefalitis, y entre los 56 casos de su propia estadística tiene 8 fallecidos, con una mortalidad de 14'3 %.

Junto a esto, la evolución clínica tampoco suministra restituciones tan frecuentes y completas que nos permitan despreciar la posibilidad de conseguirlas por otra vía. *M. Pragins* y colaboradores nos ofrecen buen acopio de signos residuales en forma de inestabilidad emocional, defectos de memoria y alteraciones del sueño, junto a otros de relativa importancia: temblor, convulsiones y muy poco frecuentes parálisis; contracturas y defectos de fijación y dilatación pupilar.

A las medidas terapéuticas propugnadas hasta ahora, sintomáticas las más y empíricamente causales las menos: sulfamídicos y antibióticos; vacuna encefalítica (cepa de herpes F, Comisión Matherson) o

terapia por proteínas extrañas recomendada por *Hamilton* y *Hons* (vacuna tifoidea mixta por vía endovenosa), cabe unir, pues, con aquel fundamento, el propugnado por *Bazán* y que nosotros hemos puesto en práctica en el caso de referencia.

Los antihistamínicos de síntesis, cuyo mecanismo de acción es todavía objeto de discusión, vendrían a actuar impidiendo la reacción antígeno-anticuerpo e inactivando el complemento, y esto, unido a la comprobación que hacen *Meier* y *Bucher* de que no interfieren la inmunidad, sino que, por el contrario, aumentan la producción de anticuerpos, y a la disminución que provocan de la permeabilidad capilar y estimulación de las funciones adrenérgicas potencializando a la adrenalina, harían de ellos una medicación causal bien fundada atendiendo a la concepció etiopatogénica de *Pirquet.*

Nosotros utilizamos la Antistina en inyección intramuscular, con una dosis inicial de un centímetro cúbico (cinco centigramos) y sucesivas de dos centímetros cúbicos, hasta inyectarle, por la misma vía, diez dosis. *Bazán* utiliza el Benadryl y por vía intravenosa, comenzando, igualmente, con una dosis de tanteo inferior a las sucesivas, si no observa en la primera reacciones desagradables.

BIBLIOGRAFIA

F. V. Groer.—Trat. Encic. de E. de la I.—Pfaundler y Schlossman. TII. p. 31.

Bazán.—Encefalitis postinfecciosas tratadas por la medicación antihistamínica.—Arch. Arg. de Ped., julio de 1950.

I. Sribman.—Encefalitis sarampiosa y su tratamiento. Arch. Arg. de Ped., abril de 1951.

Boquien, Y.; Hervouet, E.; Duhamel.—Las reacciones meníngeas durante el sarampión.—La Press Medical, 1950: 242.

Litvac.—Encefalitis como complicación del sarampión.—Am. Jour. or Dis. of Children.—Febrero, 1943.—Refer.: Acta Ped. Esp., núm. 21.

Brogi, G. y Landucci, I.—Contribución al estudio de la encefalitis postsarampionosa.—Riv. di Clin. Ped., T. XLVI, 83, 1949.—Refer.: Rev. Esp. de Ped., T. VII, núm. 3.

Degkwitz.—Tratado de Pediatría: Bamburger-Degkwitz. p. 362.

R. Magi, F. R. Etchegaray y A. di Mena.—Consideraciones sobre dos casos de encefalitis postvacinal.—Arch. Arg. de Ped., abril. 1951.

Hoyne y Slotkowski.—Citado por Sribman.

Reisman y Rosen.—Citados por Sribman.

M. Pragins, B. M. Shinners y R. Rochestesr.—Encefalitis sarampionosa.—Pediatrics, vol. V; núm. 4; 1950.—Refer.: Acta Ped. Esp. núm. 105.

Plasmocitoma solitario del maxilar superior

Por el Dr. FERMIN NAVARRO SANCHEZ

Médico Estomatólogo

El conocimiento del plasmocitoma como una neoformación completamente autónoma y su aceptación entre los tumores con todas las prerrogativas y atribuciones de éstos, constituye un hecho relativamente reciente, porque aunque ya, en 1873, *Rustizki* y más tarde *Kahler, Wallgreen* y otros describieron mielomas de células plasmáticas en los que el elemento dominante lo constituía una célula de caracteres estructurales semejantes a las plasmazellen, el estudio de neoformaciones constituídas por estas células sin relación alguna con otras neoplasias análogas localizadas en los órganos hematopoyéticos, constituye un hecho de estos últimos años.

Las analogías, tanto morfológicas como genéticas que existen entre los mielomas y los plasmocitomas, así como el estudio del presente caso, justifican el que se haga un estudio detenido del mieloma.

El mieloma y el plasmocitoma son tumoraciones de células plasmáticas que ordinariamente se consideran como una unidad nosológica, que producen lesiones múltiples, sistematizadas en el organismo, que fueron descritas por primera vez por *Kahler,* de quien también toma el nombre. En contraposición a la mielomatosis o plasmocitosis generalizada, el plasmocitoma solitario es una afección mucho más rara, aunque existen casos publicados con asiento preferentemente en la mucosa de la nasofaringe y en los huesos únicos, cómo vértebras y clavículas.

Estas tumoraciones de color gris o rojizo están constituídas casi exclusivamente por células cianófilas de *Cajal* o plasmocitos de *Unna,* apareciendo con un contorno cúbico o poliédrico debido a las presiones a que están expuestas; su núcleo es excéntrico, y los granos de cromatina se disponen en radios de rueda.

Estas células se relacionan con los linfocitos por una parte y con los monocitos por otra, siendo consideradas por muchos autores como una forma intermediaria de la serie blanca.

El cuadro hemático presenta generalmente una anemia de tipo hiper-

crómico y una leucocitosis neutrófila. La punción esternal revela un considerable aumento del número de células plasmáticas. La velocidad de sedimentación se encuentra muy aumentada. Pueden presentarse alteraciones en los iones Ca. y Ph. consecutivas a la decalcificación y fallo renal.

Otro síntoma de la alteración del metabolismo proteico viene dado por la presencia en orina de la albumosa de *Bence-Jones,* que se reconoce porque precipita a una temperatura de 50º - 60º, redisolviéndose a los 85º, para volver a precipitar al enfriarse. Este síntoma no suele encontrarse mas que en el 50 % de los casos.

No se sabe todavía la naturaleza ni la etiología de este síntoma ni el camino de su producción. Para unos sería debido a la liberación de proteínas existentes en el interior de las células plasmáticas, mientras que para otros, *Geis* entre ellos, se trataría de un glucoproteido análogo a la mucina, que se originaría por la destrucción de la elastina del tejido óseo, motivada por el crecimiento tumoral.

Según las últimas investigaciones histopatológicas, los enfermos que presentan este síntoma ofrecen en su riñón un cuadro muy característico. En la autopsia se encuentran en los tubos renales cilindros proteicos muy densos que producen la atrofia de aquéllos, originando insuficiencia renal. En los casos avanzados se forman alrededor de estos cilindros células gigantes multinucleares del tipo de las de cuerpos extraños. Este cuadro ha sido producido experimentalmente en animales por inyección de esta proteína, según los trabajos de *Magnus-Levy* y *Mac-Mahon.*

En algunos casos se han llegado a observar en la sangre periférica células mielomatosas. Su hallazgo constituye más bien una rareza, pero en algunas ocasiones pueden alcanzar tal proporción, que se produce un verdadero estado leucémico. También es frecuente observar plaquetopenia, con aparición de diversas manifestaciones hemorrágicas, sobre todo en piel y mucosas.

Es interesante el comportamiento de las proteínas plasmáticas, cuya alteración es el reflejo de un metabolismo alterado casi siempre en el sentido de una hiperproteinemia, aumento que corresponde sobre todo a las globulinas, mientras que la albúmina se mantiene, por lo general, normal e incluso descendida.

Hoy existe la tendencia a considerar al mieloma de células plasmáticas como una afección que puede localizarse en todos aquellos órganos o tejidos que posean una cierta capacidad hematopoyética, aunque ésta

sea latente y no se manifieste en forma activa más que en determinadas ocasiones, siendo ésta la razón que explica la aparición de proliferaciones de carácter tumoroide en todos aquellos sitios donde existen elementos capaces de transformarse en células de carácter plasmocitario.

Casi todos los plasmocitomas, acompañados de localizaciones en los huesos, se deben considerar como producto de las metástasis del tumor originario.

La frecuencia del plasmocitoma solitario, como tumor primitivo extramedular, no es muy grande, aunque en los últimos años, tal vez por haber dedicado mayor atención a la cuestión, van siendo ya numerosos los casos publicados.

James recoge 30 casos de localización en órbita. *Claiborn* y *Ferris* recogen 15 casos de distintas localizaciones. *Knab* describe un caso de plasmocitoma en la enfermedad de Paget. *Schwanger* y otros, en "The American Journal of Patology", en 1947, publican otro caso localizado en estómago en un antiguo ulceroso que hubo que operar por estenosis pilórica. *Hefermann* comunicó otro caso localizado en duodeno y páncreas. *French* presentó un caso de plasmocitoma en cerebro localizado en región hipotalámica. *Costen* estudia otro localizado en la base de la lengua. *W. Tenant* hace una revisión de 49 casos.

De toda la revisión de plasmocitomas aislados, el único caso que he encontrado de localización, en maxilares, ha sido el citado por *Spitzaer* en el "Brit. Med. Jour.", núm. 4.560, de mayo de 1948, en ángulo izquierdo de maxilar inferior.

El caso por mí estudiado se refiere a la enferma N. P. M., con la siguiente historia clínica: Enferma de 69 años de edad, natural de Moyuela (Zaragoza), se presentó en la consulta el día 2 de agosto de 1950, aquejando que hace un año no puede llevar una prótesis que tiene del maxilar superior, porque le ha crecido la carne.

Antecedentes familiares.—La madre murió de parto; el padre, no sabe de qué ni a qué edad, aunque sí que marchó a Barcelona, muriendo muy viejo. Han sido cinco hermanos, habiendo muerto tres; dos de pequeños, no sabe de qué, y el tercero, a los 62 años, de enfriamiento.

Antecedentes personales.—No recuerda haber padecido más enfermelad que las propias de la infancia. Menarquia a los 14 años, con un ciclo menstrual de 5-6/24; menopausia a los 52 años. Se casó a los 17 años, habiendo tenido ocho hijos, de los que viven cinco, éstos sanos; dos murieron de sarampión, y el tercero, a los 20 días de nacer, no sabe de qué.

Enfermedad actual.—Desde hace más de dos años empezó a notar molestias cuando llevaba el aparato protésico, que le desaparecían al quitárselo y que se localizaban a nivel del |1-2, por lo que dejó de llevar la prótesis, primero a ratos, después a temporadas, hasta que hace aproximadamente un año se lo quitó de una forma definitiva, y ahora, al querer volvérselo a colocar, se encuentra con que no puede, porque le ha crecido una masa de carne en el sitio que sentía las molestias. Esta masa tumoral no le ha causado ningún daño; si acaso alguna ligera molestia.

Examen y exploración de la boca.—Presenta la siguiente fórmula dentaria: $\frac{7-5-1}{7-6-4-3-2-1} \Big| \frac{7}{1-2-3-5}$ dientes descuidados, pero sanos, y a nivel de las piezas| 2-3 que le faltan, una tumoración del tamaño de una almendra, de color rojo oscuro, indolora al tacto y que sangra con facilidad al tocarla, dando la sensación de un granuloma piógeno. Al insistirle nuevamente en el interrogatorio, no recuerda la existencia anterior de ningún proceso inflamatorio ni agudo ni crónico, y todas las piezas que le faltan en el maxilar superior le han sido extraídas hace más de cinco años. Explorando con el estilete, éste penetra más profundamente que lo que la configuración de las partes vecinas hace sospechar, no apreciándose la presencia de ningún secuestro.

Como consecuencia de la historia que antecede, senté el diagnóstico de: Posible osteomielitis con granuloma piógeno, aun cuando no pude localizar el secuestro, proponiéndole a la enferma el hacerle una radiografía para su localización y confirmar el diagnóstico que se le practicó (fig. 1), encontrándonos, como el lector podrá ver, con la falta de secuestro, y en su lugar, a nivel del |1-2-3, un reborde alveolar anfractuosado que diagnostiqué de osteitis; en cuanto a la masa tumoral, seguí pensando en un granuloma piógeno.

Como tratamiento se le practicó la extirpación del tumor con bisturí eléctrico, y un curetaje del reborde alveolar hasta llegar a una zona de hueso sana, electrocoagulando las partes blandas de la herida, llamándome la atención la gran cantidad de tejido óseo que tuve que extirpar hasta llegar a hueso sano, así como la blandura y el color casi normal y que no estaba en relación con la imagen radiológica.

No me quedé satisfecho después de la intervención con el diagnóstico, por lo dicho anteriormente así como por la ausencia de proceso inflamatorio anterior, junto al color rojo sumamente oscuro, por lo que se le practicó un estudio anatomo-patológico de la masa tumoral con el siguiente informe:

Figura 1

Radiografía intrabucal en la que se aprecia la lesión ósea a nivel del |1-2 que faltan.

Figura 2

Microfotografía en la que se aprecia en pequeño aumento la uniforme infiltración del dermis y escasa formación del tejido conjuntivo.

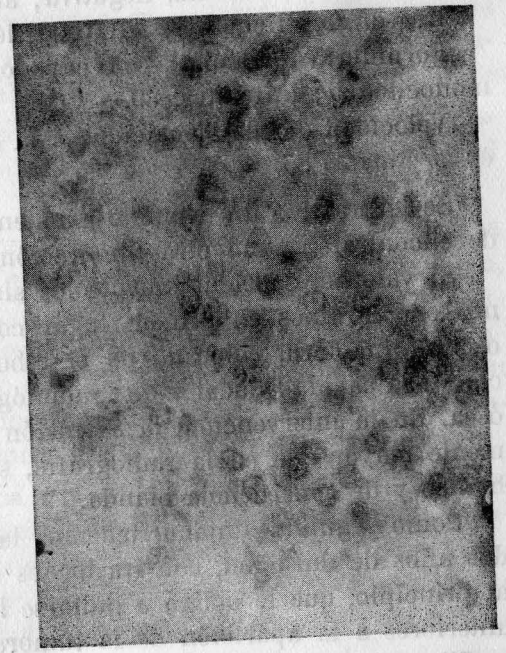


Figura 3

Microfotografía a gran aumento en la que se ven las características de las células que constituyen el infiltrado: núcleo excéntrico y granos de cromatina en disposición radiada, características de las células plasmáticas.

Análisis anatomo-patológico practicado por el doctor Antonio Zubiri.

Epidermis con ligero grado de acantosis.

Infiltrado uniforme que invade el dermis en casi toda su extensión encontrándose solamente pequeños haces de tejido conjuntivo separando las masas del infiltrado; existe una notable proliferación vascular. A gran aumento se ve que las células que constituyen el infiltrado, corresponden al tipo plasmocitario con núcleo excéntrico, cuya cromatina tiende a la ordenación radiada. En determinadas zonas aparecen células con alteraciones de tipo regresivo (cariolisis). Figuras 2 y 3.

Diagnóstico anatomo-patológico: Tumor de células plasmáticas.

Este informe me hizo pensar en una enfermedad de *Kahler* o mieloma múltiple y que en el desarrollo de la enfermedad, hubiese llegado a participar el maxilar superior. Ante la gravedad del pronóstico, y para llegar a un diagnóstico más completo se le practicaron las siguientes determinaciones:

En orina: Albúmina, negativa; albumosas de Bence-Jones, negativa.

En sangre: Hematíes, 5.100.000; leucocitos, 6.700.

Fórmula: Neutrófilos en cayado, 1; neutrófilos segmentados, 53; monocitos, 7; linfocitos, 39.

Velocidad de sedimentación: a la hora, 46; a las dos horas, 98. Indice de *Katz* 47'85.

Se le practicó un detenido examen radiológico del esqueleto para ver de encontrar alguna otra tumoración, no habiendo sido así.

Si valoramos detenidamente los síntomas que presenta esta enferma, nos encontramos en primer lugar con una tumoración de color rojo oscuro, indolora, colocada en el reborde alveolar, haciendo prominencia en la cavidad bucal y que radiológicamente da una imagen de lesión ósea. En la intervención, la extensión de la lesión ósea es considerablemente mayor que en la radiografía, siendo el hueso extirpado de color blanco y de consistencia blanda.

Como segundo síntoma tenemos la cronicidad de la lesión, mas de dos años de duración, con trastornos de tipo doloroso no muy intensos al principio, que le obligó a quitarse la protesis, siendo estos trastornos anteriores a la aparición de la tumoración.

Viene a continuación el diagnóstico anatomo-patológico con su informe claro y terminante de tumor de células plasmáticas, que puede apreciarse en las microfotografías, siendo éste en realidad el síntoma que diagnosticó la lesión.

Estos tres síntomas hacen sentar el diagnóstico de enfermedad de

Kahler o mieloma múltiple, viendo que encajan por completo en el cuadro de esta enfermedad. Falta en este grupo de síntomas la ausencia de dolor, en realidad lo que sucede no es que falten los dolores, ya que la enferma los tuvo antes de que hiciera aparición la tumoración en boca, y los tiene en la actualidad en el momento que se coloca el aparato, lo que sucede es que los dolores son producidos por compresión de la tumoración sobre la lámina externa del hueso y periostio y en el momento que esta tumoración tuvo espacio libre para crecer por destrucción de la lámina externa del hueso, periostio y mucosa gingival, en cuya labor debió de influir de una forma activa la presión de la protesis, cesó la compresión y su secuela el dolor. La localización de las tumoraciones plasmocitarias por orden de frecuencia son, según *Paas:* cráneo, vértebras de la región dorsal, costillas, huesos cortos, huesos planos y huesos largos; siendo, por lo tanto en este caso, una localización rara.

Dos síntomas más vienen a afianzar el diagnóstico: la velocidad de sedimentación, sumamente aumentada y la fórmula leucocitaria leucopenia, ligera, con linfocitosis. La velocidad de sedimentación es uno de los síntomas que según *Leipold* no falta en ninguno de los casos estudiados y sería debido al aumento de albúmina en sangre.

En contra de esto, tres síntomas tenemos que oponer a este diagnóstico: ausencia de enemia, falta de las albumosas de *Bence-Jones* y el examen radiológico.

El examen radiológico nos hace desechar el diagnóstico de mieloma múltiple, ya que por más de que nos entretuvimos más de media hora, además, fué visto posteriormente por un radiólogo sin encontrar ninguna lesión en el sistema óseo. Ante esta ausencia de lesiones y ante la realidad de diagnóstico histológico, no queda más remedio que pensar en un plasmocitoma solitario, siendo, como veremos a continuación este síntoma, el que puede explicar la ausencia de los dos síntomas siguientes.

La ausencia de anemia, síntoma que en la casi totalidad de los casos publicados de enfermedad de Kahler acompaña a esta afección pudiéramos explicarlo por ser una lesión única y no una enfermedad generalizada y la función hematopoyética no ha sufrido detrimento, además en la mayoría de los casos la enfermedad es diagnosticada en un período más avanzado, por ser la lesión más interna, acompañándose de una regresión del estado general que también falta en este caso.

Finalmente, tenemos la ausencia de albúmina y albumosas en orina, que aunque éste es un síntoma positivo cuando se presenta, su ausencia no tiene un valor definitivo. Para *Snaper* no suele encontrarse más allá

de en un 50 por 100 de los casos, según *Hellner* es positiva en las cuatro quintas partes. Si recordamos la etiología de este síntoma, tanto en el caso que las albumosas sean producidas por la desintegración ósea, en este caso la lesión ósea es muy pequeña, como que su origen lo tenga en las células plasmocitarias, la lesión es única, el aflujo de albúmina y albumosas de *Bence-Jones* a la sangre y su eliminación por orina tiene que ser escaso o nulo. Por lo tanto la ausencia de estos tres síntomas que de momento parecían estar en contraposición con el diagnóstico de mielomatosis múltiple, apoyan el diagnóstico de plasmocitoma solitario.

La presencia de un plasmocitoma solitario del maxilar superior no ha sido citada hasta ahora, por lo menos en la bibliografía que yo he podido consultar, ya que, como he dicho anteriormente, se han citado muchos casos de plasmotitomas solitarios en la mucoa de la lengua, hasofaringe, mucosa del reborde alveolar y ganglios linfáticos de estas regiones, pero en ninguno de los casos publicados se acompañaban estas lesiones de participación ósea, siendo el único caso que he podido recoger el citado anteriormente de *Spitzaer* de localización en el maxilar inferior, habiendo sido diagnosticado clínicamente de osteitis fué tratado como tal y, únicamene por haberle llamado la atención la gran extensión de la lesión ósea el estudio histológico fué lo que le llevó al diagnóstico exacto. También en este caso las albumosas de *Bence-Jones* fueron negativas, el enfermo presentaba anemia que falta en el caso que se estudia y por examen radiológico no fué posible encontrar ninguna otra lesión en esqueleto. En este caso no se hace referencia a la velocidad de sedimentación.

La etiología de esta afección es desconocida, parace ser debida a la presencia de una noxa X, que por acción irritativa constante despierta una actividad atípica sobre los elementos menos diferenciados que los fuerza a poner en juego su enorme potencial genético sin fin biológico alguno hasta la diferenciación plasmocitaria.

¿Tendrá alguna influencia en la etiología de este caso la acción irritativa por compresión de la prótesis? No nos atrevemos a señalarla como causa etiológica, aunque sí a señalar que tanto en este caso como en el de *Spitzer* existió una acción irritativa por compresión en nuestro caso la prótesis, en el de *Spitzer* la erupción de la muela del juicio.

En cuanto al desarrollo de estos tumores, tiene dos fases: de intususcepción y de oclusión.

La de intususcepción en que el tumor es intraóseo medular, con aspecto poliquístico, tabicado y de contornos nítidos. La cortical del hueso bien pronto es empujada excéntricamente, reduciéndose a una línea.

La de oclusión es un estadio más avanzado en que, rota la cortical del hueso, el tumor aparece como una sombra nubosa extraósea que se introduce en el hueso.

En el caso que estudiamos, la imagen radiológica de la lesión corresponde al período de oclusión, viéndose las trabéculas óseas existentes en el interior de una zona socavada de hueso.

Según *Tavernier* y *Leclerc*, por la evolución del proceso, los plasmocitomas se pueden clasificar en: galopantes, que evolucionan rápidamente y forman el primer eslabón de la mielomatosis difusa, y torpidos, que evolucionan lentamente y cuya malignidad es menos acentuada, susceptible, por lo tanto, de permanecer varios años *in situ*, permitiendo una más larga supervivencia.

El caso que estudiamos corresponde a la forma torpida descrita anteriormente.

Para el tratamiento de los plasmocitomas solitarios, según *Tavernier*, dos métodos hay y que, a ser posible, deben de emplearse conjuntamente: la extirpación completa si la localización lo permite y la radioterapia. Este mismo criterio sustenta *Spitzer* en el caso citado y ha sido el que hemos seguido con esta enferma, ya que una vez extirpado y diagnosticado, fué tratada con radioterapia profunda con la dosis de 7.500 r. distribuídas en tres campos con filtro de 1 mm. de cobre y 3 mm. de aluminio, con una intensidad de 3 Ma, y a una distancia de 45 cm.

Esta enferma la seguimos viendo periódicamente, estando en la actualidad clínicamente curada.

BIBLIOGRAFIA

Allan Moore.—Anatomía patológica. La Prensa Americana. México, 1950.
Blum.—The Amer. Journ. of Roetgenology, 1947.
Costen.—The Laringodcope, 1947.
De Seze.—Bull. de la Société Medical des Hopitaux, 1947.
Dietrich.—Patología general y anatomía patologica, 1943.
Diggs y Sirridge.—Journ., of Laboratory and Clinical Medicine, 1947.
Ewing.—Oncología Salvat, 1948.
French.—Journ. of Neuropathology. Baltimore, 1947.
Graciansky y Paraf.—Les Hematodermies. Masson, 1949.
Heilmeyer.—Enfermedades de la sangre. (Tratado de Bergman) Labor, 1946.
Heffermann.—The Lancet, 1947.
Jequier-Doge.—Schweizerische Med. Woch. 1947.
Knab.—Der Chirug. Berlín, 1947.
Kibler.—Journ. of Laboratory and Clin. Med. 1947.
Ludin.—Schweizerische Med. Woch., 1947.
Mac-Mahon y Magnus-Levy.—Amer. Journ. of Path. 1936.

Mac Callum.—A test Book of Pathology. Saunders. 1945.
Schwanders.—Amer. Journ. of Path. 1947.
Schulten.—Tratado de hematología clínica. Edit. Pubul. 1944.
Vives.—Anales de Medicina y Cirugía. Barcelona, 1947.
Wintrobe.—Hematología clínica. Edit. Interamericana. Méjico, 1948.
Wuhrmann Wunderly.—Las proteínas sanguíneas en el hombre. Edit. Científico médica. 1949.
Whitby y Britton.—Alteraciones de la sangre. Salvat, 1949.
Antonio Híjar.—Mieloma y plasmocitoma. Laboratorio. Granada, 1950.
Spitzaer.—Brit. Med. Jour. 1948.
Ley, E. y Roca de Viñals.—Rev. Clin. Esp. 1943.
A. A. Morell.—Consideraciones sobre un caso de enfermedad de **Kahler.** Bol del Ins. de Pat. Med. 1950.
G. Forteza. La medula ósea esternal en la enfermedad de Kahler. Med. Esp. 1946.
Tavernier Leclerc. El plasmocitoma solitario de los huesos, tumor de malignidad atenuada. Journ. Chirg. 1941.
G. Bengoechea. Plasmocitoma Costal. Rev. Esp. Cir. Trau. y Ort. 1945.

Calvicie e higiene del cuero cabelludo

Por el Dr. JOAQUIN VALERO

Médico Ayudante en la Cátedra de Dermatología
de la Facultad de Medicina de Zaragoza

Ha sido nuestra intención al decidirnos a publicar el presente trabajo contribuir con nuestra modesta aportación, si ello es posible, a la divulgación de algunos conceptos e ideas sobre tema tan interesante y de tamaña importancia como es el de la calvicie seborreica, ya que suele acontecer con frecuencia que determinadas materias científicas posean unos matices o facetas hasta cierto punto populares o de divulgación seudocientífica, y precisamente por esta razón reine quizás un cierto confusionismo, producto unas veces de una falta de asimilación o sedimentación de ideas, y otras porque debido a ese mismo carácter semipopular, valga la expresión, que tiene este tema, se hable y se comente tan a la ligera, y al socaire de ello se propaguen de boca en boca y hasta de generación en generación ciertas teorías, conceptos o ideas más o menos peregrinas y que llevan en sí mismas, por tanto, el germen del error.

A los lectores de esta sencilla exposición ya advertimos de antemano que nada nuevo o revolucionario van a encontrar en ella, acostumbrado como se está a que la Medicina actual avance a pasos de gigante en tantas de sus ramas, con la introducción y preconización de modernos tratamientos que destruyen como castillos de naipes tantas concepciones clásicas de tiempos anteriores.

Por consiguiente, nuestro objetivo es, repetimos, modesto y limitado, pero sí creemos sinceramente que la expresión del grupo de ideas que forman el presente artículo ha de ser ventajosa y útil para todos aquellos que quieran poseer un guión-idea en el tratamiento de la calvicie seborreica.

Estado de querosis.—Poco importante por sí misma, la querosis tiene, sin embargo, interés para el clínico por el hecho de constituir la base anatomo-fisiológica constitucional que favorecerá en mayor grado o menor, diversas afecciones cutáneas, de las que algunas no aparecerán en todo el transcurso de la vida, pero sí casi indefectiblemente darán paso a la seborrea y de ésta a la calvicie.

Estas enfermedades son la pitiriasis, las hipertricosis, la hiperhidrosis oleosa, los acnés la rosácea y muchas eczemátides.

así pues, el *sustratum* fundamental del cual deriva el otro estadio o complicación importante, la calvicie, lo constituye la llamada por *Darier*, querosis o predisposición querósica de la piel; veamos a manera de panorámica en qué consiste esta alteración morfogénica.

Clínicamente está integrada por tres elementos o características fundamentales, a saber: 1.ª, una coloración de la piel de tonalidad amarillenta o grisácea; 2.ª, se percibe en la piel una dilatación en superficie y una acentuación en profundidad y altura de los poros pilosebáceos, y 3.ª, es perceptible asimismo un cierto grado de espesamiento o bastedad del tegumento.

El equivalente anatomo-patológico de estas alteraciones clínicas lo forma una ligera hipertrofia difusa de la capa córnea con tendencia a la descamación fina y con un aumento de su contenido en grasa y una hiperqueratosis de los folículos pilosebáceos.

Distribución de la querosis.—La distribución específica de la querosis es a la vez difusa y regional, es decir abarcando prácticamente a toda la superficie tegumentaria pero condensando ostensiblemente sus efectos en determinadas zonas; así, por ejemplo, ocupa con predilección y al máximo el centro de la cara, en particular la nariz en toda su extensión y surcos nasogenianos, cuero cabelludo y con mucha frecuencia también, frente, sienes, mentón y nuca para no citar otros distritos dermatológicos que omitiremos por no interesar al fin propuesto.

Etiología.—Continúa reinando bastante obscuridad en torno a la constelación de factores etiológicos, pudiendo, sin pecar de exagerados, afirmar que nos hallamos ante una más de las "nebulosas etiopatológicas" con que la Medicina tiene aún que enfrentarse en todas las ramas de su actividad. Es una anomalía tan común y sus causas deben ser tan numerosas rozando tan de cerca el estado fisiológico por lo menos en sus grados más atenuados, que los dermatólogos se encuentran ante la razonable duda de si deben darle en realidad el nombre de enfermedad.

Una verdad indiscutible sabemos, sin embargo, y es el papel predominante de la herencia directa y dos concausas desencadenantes o determinantes, cuales son la evolución sexual más o menos alterada y todo el complejo hormono-alérgico-nervioso-humoral que viene a reemplazar al añejo y en parte tronchado concepto de las autointoxicaciones intestinales. Por lo que respecta a la teoría de que el impulso causal de la querosis fuese determinado por una infección microbiana, que tanto predicamen-

to gozó en anteriores décadas y concebida y sostenida por el gran dermatólogo *Sabouraud*, hoy día se halla casi definitivamente arrumbada y solamente se admite que el famoso microbacilo de la seborrea, actúa como factor coadyuvante a manera de nocivo huésped en determinados momentos de la evolución querósica.

Evolución.—Sea como fuere la querosis y sus manifestaciones derivadas, obedecen a una ley de evolución en relación con la edad del sujeto. Así, de los seis a los diez años debuta en la escena dermatológica la primera parte, la llamada pitiriasis seca del cuero cabelludo, la cual poco antes o poco después de la floración puberal deriva en la segunda parte o pitiriasis grasa, al mismo tiempo que se desarrolla la seborrea; el tercer acto lo constituye la aparición del acné juvenil y, finalmente, el cuarto con la iniciación del despoblamiento piloso y su lamentable epílogo de la calvicie también de comienzo variable en relación con la conjunción de factores geno y fenotípicos.

Alopecia querótica y calvicie.—No podemos ni debemos extendernos en la descripción de los estadios antes someramente mencionados, pues además de hacer este estudio excesivamente farragoso, nos apartaría del factor matriz del mismo, cual es

La seborrea del cuero cabelludo.—La seborrea del cuero cabelludo aparece en general precozmente, pues en la mayoría de casos hacia los diez o doce años, el cuero cabelludo del sujeto —todavía niño— se cubre de multitud de finísimas escamas pulverulentas, secas y muy frágiles, que manchan continuamente los hombros y el cuello de los vestidos, notándose en mayor escala cuando éstos son de tonalidad oscura. Esta descamación furfurácea llamada vulgarmente "caspa", que todavía no es seborrea y que para *Sabouraud* será una saproficia del cuero cabelludo debida al *malassezia furfur*, el cual se halla en abundancia en las escamas, no perturba el cabello en este estadio, el cual sigue conservando sus cualidades de normalidad cuando menos aparente. Esta caspa puede persistir sobre todo en el sexo femenino durante largos espacios de tiempo con etapas de atenuación y períodos de exacerbación. Pero en los que van a ser seborreicos, esta pitiriasis seca se transforma en pitiriasis grasa o esteatoide alrededor de los 16 a 17 años.

En este momento las escamas comienzan a ser menos caducas, es decir, van adquiriendo mayor consistencia y espesor, permanecen adheridas al extremo proximal del cabello y cuando se exprimen entre los dedos se percibe una sensación untuosa en las yemas de los mismos.

Un síntoma acompañante obligado de la Pitiriasis esteatoide es el prurito de algunos casos francamente molesto y que tiene como consecuencia el que al rascarse quede depositado en el fondo y borde de la uña una especie de barrillo o magma pastoso, constituído por la mezcla de las escamas y la secreción oleosa y de olor a manteca rancia por su contenido en ácido butírico y demás ácidos grasos.

Todavía esta pitiriasis grasa no es equiparable a la seborrea, pero a la que sí enmascara y con facilidad puede dar lugar a confusiones. Ahora bien, a los pocos meses de aparecer la pitiriasis grasa inicia también la puesta en escena la seborrea pura y franca. Entonces, a nivel de las zonas temporales y del vertex, los folículos pilosebáceos dilatados comienzan a segregar los típicos filamentos seborreicos y apareciendo por toda la piel la secreción grasa en forma de gotitas, todo lo cual es fácilmente demostrable, pasando con fuerza sobre el cuero cabelludo previamente desengrasado por medio de un lavado detenido, el borde de un portaobjetos o en su defecto, el simple borde de una hoja o tarjeta de visita, observando en él la acumulación de gotas o mejor una banda líquida aceitosa y fluente. Este verdadero flujo seborreico pega los cabellos, los hace grasientos y relucientes y es el motivo inmediato de su caída.

La segunda forma de aparición es la propagación en forma de mancha de aceite. de la seborrea de la cara al cuero cabelludo, particularmente en los ángulos fronto parietales. Pese a que en las dos formas descritas la invasión del cuero cabelludo se realiza partiendo de la frente; este hecho no es, sin embargo, obligado, y una demostración clara de ello lo tenemos en las mujeres con intensa seborrea de la región frontal, pese a lo cual jamás ataca el cuero cabelludo, deteniéndose sorprendentemente en las estribaciones o en la misma raya formada por la primera fila de cabellos. Y, por último, la tercera forma de comienzo completamente excepcional consiste en la aparición súbita y sin previo síntoma sospechoso, de una intensa seborrea a nivel del vertex y de los ángulos frontoparietales.

Sintomatología.—La calvicie seborreica posee en propiedad tres síntomas fundamentales. a saber: seborrea, hiperhidrosis y depilación.

Podemos apreciar por el simple examen de un calvo o de aquel que está en vías de serlo, la abundancia en grasa, sobre todo el cuero cabelludo.

Si quitamos cuidadosamente esta grasa, se comprueba que emana de los folículos pilosebáceos, existiendo un paralelismo entre la intensidad de la seborrea y la de su consecuencia obligada, la depilación.

Otro síntoma que jamás falta a la cita es la abundante y fácil sudoración. Cualquier esfuerzo corporal, por pequeño que fuere, hace fluir por los poros sudoríparos del cuero cabelludo numerosas gotitas de sudor, que van resbalando por la frente.

Pero el síntoma fundamental y trascendental lo constituye la

Depilación.—Generalmente, mas no siempre, comienza por la frente, que se va ensanchando y retrocediendo el límite anterior del cabello, de un centímetro a centímetro y medio. Ya antes de que tal detalle se manifieste, el futuro calvo observa con cierta alarma que al pasar el peine, éste sale cubierto de cabellos en una cuantía e intensidad mucho mayores que anteriormente, sobre todo si se observa muy rigurosamente los preceptos higiénicos en la limpieza de su cuero cabelludo.

Durante un cierto tiempo que no puede concretarse, pues oscila entre meses y años, el atormentador síntoma de la pérdida de cabello hace mella en el espíritu del enfermo y observando cómo su frente, según antes indicábamos, se amplía y su vanguardia pilosa se bate en retirada ante el amenazador avance de la seborrea; su ánimo se ensombrece día por día.

Un paso más y comienza a caer el pelo del vertex y de los ángulos frontoparietales, formándose así, gradual e inexorablemente, la llamada tonsura y, a su vez, van aumentando las entradas de los ángulos de la frente, que tienen tendencia a reunirse uno con otro, dejando aislado un mechón o islote de cabellos en el centro de la frente. Otro paso más y este islote se extingue a su vez, quedando en este momento constituída la clásica calvicie hipocrática, en que toda la parte superior del cráneo desnudada de pelo, está rodeada de una banda o corona de cabellos que va de una sien a otra pasando por el occipucio.

Esa forma de depilación comenzante por los ángulos laterales de la frente es un carácter diferencial de la raza aria, en cambio en los pertenecientes a la raza semita se suele observar, como ya describió *Sabouraud*, un retroceso en masa pero en línea y ordenadamente de toda la frente, y este tipismo no se perderá ya en todo el transcurso del proceso depilatorio, dibujando entonces el límite del cabello un arco de concavidad anterior en lugar del arco de convexidad anterior que se produce en el tipo de calvicie aria.

Otras veces, las menos, comienza la pérdida del cabello por el vertex, cerca de la tonsura, manteniéndose localizado allí sin afectar apenas la frente o los ángulos frontoparietales hasta que, transcurrido mucho tiempo, los afecta también a ellos. Se ha consumado entonces el proceso de-

calvante; la piel del cráneo se vuelve blanca, lisa, ebúrnea, brillante y parece toda ella atrofiada o, cuando menos, algo adelgazada.

Evolución.—No se crea que las características anatomofisiológicas de la raíz del pelo sufren bruscamente los perniciosos efectos de la hiperproducción de grasa y sudor en el orificio pilosebáceo. La fragilidad del bulbo piloso y con ello la disminución de su fortaleza y vitalidad es un proceso gradual y progresivo, por lo menos durante un lapso de tiempo generalmente largo, puesto que la matriz bulbar pilosa, como todo órgano viviente, posee de un modo natural e inminente una capacidad defensiva que se opone en mayor o menor escala a su desintegración y muerte. De ahí que en los albores del proceso que fatalmente ha de abocar a la desnudez del cuero cabelludo, observemos cómo, pese a veces a la gran intensidad del flujo seborreico, los cabellos caen en una escala muy reducida, y como antes de desprenderse tienen el bulbo fuerte y macizo, costando todavía trabajo el extraerlos a tirón. Más tarde, la fuerza que se va necesitando para su extracción es cada vez menor, coincidiendo con el aumento de la depilación espontánea y su adelgazamiento hasta que, finalmente, la fuerza que se requiere para extraer un bulbo piloso es prácticamente nula durante el postrer estadio, o sea cuando el cabello cae a profusión y, valga la expresión, en progresión geométrica a la intensidad de la seborrea.

Una vez iniciada la despoblación, puede evolucionar con una intensidad constante o por paroxismos, y así comprobamos a menudo la verdad que asiste a los candidatos a la calvicie cuando nos manifiestan la relación existente entre la caída del pelo y ciertas estaciones del año, especialmente en primavera y verano.

Dos afirmaciones podemos hacer, que tienen toda la fuerza de axiomas:

1.ª Existe un paralelismo entre la intensidad de la hiperproducción seborreica y la intensidad del efecto depilatorio.

2.ª La marcha de una calvicie será tanto más grave cuanto más precozmente debute.

Según esto, los grandes calvos tienen ya su calvicie hipocrática completa a los treinta años aproximadamente. Por el contrario, cuanto más tardíamente comienza una calvicie, tanto menos sombrío es el pronóstico.

En términos generales podemos afirmar que el proceso se inicia hacia los diecisiete o dieciocho años, evolucionando al principio por brotes de agudización una vez que la capacidad defensiva pilosa a que antes aludíamos, flaquea, y entonces no es extraño que se pierdan hasta doscientos o trescientos cabellos por día, separados por intervalos de relativa calma, durante los cuales de desprenden tan sólo de doce a veinte diarios, hasta que se entra en un lapso de tiempo prolongado en que la depilación podría compararse "a la caída de las lluvias otoñales", es decir, es persistente, monótona y uniforme. Hay que tener en cuenta que la caída de los cabellos es un fenómeno normal seguido siempre de un brote de un nuevo pelo en el mismo folículo. Pues bien, en la alopecia seborreica se produce también el mismo proceso de muda capilar que en los sujetos sanos, pero con la diferencia de que los pelos de nueva formación son cada vez más finos, frágiles y caducos, sustituyéndose al cabo de algunas mudas, un pelo fuerte y sano, por un finísimo vello apenas perceptible al trasluz.

Ordinariamente el hombre joven que está destinado a la calvicie precoz ha presentado pitiriasis seca a los once años y pitiriasis esteatoide a los trece o catorce años; sus cabellos, ya muy grasos desde entonces, comienzan a caer en cantidad a partir de los diecisiete años. Ordinariamente es ya un hombre hecho, es muy piloso en todo el cuerpo y ha sido y es sexualmente precoz. La primera caída que se observa se produce, generalmente, en el verano que precede o que sigue a los diecisiete años, y esta caída es "tout a chupe" de los franceses; es decir, de un solo golpe y muy patente en razón de la abundancia de cabellos que caen. Se les puede contar por cientos cada día, cayendo de la cúspide de la cabeza al fondo del golfo temporo-frontal y al nivel de la tonsura, bastando la presión con los dedos para provocar su caída. Esta es tal, que evoca en el ánimo del médico poco advertido, la idea de una alopecia postinfecciosa si ve al enfermo por primera vez.

Por grave que sea una alopecia seborreica, ella no marcha siempre al mismo paso. Por ello, la característica neta de la misma es su evolución paroxística, siempre cortada de remisiones aparentes que hacen creer al paciente que la enfermedad se va a detener pero estas remisiones en los casos graves son siempre incompletas y, sobre todo, momentáneas. *Sabouraud* ha visto perder más de quinientos cabellos por día durante toda una estación y sus parientes señalar de mes en mes los progresos de la enfermedad. En general y en razón a las calmas pasajeras de esta afección tardará más tiempo en hacerse perfecta de lo que es dable imaginar al comienzo de los casos graves. Hay dos razones para esto. 1.ª Las calmas. Después de un período de tres o cuatro meses, durante los cuales los pelos caídos se cuentan por centenares, sobreviene una etapa de al-

gunos meses, durante los cuales el paciente no perderá más que treinta o cuarenta por día; pero los períodos de caída se producen cada vez con mayor duración, mientras que los de calma son cada vez más cortos a medida que la enfermedad se prolonga. Entonces el enfermo no pierde trescientos o quinientos como al principio, pero pierde un centenar cada día uniformemente, y esta evolución dura alrededor de una decena de años.

Repoblación.—Sería un error creer que en la alopecia seborreica el cabello no se repuebla. Se podría decir al contrario y de manera verídica, que se repuebla siempre. Sobre la cabeza de todos los jóvenes calvos precoces se encuentran cabellos nuevos que no están rotos y la pérdida del pelo viene precisamente del hecho que el cabello nuevo no vale a sustituir al que ha caído ni en el diámetro, ni en rapidez de crecimiento, ni en solidez.

Siempre el paciente notará entre los grandes cabellos que caen una cantidad de pelos muy pequeña, caducos asimismo, que son los cabellos de repoblación, pero cuyo crecimiento fué de nuevo interrumpido. El fenómeno de la alopecia seborreica es, pues, una muda paroxística, siempre seguida de una reposición capilar insuficiente e incompleta. La reposición no compensa jamás la caída porque ésta se acompaña de una atrofia parcial y progresiva de la función capilar que, poco a poco, se reduce a la nada. Es también digno de hacerse notar que esta caída de cabello se acompaña siempre de una caída parcial de los pelos del cuerpo, en especial sobre el pecho, y no faltan calvos que creen, al ver este fenómeno, que ellos van a perder todo el pelo del cuerpo al igual que pierden sus cabellos, pero aquí esta muda no se acompaña de una atrofia perceptible. Es un hecho bien conocido y sorprendente que un hombre que se hace calvo, a menudo conserva una barba espesa y dura muy abundante, al igual que las cejas frondosas y muy anchas. Se puede aceptar como un axioma que todos los grandes calvos lo serán antes de los treinta años. La seborrea del cuero cabelludo es una afección cuya evolución es siempre precoz y en todo caso su marcha se lentifica con los años: cuanto más tarde aparece la afección, tanto más tiempo puede conservar el paciente el pelo, y así un hombre que ha conseguido salvar la mitad de sus cabellos sobre el vertex hasta llegar a los treinta años, no será o tardará en ser un gran calvo.

Alopecia seborreica en la mujer.—Los cuatro grados de la querosis aparecen en la mujer también, o sea el acné juvenil, más frecuente aún en ella. La pitiriasis seca o descamativa, la pitiriasis esteatoide y la seborrea franca con pérdida del cabello, pero por lo que respecta a esta última, dos hechos importantes son a señalar:

1.° En la mujer la alopecia seborreica se produce a la vez sobre los temporales y sobre el vértex. Ella es más difusa y menos sistemática que en el hombre. En ella la región occipital está preservada siempre, en cualquier parte se produce una alopecia, si bien más igualmente difusa que en el hombre.

El 2.° hecho es que la mujer no se hace prácticamente calva. *Sabouraud,* entre miles de casos, no ha observado más que doce de evolución cálvica masculina. A despecho de una caída de una abundancia extraordinaria, la cabellera aminorada no desaparece fatalmente sobre ninguna región, quedando por todas partes una semicabellera aun en los casos más serios. Se objetará que en algunos casos muy raros en que la mujer lleva cabellos muy cortos, ella parece casi tan calva como el hombre, pero aun estos casos el dibujo de su alopecia no recuerda en nada el contorno tan neto de la calvicie masculina, pues su alopecia no tiene límite preciso.

Aunque en la mujer joven provoque gran alarma la caída del cabello entero en toda su longitud con el bulbo piloso incluído y a la vista, la repoblación es mucho más enérgica y continúa compensando mucho más satisfactoriamente que en el sexo masculino la pérdida, que acaba por paralizar el proceso de caída con la vuelta del cabello a su estado natural anterior y aun en los casos más rebeldes, de año en año, va siendo menor la velocidad de caída del cabello y ordinariamente se establecerá una suerte de equilibrio mediocre entre la caída y la repoblación, si bien repetimos, la paciente no llegará a ser calva.

Etiología y patogenia.—Ya hemos señalado a propósito de la querosis que no se trata de una causa única, antes bien, de una constelación causal o conjunto de factores que en mayor o menor proporción actúan de agentes formadores y al igual que en multitud de procesos orgánico-naturales en que la producción causal es múltiple, las dificultades se acrecientan, pues se trata de saber cómo, dónde y cuándo y en qué proporción actúan los factores responsables conocidos o sospechosos. De ahí que someramente reseñemos algunos, haciendo más o menos hincapié según la escala de su importancia etiológica.

1.° *Teoría infecciosa.*—Ya anteriormente, hemos aludido a la famosa concepción etiopatogénica del gran dermatólogo francés *Sabouraud,* para el cual la causa fundamental de la calvicie es la infección microbacilar. Según él la abundancia excesiva en cultivo puro demostraría su poder patógeno. La seborrea, pues, sería una enfermedad parasitaria.

Pero esta teoría no es muy aceptable, siendo, en cambio, mucho más probable que el microbacilo, muy extendido se implante donde encuentre un medio adecuado para poder vivir en este caso ubérrimo y que su vegetación, por tanto, sea secundaria a la seborrea; teoría. por tanto, hoy día y a la luz de los modernos conocimientos, casi en desuso.

2.° *Factor sexual.*—Es este quizás el factor etiológico más trascendental. No podemos puntualizar qué factor endocrino es el directamente responsable de esta enfermedad, aunque estamos convencidos de que esta no es obra de una sola individualidad endocrina, sino de una constelación hormonal, si bien en ella destaque de manera preponderante la hormona sexual masculina. La experiencia a este respecto de todos los autores en todas las latitudes, coincide de modo unánime en que la sexualidad está en razón directa de la intensidad de la alopecia seborreica.

Veamos someramente algunos hechos indiscutibles.

1.° El niño jamás es calvo.

2.° La edad de la calvicie seborreica tiene una coincidencia cronológica exacta con la pubertad y la adolescencia.

3.° La mujer, salvo rarísimas excepciones, no es víctima de esta afección y aun si lo es en mucho menor escala y con evolución distinta a la del varón.

4.° Los eunucos no se hacen nunca calvos, hecho confirmado en todas partes, pudiéndose citar el párrafo de Sabouraud en su libro de "Afecciones del Cuero Cabelludo", que tuvo ocasión en Oriente de organizar una encuesta con colegas dermatólogos, en virtud de la cual ésta arrojó una cifra de 350 eunucos, entre los cuales uno sólo se encontraba totalmente desprovisto de pelo, pero no por alopecia seborreica.

5.° Otro tanto ocurre con el hecho fácilmente comprobable de todos aquellos sujetos que por una u otra causa y en mayor o menor escala, son imperfectos sexualmente hablando y en los cuales se aprecia la barba rala y el bigote escaso, más frágil, al igual que el pilosismo de otras regiones; pero, sin embargo, se mantiene incólume la cabellera, pareciendo como si los individuos pertenecientes a estos dos últimos apartados, es decir sexualmente incompletos, estuviesen inmunizados contra el devastador ataque de la alopecia seborreica.

6.° Los endocrinólogos están acordes en que la masculinidad misma es necesaria para que un hombre pueda llegar a ser calvo, y de esto se deduce un corolario, cual es, el que existe un estrecho paralelismo entre la intensidad de la vida sexual y la intensidad y extensión de la calvicie seborreica, y asimismo la afirmación categórica de que el calvo precoz ha

sido también sexualmente precoz en uno u otro sentido. Marañón, como resumen de sus largas disquisiciones sobre el particular, llega a la conclusión de que a la vista de la proporcionalidad entre virilidad y alopecia, puede considerarse ésta como un factor sexual de primera fila.

Quizás todos estos hechos son los que han dado lugar al origen de la leyenda que hacía representar a los sátiros jóvenes y calvos ya en las pinturas de los vasos antiguos y que en nuestros días se asimila a los calvos que han sido sexualmente prematuros.

3.° *Factor etiológico. Constitución y herencia.* Otro hecho incontrovertible es la influencia directa de la herencia. La frase confidencial tan frecuentemente pronunciada por el padre cuando se dirige al hijo diciéndole: "Tú serás calvo como yo", tiene una confirmación científica, pues los grandes calvos, generalmente, florecen en el seno de familias de gran predominio alopécico hasta tal punto que, la mayoría de los investigadores, lo considera como factor hereditario dominante.

A propósito de esto, citaremos el hecho poco conocido de que en muchas ocasiones podemos vaticinar una calvicie o, cuando menos, predisposición a la misma, al observar a un recién nacido, pues la vermix caseosa, ese engrudo epidérmico graso de que están cubiertos los niños al nacer, pero en mucha mayor proporción y el llamado acné miliar de los recién nacidos que puede acompañarle; representan la primera manifestación de la querosis y ésta, a su vez, estaría íntimamente ligada como piensa *Jauet,* a la evolución sexual.

Por lo que respecta a la constitución se delinean dos grandes tipos constitucionales antagónicos en todas sus características, y como colofón de ellas el contraste en la alopecia seborreica, pues mientras que el tipo asténico tiene de por sí más poblada y resistente cabellera, apareciendo la calvicie esteatoide en mucha menor proporción y siempre con carácter más suave; en los tipos pícnicos por el contrario, es sabido que se ven los ejemplares más perfectos y acabados de la calvicie, llegando a ser, en boca de un autor, un tanto irónico "la suprema expresión del arte de la calvicie".

4.° *Factor racial.*—No es el mismo el que pudiéramos llamar "índice de morbilidad o de afectación seborreica en las diversas razas y países, ya que es mucho menor en las razas africana, india y países de Extremo Oriente por ejemplo, y, a su vez, dentro de estas grandes aglomeraciones raciales existen grupos en las llamadas por algunos despectivamente razas inferiores y que ha dado origen a la teoría de que la calvicie de este tipo es un producto de la civilización para su fortuna o su desgracia,

según el punto de vista desde el que se le mire o se enfoque la cuestión. Asimismo dentro de comunidades étnicamente asimilables y en el caso concreto de Europa, observamos con cuánta facilidad se desarrolla la calvicie entre los pueblos del Sur de la misma y, particularmente, en los latinos, y en cambio la dura resistencia de que hacen gala en general los individuos de las naciones anglosajonas y especialmente los países nórdicos; así pues, podemos decir que es mucho más influenciable y benigna entre los anglosajones que entre los franceses, y en éstos a su vez que entre los españoles e italianos y, en general, los pueblos de la ribera mediterránea.

5.º *Factor neuro-endocrino-vascular.*—Arribada hoy en día la teoría de las autointoxicaciones endógenas e intestinales, quedan, sin embargo, en pie algunos conceptos que a la luz de los actuales conocimientos vienen a reemplazar la que en su día gozó de tanto predicamento. Así, por ejemplo, son evidentes las relaciones del sistema endocrino-vegetativo con la calvicie y entre ellas particularmente, el grupo de las insuficiencias glandulares, tanto de la hipófisis como del tiroides y de las cáptulas suprarrenales, aunque no esté bien perfilada su acción, ya qué influyen también en la desaparición e inuficiente vitalidad del cabello en calvicies no seborreicas.

La dificultada nutrición y vascularización del cuero cabelludo que empobrece la vitalidad de la matriz o bulbo piloso, predisponiendo notablemente a su caída, bien sea como consecuencia de una viciada sustanciación de la sangre recargada de toxinas de diversa índole, producto de una alteración del recambio metabólico, o bien por un disfuncionalismo de las paredes vasculares en el sentido de fenómenos isquémicos alternantes con fenómenos de vasodilatación que, repetidos y cada vez más intensificados, originan una especie de gimnasia vascular nociva para el fino equilibrio biológico que debe presidir todas y cada de las partes orgánicas; de ahí que en los individuos estigmatizados neurovegetativos en el estudio de *Von Bergman* y, sobre todo, en los que padecen estos trastornos en grado más exquisito sea más frecuente el porcentaje de calvos, y a propósito de esto observamos que en el árbol genealógico de los neurasténicos y neurósicos de diversa índole abundan los alopécicos precoces y también, como decimos antes, con carácter hereditario predominante.

Es muy posible que el predominio de la alimentación cárnea a través de los mecanismos antes citados sea parcialmente responsable entre los factores a contar en el determinismo de la calvicie. Es frecuente el hecho

de que entre pacientes de fino espíritu de observación nos indiquen la relación observada entre la ingestión de alimentos fuertemente grasientos tomada temporal o episódicamente y el mayor número de cabellos caídos durante ese tiempo. En cambio, el resto de los alimentos o principios inmediatos ninguna modificación ostensible provocan sobre ella, antes al contrario, coincidiendo con lo que antes decíamos, los pueblos y países que son afectados con mucha menor intensidad por la calvicie son también eminentemente vegetarianos.

Y si pasamos al fisiologismo metabólico, vemos que el metabolismo del fósforo juega un papel importante, aunque no bien precisado todavía, en el origen de la calvicie, y ya es un hecho de observación antigua que la hipofosfaturia urinaria es un síntoma constante en los grandes calvos, siendo, en cambio, reciente el descubrimiento de que el factor de crecimiento del pelo es el ácido inositofosfórico, como asimismo la presencia de la vitamina H como factor importante en el seborreico.

6.º Otro grupo de factores que se señalan lo constituyen entre ellos el *trabajo intelectual.* Sin duda de ningún género, existe una relación estrecha entre el rendimiento de las más latas funciones intelectivas y la seborrea, y esto no ya refiriéndonos a la intensidad y precocidad de la calvicie de origen arteriosclerósico, sino demostrada en la juventud intelectual, pues en igualdad de circunstancias, es más grave y precoz la caída de pelo en los trabajadores intelectuales que en los demás grupos profesionales, y esto lo corrobora la declaración de los pacientes al observar que en temporadas o incluso en días en que existe una mayor intensidad de trabajo cerebral (casos vistos por mí con alguna frecuencia) perciben un mayor aflujo de grasa en frente y en cuero cabelludo, con ampliación de la sensación pruriginosa, y en plazo de 24 a 48 horas aumenta la dotación de cabellos en el peine.

El género de vida puede influenciar la calvicie, y así, por ejemplo, la existencia sedentaria puede obrar en este sentido, y así los tipos vistos y descritos con mano maestra por los novelistas, del individuo de configuración pícnica que arrastra una vida de sedentarismo y molicie adobada con su inseparable compañera la glotonería, es indefectiblemente calvo. Son también evidentes las relaciones de la seborrea con los habitantes de la ciudad, por un lado, y con los campesinos, de otro, con un predominio a favor de los calvos entre los moradores de la capital.

Por último, las condiciones higiénicas del cuero cabelludo son muy dignas de tenerse en consideración, y así vemos que el uso y abuso de lavados jabonosos, en especial con jabones no adecuados e incluso hasta

diariamente, como lo realizan algunas personas no estando justificadas por la presencia de un aflujo seborreico, y en el caso opuesto por desidia y el abandono del cuero cabelludo, perjudican notablemente la vitalidad del mismo. Autores como *Guelpa* declaran que no se debe jabonar el cuero cabelludo más que muy de tarde en tarde, excepto en los francamente seborreicos, y aduce en apoyo de su aserto el caso de los tibetanos y mongoles, que se untan la cabeza con aceites y mantienen una cabellera lujuriante en su mayoría.

Diagnóstico.—El diagnóstico de la seborrea del cuero cabelludo comporta su diferenciación con todas las posibles causas de alopecia difusa; por tanto, la primera cuestión que al médico se le plantea será asegurarse que se trata de una alopeiia difusa y no en áreas, pues la respuesta y la exploración clínica del paciente en un sentido u otro comparará un diagnóstico completamente distinto.

La segunda cuestión debe ser: ¿desde cuándo dura esta alopecia?, pues si existe desde tres semanas, por ejemplo, en las alopecias de tipo infeccioso agudo o subagudo, fiebre tifoidea, rubeola, anginas de cierto tipo, endocarditis, intervenciones quirúrgicas, partos, etc., y se recordará que la alopecia post-infecciosa o post-operatoria sigue al comienzo del accidente en un plazo de dos meses y medio aproximadamente. No existe más que un ejemplo de enfermedad no febril que pueda ser seguida de una alopecia, y ésta es la sífilis. Por eso, buscad siempre por la depilación digital si cae o no cae el cabello por detrás de las orejas: el explorador avezado debe practicar esta búsqueda sistemáticamente como un gesto reflejo o maquinal y encontrará que en la alopecia seborreica esta región conserva sus cabellos. Además, el examen local certificará la seborrea, pues la piel es oleosa, los pelos grasos están aglomerados en pequeños mechones y la aplicación de un papel de fumar resolverá las dudas, amén de una serie de particularidades que atestiguarán el estado de querosis a que antes hemos aludido. Una causa de error puede ser, sin embargo, el enjabonado reciente del cuero cabelludo, practicado horas antes nada más, que en un caso benigno y antes de que aparezcan las gotitas de grasa puede enmascarar la seborrea; pero la encuesta de los datos anteriores al último enjabonado aclarará la incertidumbre que para el médico experimentado nunca existirá. Otro caso que puede presentarse es la superposición de dos alopecias, una aguda y otra crónica, pues lo mismo que un seborreico habituado a perder sus cabellos puede sufrir una infección aguda, y en este caso la alopecia aguda ha venido a añadirse a una alopecia crónica, por igual motivo un seborreico cuya

seborrea evoluciona sordamente después de cinco años, por ejemplo, puede haber contraído una sífilis reciente. Ahora bien, el examen minucioso y competente de estos casos dará la solución del problema.

Fobias seborreicas o alopécicas.—En las jovencitas y en los adolescentes en particular, la seborrea puede llegar a constituir el motivo de una idea fija u obsesiva, que hace el tormento del sujeto y de sus familiares y deudos.

Ciertamente que no hay un exacto paralelismo entre la intensidad de la caída del cabello y la idea fóbica, pues se encuentran sujetos que soportan estoicamente la pérdida de su antes hermosa cabellera, y, por el contrario, otros, en mucho mayor número por cierto, que se convierten en víctimas de verdaderos complejos de ansiedad y angustia aun con un volumen de caída pilosa relativamente dicreto, inicial y tal influenciable por la terapéutica. Opina *Sollier* que los jóvenes que hacen de la caída de sus cabellos una idea fija no son ordinariamente afectos de una seborrea grave. Son los enfermos que asaetean al médico con sus preguntas, con sus problemas y con sus preocupaciones, que en ocasiones colocan al dermatólogo ante delicados dilemas o verdaderas encrucijadas, de las que se ve y se desea para salir airosamente, a fuerza de un derroche de autoridad, paciencia, psicología mundana y don de gentes; enfermos que llevan un recuento casi matemático del número de cabellos perdidos y que en cada visita nos dan la cantidad perdida desde la anterior consulta y con arreglo a ello nos proporcionan un cálculo de probabilidades sin fin, con razonamientos como el siguiente: Supongamos que yo tenga doscientos mil pelos sobre mi cabeza, si yo pierdo a razón de tantos por día, mi cabeza estará desnuda en un plazo de tantos años.

Aparte de los casos francamente psicóticos que se polarizan casi exclusivamente en el bello sexo comprensible desde el punto de vista de la humana vanidad por constituir la posesión de una lujuriante cabellera, el ideal casi supremo dentro del mundo de atractivos físicos de la fémina; es cierto que de un modo menos escandaloso e hiperafectivo, el varón sufre ante la idea de su futura desnudez pilosa a plazo breve y esta vivencia de signo negativo actuando sobre la especial reactividad caracterológica de cada individuo pueda, en determinados casos llegar a estados de timidez, angustia o depresión, todos ellos integrantes del típico complejo de inferioridad o de hipovaloración, ya que no en balde el cabello es un arma potente para la conquista sexual dentro del campo de lo erótico.

TRATAMIENTO.—Y con esto llegamos al punto neurálgico de este tra-

bajo al enfrentarnos con el delicado, arduo e intrincado problema de la terapéutica. Pero es preciso antes de pasar adelante, plantear estas dos cuestiones:

1.ª ¿Es curable la calvicie seborreica?

2.ª ¿Con qué medios contamos para combatirla y oponernos a su desarrollo? A la primera de las preguntas tenemos que responder a fuer de sinceros, con un doloroso y rotundo *no*. Ahora bien, después de esta sentencia fatal para el porvenir del cuero cabelludo, ¿quiere decir esto que tengamos que permanecer inactivos, cruzándonos de brazos porque no hayamos encontrado aun el remedio específico? En modo alguno; antes al contrario, es menester hacerse la pregunta en otro sentido, o sea, ¿cómo y con qué podremos luchar con ahinco para oponernos a esta catástrofe pilosa? Primero porque tenemos a nuestra disposición medios de combate de relativa eficacia y en segundo lugar porque aunque así no fuese, es obligación ineludible de todo profesional, sea cualesquiera la rama de la actividad médica en que ejerzamos, el luchar y hacer luchar al paciente en este caso contra esta verdadera plaga o calamidad que afecta al individuo en las tres proyecciones de su vida: social, profesional y familiar-amorosa, y cuando menos, en el peor de los casos, nos apuntaremos un tanto positivo, al combatir el mal psíquico que acompaña indefectiblemente en mayor o menor escala, al aspecto físico de la calvicie seborreica, preparando la conformidad y resignación convencida del paciente ante su futuro decalvante, pero todo menos adoptar una actitud inicial pasiva.

Una vez sentado en firme el diagnóstico de seborrea oleosa nosotros tenemos que hacer partícipes al enfermo las siguientes premisas, apoderándonos de su ánimo autoritariamente, aunque con suavidad y diplomacia, a saber. Que la lucha contra la enfermedad será dura, prolongada y sin claudicaciones ni desmayos, cumplimiendo a rajatabla las indicaciones que se le hagan. Es preciso a toda costa imbuir en el ánimo del enfermo el concepto de disciplina absoluta en cuanto a medicación y medidas higiénicas y, sobre todo, incrustar a macha-martillo, permítaseme la expresión, la idea clave de que la perseverancia y la paciencia serán virtudes de las que tendrá que hacer un verdadero derroche, pues durante largo plazo, años, esta es una condición "sine qua non", es decir al margen de la cual nada nos queda por hacer.

Igualmente hay que ir familiarizando al calvo en ciernes, con la idea de que desgraciadamente su calvicie total es cuestión de tiempo, si bien ante cada caso y sujeto variará el modo de actuación y convencerle asi-

mismo que todo lo más que podemos hacer es retrasar años este fatal desenlace, pues ya puede afirmarse en este momento que el tratamiento bien dirigido y persistente pude mantener la cabellera en algunos casos hasta veinte y más años, después del comienzo de la afección y podemos también preguntarnos: ¿Es que una conservación del cabello durante tal plazo, sobre todo en individuos que comenzando su depilación a los veintiún años, antes de los treinta se encontrarían calvos, si logramos retrasar su calvicie hasta los cuarenta o cuarenta y cinco años, no constituye un motivo de satisfacción y de relativo orgullo dentro de esta página negra de la Medicina actual?

Sería una grave equivocación el procedimiento rutinario, ignorante y comercial del tratamiento del futuro calvo, al enfocar el problema unilateralmente, es decir, aceptando el vulgar método de las lociones sin más, sea cual fuere y fiándolo todo a la acción de ella con una alegre e irracional inconsciencia.

No vamos a repetir todo lo dicho con anterioridad, pero puesto que la etiología no es única, habremos de recurrir a ella y siguiéndola pasa a paso nos llevará de la mano a la bilateralidad de acción, es decir uniendo a la actuación local y tópica la actuación sobre él o los factores que en cada caso resalten en la anamnesis y examen clínico por nuestra parte o en colaboración con un internista.

Según ello, el factor hereditario será importante tanto desde el punto de vista del pronóstico como del tratamiento, pues sabemos que nuestro campo de acción antidecalvante será menor y, por el contrario, el presunto calvo, de cuya anamnesis no resulte abundante carga herencial, en principio significa para el dermatólogo un tanto positivo. Parecido criterio tendremos con el tipo constitucional, pues en principio peor pronóstico formularemos ante un individuo pícnico, picnoide o atlético-muscular, por este orden, que ante el asténico o normosomático, si bien es cierto que este factor queda a veces en un segundo plano, no porque carezca en sí de importancia, sino porque a la edad en que aparecen las primeras manifestaciones de la calvicie, todavía no está definitivamente constituído el tipo del sujeto y más sombrías perspectivas ofrece asimismo la evolución en el tipo de alopecia semítica que en ario.

Si pasamos al campo de la endocrinología, podremos afirmar con *Sabouraud* que, desgraciadamente y en términos generales, las esperanzas puestas en la acción curativa o preventiva de las incretas hormonales ha defraudado bastante. Ahora bien, esto no debe jamás inhibirnos

de aplicar la hormonoterapia de sustitución o de complementación cuando el caso lo requiera.

Así, por ejemplo, se administrarán hormonas de hipófisis cuando el examen clínico demuestre una insuficiencia de esta glándula y de modo análogo procederemos con el resto de las funciones endocrinas. Sabiendo la gran relación existente entre las funciones sexuales y la alopecia seborreica, el factor etiopatogénico mejor demostrado hasta la fecha, es obvio que la regularización y moderación en la esfera de la vida sexual, es asunto trascendente. Debe el médico orientar la función sexual del individuo en forma de suprimir todo exceso en cantidad y calidad, de las llamadas por los autores franceses "alegrías sexuales", a las que los sujetos expuestos por su hipersexualidad se inclinan en demasía. Por ello, en la época actual, ante los casos que ya son numerosos de empleo de tratamientos opoterápicos cruzados, sin observar efectos nocivos o desagradables en ambos sexos, se inicia una corriente favorable a la aplicación de la hormona femenina, bien por vía bucal o mejor en inyectable, pretendiendo con ello una neutralización siquiera sea parcial del exceso de sustancia virilizante, en especial de los grandes calvos en ciernes, tratamiento éste que debe ensayarse con más amplitud, si bien bajo control vigilante del paciente para reducir su dosificación o llegar a la supresión en los casos de aparición de reacciones feminizantes indeseadas.

No es de olvidar asimismo el tratamiento oportuno, a ser posible, sobre el núcleo de las distintas vegetativas por las relaciones neurovasculares con el bulbo piloso, sedando y regularizando en la medida de lo posible el desequilibrio neurovegetativo del gran grupo de los neurósicos en la precalvicie.

Es conveniente asimismo regularizar las funciones todas del organismo en que pueda demostrarse algún disturbio, pero muy en especial en el tubo digestivo, tantas veces responsable parcial de la seborrea y bastará citar para ello el predominio de calvos entre los grandes comedores, bebedores y glotones en general, por lo cual la restricción en cantidad y sobre todo en calidad, se impone especialmente de los alimentos cárneos y grasientos, dando entrada en forma predominante a los hidrocarbonados. Una buena función masticatoria condicionada a una buena dentadura y una buena insalivación huyendo de la taquifagia, al igual que unas fisiológicas funciones intestinales y gástricas, es un factor a tener muy en cuenta.

Y pasamos ahora al capítulo importante de la higiene del cabello.

Ciertamente que aquí radica la causa desencadenante más notoria en un buen lote de individuos candidatos a la calvicie.

En este terreno es lamentable contemplar el espectáculo de la ignorancia y de la rutina ancestral, transmitida de generación en generación, sobre prácticas y costumbres tenidas por buenas o cuando menos por no perjudiciales y que inconscientemente gran cantidad de personas las practican.

Es necesario enjuiciar cada caso para evitar las equivocaciones, pues no todas las calidades de cabellos son iguales, y así tenemos que ya desde niños y mejor todavía desde la pubertad y adolescencia, pueden los padres observar en ellos las características de su pelo. Fundamentalmente podemos distinguir dos clases de cabello; el graso y el que no lo es. En cuanto al primero conviene verificar con relativa frecuencia la disolución de esa grasa mediante el enjabonamiento al objeto de mantener un mínimum de ella, pero sin dar lugar a que se aposite en cantidad en el lecho del bulbo piloso y que aglutine los cabellos. Existen dos tendencias igualmente equivocadas: la que afirma que la cabeza no debe lavarse más que muy de tarde en tarde, y las de los que creen que les favorece un enjabonamiento sistemático del cuero cabelludo casi a diario. Empleando como siempre un criterio racional y científico, las dudas quedan aclaradas y así decimos que es una buena práctica ocuparse de la higiene capitis cada seis u ocho días en los individuos, incluso niños que tiendan a la formación de pelo algo grasiento y que puede posponerse a un par de veces al mes, en los que posean cabellos más lacios, deslustrados y resecos, en los cuales debe aplicarse por añadidura, durante los dos o tres días siguientes al del lavado, suavemente y en pequeña cantidad, un aceite refinado y aromatizado, que cumpla simplemente el objetivo de engrasar discretamente el cabello.

Naturalmente, en los sujetos en que desde un principio se implanta una seborrea alopécica grave, convendrá lavar más a menudo todavía y en cada caso concreto seguir la pauta trazada por el especialista.

Por lo que respecta a la técnica del lavado, hay que considerar dos facetas frecuentemente ignoradas.

1.ª El lavado debe practicarse con un jabón de tipo no alcalino. Debe saberse que el contenido fuertemente alcalino de los jabones ataca la raíz del cabello, aparte de deslustrar y hacer perder su belleza al pelo. Por ello y máxime hoy día en que tantas adulteraciones se cometen en la elaboración de los jabones de tocador con un contenido porcentual muy elevado de alcalís en la pastilla, como lo demuestra el hecho de existir

mayor proporción que nunca de dermitis del lavado; es preciso excluir del lavado del cuero cabelludo estos jabones comunes y utilizar el jabón de glicerina, muy superior al tan preconizado jabón Champui, aunque éste sea menos perjudicial para el cuero cabelludo que los jabones en general.

2.ª Salvo casos muy especiales debe practicarse el lavado con agua caliente, no fría ni tibia, siquiera y en los individuos intensamente seborreicos la temperatura del agua será muy caliente, pues con ésta la grasa se disuelve perfectamente y la limpieza y fisiologismo todo del bulbo piloso se realiza mucho mejor.

En los casos de seborrea grave, conviene emplear el agua todavía a mayor temperatura y haciéndolo en tres tiempos: 1.ª, inmersión de la cabeza en el agua y ligero masaje con las yemas de los dedos, para que se desprenda la primera capa del barrillo seborreico y penetre mejor el jabón; 2.ª, enjabonamiento durante tres a cinco minutos y con presión suave y, por último, nueva agua para aclarar, y en una tercera adición de agua disolver vinagre refinado y aromático si se quiere en proporción del dos por ciento y aclarar de nuevo con esta solución, pasando después al secado con toalla de felpa, mejor caliente, o bien simultaneando con ella una corriente de aire caliente si ello es posible. Es preciso recalcar que todas las maniobras deben realizarse suave y cuidadosamente, pues de no hacerlo así, especialmente seborreicos, se perderán innecesariamente un buen número de cabellos que de otro modo hubieran sobrevivido a la acción detergente combinada del dedo, agua y jabón.

De aquí que jamás deba practicarse el masaje o fricción del cuero cabelludo con los dedos perpendiculares al mismo, sino tangencialmente o, en otras palabras, con las yemas de los dedos y no con las uñas, y aun éstas deben llevarse siempre lo suficintemente recortadas para que en algunos movimientos involuntarios no sieguen cabellos que no tenían por qué haberse desprendido.

Finalmente, dos palabras sobre la arraigada costumbre de aplicar sobre la cabellera emplastos, ungüentos y otras mixturas parecidas, anunciados a bombo y platillos por los departamentos comerciales de diversas casas dedicados al ramo, pero que, salvo contadas excepciones, son nocivos para la raíz del pelo, ya que sistemáticamente debe rechazarse todo cuanto sea artificioso, y por ello debe emplearse la simple agua natural y, a lo sumo, alguna colonia floja en graduación alcohólica y en los predispuestos a la seborrea y en la precalvicie, es aconsejable humedecer lo menos posible el cabello e íntimamente unido con esto

está la polémica del "con o sinsobrerismo", en sus relaciones con la calvicie.

Sin detenernos en minucias sobre el asunto, diremos que es evidente la influencia benefactora de llevar la cabeza al descubierto, por una serie de razones, entre ellas la ventilación del cuero cabelludo, realizándose mejor el fisiologismo del bulbo piloso en atmósfera libre que en la confinada. La mayor irritación que ejerce este mismo cierre de la calota craneal sobre la secreción sudoral y sebácea y la presión que se ejerce suave pero mantenida sobre la vaso-regulación, y todo ello aumentado en los individuos expuestos a la seborrea o ya en vías de la alopecia, constituyen una pléyade de factores negativos a tener en cuenta.

Y por último, podemos citar el ejemplo de la abundancia y fortaleza de las cabelleras de aquellas razas de que nos hablan los tiempos pretéritos, en que los hombres portaban la cabeza desnuda y todavía no habían tenido contacto con las artificiosidades de un grado mayor de civilización.

MEDICACIÓN PROPIAMENTE DICHA.—Largo y penoso ha sido el camino recorrido por la terapéutica, tanto empírica como racional o científica, para encontrar la piedra filosofal medicamentosa con que combatir tal afección, más como no es cosa de enumerar la infinidad de sustancias empleadas desde siglos acá con mayor o menor fortuna, pero en general mediocre; nos limitaremos a citar los que han demostrado una eficacia siquiera sea relativa, empleados con un criterio racional.

Ha de saberse que el medicamento soberano con el cual tenemos que contar forzosamente hasta que la ciencia no demuestre nada mejor, es el azufre.

Dice *Sabouraud:* "El azufre es el medicamento por antonomasia de la seborrea y su empleo no puede ser reemplazado por el uso de algún o algunos otros agentes, sin que, en seguida, veamos un gran déficit en los resultados".

Este medicamento puede emplearse en diversas formas, mas antes de exponerlas debemos hacer dos advertencias: 1.ª, es fundamentalísimo insistir sobre la necesidad del enjabonamiento frecuente y esto es casi condición sine-quanon; aunque no podemos entrar en prolijidades porque cada caso concreto ofrece sus peculiaridades, si podemos sentar una norma general, a saber: cuanta mayor es la intensidad de la seborrea y, por consiguiente, de la depilación, con tanta mayor frecuencia debe realizarse la higiene del cuero cabelludo. En un principio del tratamiento habrá que hacer el enjabonamiento diariamente, más adelante cada dos

días, después cada tres o cuatro y, finalmente si las cosas van bien, cada semana, y raras veces podremos autorizar al paciente a retardar más este plazo. adquiriendo ya este hábito por espacio de años.

Una objeción frecuente hecha a los enjabonados es que ellos hacen caer los cabellos, lo cual es un error capital contra el que es preciso poner en guardia a los pacientes. Cuando un seborreico comienza su tratamiento, él tiene ya sobre su cuero cabelludo un grupo de cabellos cuya caída es irremediable desde muchos días atrás, por lo tanto es cierto que el enfermo observa una mayor depilación, incluso profusa, pero esto es aparente y, a su vez, desde el momento en que él sepa que esos pelos hubieran caído y probablemente aun más si el enjabonamiento no se hubiera realizado, aprenderá a depositar la confianza en el médico y en sí mismo.

Que durante la primera jabonadura caen más cabellos que si no se tocase la cabeza, es cierto, puesto que los abate por su acción mecánica, pero en unos pocos días el paciente verá disminuir el número de cabellos muertos y se convencerá que se le ha puesto en el buen camino suprimiendo esa reacción de angustiosa sorpresa que recibe en su iniciación.

En segundo lugar, es imposible aplicar sobre el cuero cabelludo los medicamentos con efecto apreciable si no nos ocupamos de quitar la capa o huella del aplicado la víspera, pues de lo contrario la acción será muy inferior.

Después de las jabonaduras es muy útil aplicar una loción alcohólica que complete la acción disolvente de la grasa.

Supuesto un caso de seborrea inicial en el hombre después de las medidas dichas anteriormente y sin olvidar la colaboración de los factores internos, podemos prescribir una fórmula del siguiente tipo:

Azufre precipitado	15 gramos.
Magnesia calcinada	15 "
Talco	15 "
Perfume c. s. p. x cantidad.	

El cual polvo se aplica con un pincel, trazando surcos en el cuero cabelludo, y su aplicación, seguida de un masaje con los dedos destinado a incorporarlo y facilitar su absorción por la piel.

Este método tiene sus inconvenientes porque colorea de amarillo, por el azufre y los pelos parecen llenos de un polvillo cuyo lavado y desaparición se hacen difíciles. En lugar de ella puede aplicarse la loción azufrada:

Azufre precipitado	10 gramos.
Alcohol de romero	10 "
Alcohol de 90	10 "
Glicerina neutra	10 "
Agua destilada	100 "

Con esta fórmula parece al comienzo la aplicación más cómoda, sin embargo, tiene los mismos inconvenientes que la anterior, aunque no tan acusados, pues en realidad el líquido no cumple más misión que facilitar la aposición del polvo, y cuando la loción se seca el azufre perdura sobre la piel y se adhiere a ella.

Las pomadas son menos visibles, aunque son más desagradables para un buen número de personas, porque son grasas:

Azufre precipitado	3 gramos.
Vaselina	30 "

En todos los casos, tanto iniciales como medianos y avanzados, debe aplicarse una loción capilar del siguiente tipo:

Sublimado corrosivo	1 gramo.
Tintura de Jaborandi	5 gramos.
Tintura de Cántaridas	5 "
Eter de petróleo	30 "
Vinagre aromático	50 "
Agua de rosas	50 "
Alcohol de romero	250 "

La mejor pauta de tratamiento que se puede seguir es practicar el lavado en las últimas horas de la tarde. Acto seguido, dar el masaje capilar y en el momento de ir a dormir hacer la aplicación con cualquiera de las fórmulas expuestas y así la acción es mucho más segura con el reposo, con mejor absorción, evitación del polvo de la calle o del taller, etcétera, amén de evitar parcialmente el llamativo aspecto que presenta el cuero cabelludo con el azufre recientemente aplicado y si se quiere puede aplicarse antes de salir de casa otro segundo masaje con la loción antes citada. También puede reemplazarse la fórmula arriba indicada con la Ron Quina, si bien es menos completa y eficaz.

En los casos de calvicie más avanzada acompañada de seborrea intensa, el preparado que proporciona tal vez resultados mejores es el sulfuro de carbono.

Azufre precipitado	8	gramos.
Bisulfuro de carbono	120	"
Tetracloruro de carbono	180	"
Esencia de Verbena y Bergamota	1	"

Debe aplicarse por las noches humedeciendo con ella un algodón y frotar con este rayas trazadas previamente en el cuero cabelludo. Este medicamento es fácilmente inflamable y de olor desagradable, a la par que provoca en el momento de su aplicación una sensación de escozor intensa pero muy fugaz. A la mañana siguiente cepillar fuertemente en seco para quitar los polvos amarillentos.

Un método muy conveniente es la combinación de la aplicación tópica del azufre con su ingestión, y así aconsejamos la prescripción de la siguiente fórmula muy recomendada por el profesor *Azúa:*

Azufre precipitado y lavado	0'30	gramos.
Lactosa	0'30	"

m. p. un sello n.ª x.

Deben tomarse tres sellos al día, pero comenzando por uno al objeto de tantear la tolerancia que generalmente es bien admitido por los aparatos digestivos; pasar a dos a los dos o tres días, y si continúa el paciente sin molestia alguna administrar los tres o hasta cuatro en sujetos de fortaleza física apreciable o fuerte peso corporal. estos sellos deben ingerirse en medio de las tomas de alimentos, es decir en el desayuno, comida y cena.

El principal y casi único síntoma de intolerancia que puede presentarse es una sensación de ardor en estómago y al poco tiempo, aunque no en todos los casos, una diarrea que suele ser de intensidad discreta.

Esta faceta de tratamiento debe prolongarse durante largas temporadas con intervalos de descanso ciertamente cortos.

Modernamente se consiguen buenos resultados con la ingestión de vitamina H, como, por ejemplo, el preparado Achemina, del cual deben tomarse por espacio de dos o tres meses continuamente, tres pastillas de 0'50 gramos y con intervalos de descanso también breves.

Es evidente que entre los múltiples específicos comerciales que gozan de popularidad entre las masas y que pueden verse en las páginas de cualquier diario, existen algunos que poseen cierta actividad antialopécica, pero que precisamente por su matriz propagandístico no vamos a mencionar.

Mas es el caso que, existe uno que no participa de este carácter y en

favor del cual rompemos una lanza por creerlo así en justicia, ya que se trata de un preparado en el que se combinan inteligentemente la acción curativa del azufre, disolvente de la grasa y la estimulación tónica del bulbo piloso en su aspecto de loción, amén de lo limpio y agradable que resulta su empleo.

Este preparado se llama loción Docut número 2, o sea la antiseborreica propiamente dicha, ya que este laboratorio prepara también la correspondiente a las pitiriasis secas con el número 1, y que ha sido empleada en bastantes casos con resultados más satisfactorios que lo acostumbrado hasta la fecha, sin que, naturalmente, quiera esto decir que hemos alcanzado con este medicamento la panacea antiseborreica.

Dos palabras sobre una modalidad de aplicación hormonal. Basándonos en lo antes dicho sobre la hormona folicular, favorece y fortifica las funciones pilosas, se ha empleado dicha sustancia en forma de pomada sobre el cuero cabelludo y en masaje de cierta intensidad en las últimas horas del día y a la mañana siguiente, bien con enjabonado o bien con las lociones antes dichas, volver a friccionar el cuero cabelludo, alternando con otro proceder terapéutico de los citados y vigilando la posible aparición al cabo del tiempo, de manifestaciones indeseables de feminización, contingencia ésta muy poco probable por la forma de aplicación de la hormona. En cuanto al o a los preparados a emplear, basta con cualquiera de los conocidos y de solvencia que se destinan a su aplicación cutánea y si se quiere, en determinados casos o circunstancias, aumentar la concentración según los resultados alcanzados, no hay más que mandar preparar con doble o triple cantidad de hormona en el mismo vehículo graso.

La iontoforesis del cuero cabelludo con compuestos azufrados y otros derivados, como asimismo las sesiones de rayos ultravioletas por el beneficioso estímulo biológico de las funciones del cuero cabelludo, son también métodos, mas éste último, que se han empleado y se emplean como aras coadyuvantes formando parte del equipo de combate antiseborreico.

MEDICINA PRACTICA

REVISTA BIMESTRAL

Año X - N.° 81 - Epoca 2.ª | Dirección: Av. Marina Moreno, 8-Teléf. 22059 Administración: Don Jaime, 39-Teléf. 24612 | Marzo - Abril de 1952

El orden de colocación de los artículos no supone preferencia alguna por sus autores.

La responsabilidad de los conceptos y opiniones expresados en los trabajos que se publiquen, corresponde íntegramente a sus firmantes.

Toda la correspondencia de **Dirección y Redacción de la Revista,** a Marina Moreno, 8. La de **Administración,** a Don Jaime I, 38. La de **Libros y Revistas,** a Calvo Sotelo, 40.

Hernia de Richter-Littre

Por el Dr. ANGEL DUPLÁ MARCO

ZARAGOZA

Comunicación presentada al S. E. M. A. de la Institución «Fernando el Católico».

CONCEPTO E HISTORIA

Dentro de la estrangulación herniaria y estudiando en detalle las lesiones que pueden producirse, queremos distinguir una lesión peculiar, de pellizcamiento de parte del cuerpo del asa intestinal, que se conoce con el nombre de *hernia de Richter-Littre*. Como ustedes saben, existen unas lesiones de la zona del asa en mediata dependencia con el anillo constrictor; otras, referidas al cuerpo del asa; lesiones del epiplon, meso, las que se presentan en estrangulación retrógrada o estrangulación en W; la torsión herniaria de un apéndice epiploico del intestino grueso, y la variedad de lesión que en estos momentos nos ocupa: el pellizcamiento parcial del asa o hernia parietal de *Richter*, estrangulación de una parte de la circunferencia intestinal, pinzamiento o pellizcamiento lateral, estrangulación espasmódica de *Scarpa* o elástica o estrangulación incompleta del asa, etc. Se trata de una variedad de hernia poco conocida, si bien no rara. Hubo un tiempo en que fueron negadas o confundidas, pero hoy es admitida su existencia por todos los autores. Creemos que, a pesar de la obscuridad de los síntomas del comienzo de la incarceración por la rapidez insidiosa de la gangrena parietal, merece toda la atención del cirujano.

Estas hernias fueron ya señaladas por *Huysch;* descritas, aunque mal interpretadas por *Littre*, en el año 1700, y han sido ultimamente estudiadas por *Tedenat, Ekehorn, Payr, Foryue*, etc. *Alejo Littre* nació en el año 1658 y murió en el 1726. Anatómico y cirujano, aparece confundido en la literatura médica con el de *Littré*, filólogo y polígrafo. En 1700 describió tres casos en los que en el saco herniario encontró sólo una porción de la pared intestinal; en dos de sus casos se reconoció más tarde que se trataba de hernias cuyo contenido estaba constituído por el diver-

tículo de *Meckel,* pero la tercera no pudo ser identificada por su comunicación. No fué hasta el año 1815 que *Mekcel* describió el divertículo que lleva su nombre, aclarando así la verdadera naturaleza de dos de los casos de Littre. La primera descripción completa científica de este tipo de hernia fué hecha por *Richter* en 1778. Reconoció que la pared del intestino interesado estaba compuesta de las mismas capas que el resto de la pared intestinal, y que su estructura era igualmente idéntica. Esta variedad, bastante particular, de estrangulación, frecuente por otra parte en las hernias crurales, está caracterizada porque la constricción recae no sobre la totalidad del asa, sino sobre su borde libre y opuesto a la inserción mesentérica: intestino delgado en la hernia inguinal o en la crural; intestino grueso en la hernia umbilical. De esto se deduce que la luz del intestino no se oblitera en la porción estrangulada, el calibre del órgano sufre una disminución más o menos importante y la circulación de las materias y de los gases no presenta interrupción. La parte pinzada llega a tomar notables dimensiones bajo la influencia del edema de sus paredes y de la hipersecreción de la mucosa. Al abrir el saco se da con una masa esférica rojo-vinosa o negruzca que podría tomarse fácilmente por un secundo saco. Una vez desbridado el saco y exteriorizada el asa, ésta parece contener en su borde libre un amplio divertículo que no es más que la parte del asa que ha sufrido la compresión.

Aunque realmente no va acompañada más que de una oclusión intestinal incompleta, esta variedad de estrangulación, como decíamos antes, es siempre grave, debido a la rapidez de la gangrena y a la precocidad con que puede sobrevenir la rotura a nivel del surco, puesto que la presión es soportada exclusivamente por la pared. En este último caso, cuando la perforación es hacia el exterior puede producirse una especie de curación espontánea, en realidad con formación previa de un flemón estercoráceo y fístula intestinal consecutiva que permita obtener la curación.

LESIONES

En la pared intestinal se producen idénticas lesiones que en la estrangulación herniaria en la totalidad del asa; es decir, trastornos circulatorios, isquemia e infección, con precocidad en la aparición de lesiones gangrenosas con formación de placas como de hoja muerta, y finalmente se originan perforaciones. Existe, a diferencia de las estrangulaciones corrientes, circulan de gases y heces, pues no está ocluída totalmente la luz intestinal. Se encuentra algunas veces en la evolución de estas hernias

la formación de abscesos que al abrirse dan salida a gases y heces. Para que un asa pueda estrangularse en una porción limitada de su pared, *König* estima que esa porción debe haber sido previamente asiento de una dilatación sacciforme que forma una especie de divertículo adquirido y vaya acompañado de cierto grado de estrechez del intestino a nivel del punto comprimido; esta condición anatómica dista mucho de ser constante y no es válida para muchos casos, como en los nuestros. Cuando operamos una hernia estrangulada, con frecuencia nos encontramos con un asa intestinal muy congestionada, de color oscuro y a veces negro. que tiene tendencia a escaparse del saco herniario que acabamos de abrir. De primera impresión que nos da esta masa negra y disforme es tan diferente a la forma y aspecto del intestino sano y no estrangulado, que nos lleva a pensar que la restitución ad integrum de los tejidos alterados es imposible. Cuando la superficie serosa del intestino estrangulado está lisa y brillante y que podemos comprobar pulsaciones regulares en los vasos mesentéricos, admitimos que la integridad del asa no está comprometida y reducimos el intestino en el abdomen. Cuando, por el contrario, la serosa es rugosa, despulida y que los vasos cesan de latir, y todavía más, si después de la infiltración del meso con novocaína y aplicación de compresas de suero caliente no se modifica el aspecto, podemos temer el esfacelo de la parte lesionada. Pero alguna vez todos estos síntomas pueden ser engañosos y conducirnos a error.

Pasaremos por alto la opinión de *Velpeau* y *Palasciano,* cuando afirmaban en el año 1857 que el esfacelo del asa estrangulada era el resultado de la acción mecánica del anillo que ejercería una fuerte presión continua sobre el asa de fuera adentro, de manera que el proceso necrótico comenzaría por la serosa y terminaría interesando la mucosa, que se tuvieron durante muchos años como un dogma. Hoy se admite que son debidos a trastornos circulatorios por la estrangulación, que conducen a la lesión de la mucosa en primer lugar. A este factor vascular se añade en segundo lugar la estasis venosa que va seguida de infección. El reflujo de sangre es detenido; por el contrario, el aporte arterial de sangre no está interrumpido, por lo menos en el comienzo de la estrangulación, y como el sistema venoso de las paredes del intestino es extraordinariamente rico y ramificado en la mucosa, se estanca e ingurgita. El color oscuro del intestino estrangulado es debido a este atascamiento venoso. Si el obstáculo es quitado y el cirujano opera en tiempo útil, una circulación normal puede restablecerse, pero si la estrangulación continúa, las cosas se agravan rápidamente, aumenta el estasis venoso y se origina la trom-

bosis, que alcanza rápidamente toda la vertiente venosa del asa estrangulada, lo cual repercute desfavorablemente sobre las células epiteliales de la mucosa que se desplazan de su asiento aisladamente o en placas más o menos largas y que dejan al descubierto la submucosa. La infección llega a ser inevitable por la cantidad de microbios de todas clases, sobre todo anacrobios, que, atravesando las diferentes capas del epitelio lesionado, encuentran un medio ideal de cultivo en los trombos venosos. Por todo ello, no es de extrañar que en los casos con latidos arteriales puedan quedar lesiones en la mucosa, que más tarde sean la causa de estenosis a nivel del semento estrangulado.

SINTOMAS Y EVOLUCION

La sintomatología es la misma que la de la estrangulación herniaria, pero atenuada; podríamos decir que se presenta en tono menos. Pueden caracterizarla, pues, dolor, en forma de cólicos, vómitos, cierre abdominal, pulso rápido, palidez, hipo, etcétera y los síntomas físicos de las hernias predominando los signos locales sobre los de estrangulación.

La evolución de este tipo de hernia suele ser más benigna que en la estrangulada corriente, puesto que al no estar suprimida la progresión del contenido intestinal, los síntomas generales son más atenuados. Esto no debe significar demora en la intervención, pues ya hemos dicho que la gangrena y perforación son más rápidas, pero teniendo especial cuidado en que no se reintroduzca el asa pellizcada, pues al no haber podido examinar el asa y formar de visu un concepto sobre el estado de las lesiones, puede ser el origen de perfección y peritonitis mortal subsiguiente; conozco algún caso de este desgraciado incidente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hernia de *Richter* es quirúrgico, la operación ha de practicarse tan pronto como sea posible, a fin de evitar la gangrena. En los casos recopilados por *Treves,* hubo una mortalidad del 62'2 por ciento, en los operados. Con raras excepciones, todos los que se restablecieron espontáneamente, presentaron fístulas estercoráceas. *Cattell* publicó dos casos de hernia de *Richter* en Surg. Gyn. and Obst. 1933, ambos en la región crural y, en ambos, el intestino interesado era la porción terminal del íleon. En uno de ellos, el apéndice se hallaba incarcerado en el

saco herniario por debajo del intestino. La mayoría de estos pacientes no presentaron obstrucción intestinal completa, de modo que la estrangulación no podía ser evidente. El diagnóstico rara vez se hace antes de la operación. En todos los casos, con síntomas indicadores de obstrucción intestinal parcial, interesa examinar todos los sitios posibles de hernia. *Robert L. Rhodes* refiere tres casos de anterecele parcial (hernia de *Richter-Littre).* Estos casos conforman la observación de *Scarpa,* de que la constricción de dos tercios del intestino da lugar a obstrucción, mientras que la constricción de un tercio da lugar tan sólo a obstrucción parcial. *Richter* recomendó en el caso de que no hubiera aparecido la gangrena, la reducción ayudada por la dilatación del anillo con un gancho; pero en caso de gangrena considerada que la reducción era peligrosa y debía practicarse la resección.

A continuación relatamos dos casos de nuestra práctica observados de esta variedad de hernias y la conducta terapéutica seguida: Enfermo L. A. G., de 63 años de edad, casado, de Zaragoza. Sin antecedentes de interés, únicamente hace diecisiete años le fué practicada una apendicectomía. Tres días antes de ser visto por nosotros, notó un dolor violento en el vacío derecho, un poco por encima de la cicatriz operatoria, sin irradiaciones, que cedió con la aplicación de opiáceos; posteriormente disminuyó la intensidad del dolor, pero no llegó a desaparecer. La noche del cuarto día repitió el dolor con extraordinaria violencia, y se le aconsejó intervención quirúrgica por abdomen agudo. Cuando lo vemos nosotros, no tiene fiebre y sí malestar general en fase de shock con facies hipocrática, pulso filiforme y tensión máxima de 8. A la exploración del abdomen se aprecia una tumoración blanda del tamaño de una nuez, indolora y localizada en la comisura superior de la cicatriz operatoria. Estado nauseoso con vómitos y cierre abdominal. Dado el estado de extrema gravedad del enfermo, no se pierde tiempo en practicar análisis, exploraciones complementarias, etcétera y se le lleva a la sala de operaciones con el diagnóstico de oclusión intestinal, siendo intervenido. Después de practicar una laparotomía lateral derecha, me encuentro una bolsa de coloración rojo-vinosa que, puncionada, da salida a una cantidad de serosidad turbia y maloliente, fetida, permitiéndonos reconocer un asa intestinal con anillo constrictor en el borde libre, asa que cambia pronto de color y a la que aplico abundante cantidad de suero caliente y que reintroduzco en la cavidad abdominal; como la porción próxima de epiplon presenta mal aspecto, es resecada, previa ligadura por transfisión. Se espolvorea, trisulfamida y cierro por planos sin drenaje. El enfermo se ha recuperado rápidamente a partir de la liberación del asa pellizcada y,

cuando termino la operación, el enfermo tiene buen color y el pulso es tenso y regular. Se prescribe penicilina en el postoperatorio y es dado de alta por curación a los nueve días.

El otro caso se refiere a una religiosa de 78 años de edad, que padecía una hernia inguinal derecha desde hacía varios años. Ocho días antes de ser operada por nosotros, notó ligeros dolores en la región inguinal, con aumento de tamaño y dureza de su tumoración herniaria y que no se le reducía como otras veces. El día que fué operada tenía vómitos, fiebre, aumento del calor local y con travesía intestinal normal. Se diagnostica de hernia inguinal estrangulada con flemón estercoráceo y se interviene con anestesia general etérea. Al incidir nos encontramos con tejidos esfacelados, se desbrida ampliamente, dando salida a pus, materias estercoráceas y gases de olor fecaloideo. Se aprecia un asa con pinamiento lateral. Se deja la herida operatoria totalmente abierta, con drenaje de goma y abundante sulfamida en polvo.

Buen postoperatorio, sin fiebre, cesa la salida de pus a los pocos días, cerrando la fístula a los quince, y es dada de alta a los veintidós de la operación.

Queremos destacar algunos comentarios que nos sugieren los dos casos expuestos, algunos similares de uestra práctica y los que hemos presenciado en otros servicios y que reseñamos como modestas conclusiones provisionales:

1.° La poca frecuencia de esta variedad herniaria.

2.° La dificultad diagnóstica preoperatoria si previamente no pensamos o sospechamos su existencia. Pensar asimismo en la posibilidad de encontrarnos un pellizcamiento lateral al operar las hernias crurales estranguladas.

3.° La enorme fuerza curativa de la naturaleza, como sucedió en el segundo caso, que después de una incarceración intestinal se constituye un flemón pio-estercoráceo, que se fistuliza, que crea una barrera en la gran cavidad y que podría, en algún caso, con evolución favorable, llegar a la curación espontánea.

4.° El buen pronóstico que supone la intervención precoz y aun la tardía, en algunos casos gracias a la terapéutica moderna, con los quimioterápicos y antibióticos.

5.° Que no valoremos excesivamente la permeabilidad intestinal para eliminar una posible oclusión, pues en la hernia de *Richter-Littre,* como hemos dicho anteriormente, puede haber salida de heces.

6.° El tratamiento de los casos referidos fué el que impusieron las circunstancias; cierre y cicatrización per priman en el primero y sutura de todos los planos y, cielo abierto, amplio desagüe y drenaje en el segundo caso, que nos dió la curación de ambos.

Creemos hubiera sido un fracaso practicar la quelotomía en un terreno infectado y séptico, además de tener que prolongar la intervención en una enferma de 78 años. Es el proceder más sencillo, fácil de practicar en cualquier sala de operaciones, de menores peligros para el enfermo y que resuelve el caso con resultado inmejorable; tiempo habrá después para resolver las secuelas, con tejidos asépticos poder practicar intervenciones má radicales: reacciones, liberaciones, anastomosis, plastias, etc.

Traumatismos cerrados del abdomen
La ruptura sub-peritoneal del duodeno

Por el Dr. A. VAL-CARRERES ORTIZ
Cirujano del Hospital Provincial
ZARAGOZA

Entre las lesiones provocadas por los traumatismos cerrados del abdomen, la ruptura subperitoneal del duodeno constituye una excepción, como lo prueba el que hayamos tenido la oportunidad de observar un solo caso en nuestra ya dilatada práctica quirúrgica. Esto nos mueve a recordar brevemente las características del proceso.

Observación.—Se trata de una muchacha de doce años, de Muel (Zaragoza), que, con ocasión de ir paseando con otras muchachas por la vía férrea y ante la presencia inesperada del tren, sale corriendo y tropieza con un pilar de piedra, soportando el golpe en la pared anterior del vientre. Es transportada por las compañeras a su domicilio, aquejando fuerte dolor abdominal, siendo requerida la presencia del compañero titular doctor Martín.

Examinada, comprueba que la enferma presenta un buen estado general, pulso a 80, temperatura normal, facies bien coloreada. A la exploración del abdomen no se aprecian lesiones cutáneas, pero a la palpación el vientre está sensible y con ligera defensa epigástrica. No ha habido vómitos. No pudiendo formar un juicio concreto sobre el alcance del traumatismo, ordena reposo, dieta absoluta y bolsa de hielo, quedando en ver de nuevo a la enferma algún tiempo después.

Verificado de nuevo su estado, tres horas más tarde, en conjunto han cambiado poco las condiciones generales de la muchacha, excepto un ligero aumento del pulso a 88; sin embargo, la región del hipocondrio derecho resiste a la palpación, pudiendo apreciar una defensa bastante más acusada. La percusión es negativa. Ante este cuadro, decide su traslado a un medio quirúrgico, ingresando en el sanatorio cinco horas después de ocurrido el accidente.

Vista por nosotros y corroborada la impresión del médico de cabecera de "probable lesión visceral", se decide proceder a la laparotomía.

Intervención.—Anestesia Penumbrol-éter-oxígeno. Laparotomia media amplia, supra e infra umbilical. A primera vista, ninguna lesión apreciable del tubo digestivo, hígado y vías biliares. La exploración minuciosa, por el contrario, evidencia que la mitad inferior de la región pancreático-duodenal está ocupada por un edema blando que rechaza el colon transverso. Por delante de la columna vertebral, la tercera porción del duodeno presenta una mancha verdosa, extendida en unos tres o cuatro centímetros. El peritoneo aparece intacto. Incindida la serosa a este nivel, se evidencia un estallido de la pared del duodeno de un centímetro aproximadamente de diámetro. La perforación es suturada en dirección perpendicular al eje entérico, colocando un drenaje de dedo de guante en contacto con la zona suturada. Cierre de la pared a crin perdida.

Evolución postoperatoria excelente; el drenaje es retirado al quinto día, abandonando el sanatorio a los dieciocho días, completamente curada.

El duodeno, profundamente escondido y protegido por diferentes órganos y vísceras del aparato digestivo, su profunda topografía parece deje difícil su lesión aislada, pero sus mismas relaciones topográficas explican su alcance en algunos casos —raros por lo demás— de contusión abdominal violenta.

Colocado directamente sobre el plano óseo vertebral, está situado en condiciones óptimas para sufrir las consecuencias de un choque suficiente y directo que lo aplaste.

Dentro de la división clásica de las contusiones del abdomen en cuatro grupos: por choque tangencial por contragolpe, por choque directo y por presión, sólo los dos últimos son aplicables a las lesiones duodenales para explicar su ruptura.

A veces, ambos mecanismos se producen aisladamente. Si el cuerpo del herido no ofrece apoyo dorsal, es proyectado por el choque perdiendo una buena parte de la fuerza de impulsión traumática, se explica que se requiera en tal caso una agresión violenta para determinar una lesión en un individuo que no ofrece resistencia al golpe. Sólo la acción directa puede invocarse como elemento causal, por ejemplo, en los heridos de coz. Si, por el contrario, el cuerpo del herido se apoya en un plano resistente que le inmoviliza, la fuerza traumática actúa en toda su intensidad al no ser compensada por el movimiento de retroceso; la presión en este caso toma gran parte como factor genético de la lesión del duodeno. Ejemplo clásico, las compresiones entre topes de ferrocarril.

Mas raramente, como en el caso relacionado, es la caída sobre un objeto contundente el elemento causal. Aquí el cuerpo vulnerante está inmóvil, siendo la fuerza viva desarrollada por el peso del herido la causa determinante de la lesión. En estas condiciones es legítimo admitir que ambos mecanismos —el choque directo y presión— se combinan para producir la lesión.

El cuadro clínico de estas lesiones es en extremo variable. Con frecuencia, dada la situación profunda del órgano, la ruptura retroperitoneal del duodeno se acompaña de otras lesiones intraperitoneales que dominan la escena con la sintomatología rica y ostentosa de las lesiones viscerales.

El mayor interés radica en los casos en que la lesión duodenal subperitoneal única se muestra con fenómenos clínicos enmascarados, y aun dentro de la exploración quirúrgica escapan a la búsqueda del operador.

Esto, que podríamos decir intrínseco de las lesiones que nos ocupan, explica bien lo delicado de su diagnóstico. En efecto, la ruptura por su profundidad y la barrera temporal de la serosa no tiende a manifestarse tan netamente como en las rupturas francas intraperitoneales. Existe un período de duración variable, durante el cual la sintomatología es absolutamente muda, lo cual no quiere decir que las lesiones no evolucionan y se agravan durante este tiempo, latencia que en ocasiones se extiende a cuatro o cinco días, período que parece coincidir con la caída de la escara, momento en que la sintomatología toma cuerpo, bien bajo la forma de una peritonitis generalizada por perforación secundaria a una placa de esfacelo, bien bajo la forma de un colección enquistada a beneficio de adherencias protectoras.

Estas perforaciones con sintomatología retardada son las que imprimen su fisonomía característica a los desgarros retroperitoneales del duodeno. A este nivel sólo la anatomía del órgano permite explicar su evolución.

Aun cuando, por fortuna, en nuestra observación el síndrome se ofrecía con elementos suficientes para plantear la indicación operatoria, es fácil comprender que los casos de evolución lenta en los que el enfermo queda un tiempo relativamente amplio con una sintomatología velada, verdadero intervalo entre el accidente y la aparición de los primeros fenómenos, conducen a desagradables sorpresas clínicas, pues algún signo funcional, como la enterorragia que ha sido anotado de un

valor casi patognomónico, cuando aparece rebasa los límites de la operabilidad con éxito.

Dada la naturaleza de la lesión que nos ocupa, el tratamiento no puede ser más que quirúrgico. Para los casos de diagnóstico dudoso, en que es imposible clínicamente afirmar la existencia de esta lesión, la vigilancia armada hora tras hora o, todavía mejor, la laparotomía precoz es conducta aconsejable.

En cuanto al tratamiento, propiamente dicho, se resume en dos detalles fundamentales: sutura en tejido sano y restablecimiento correcto de la continuidad del tubo digestivo. Es evidente que en algunos casos recogidos en la literatura por *Guibé,* en que el cirujano se ha conformado con establecer un taponamiento y un drenaje sin sutura, los resultados han sido desastrosos. En cada caso había que reglar la técnica en relación al estado particular de las lesiones cuando asientan en la cara anterior del duodeno, se pueden resumir en: sutura en bolsa para los pequeños desgarros puntiformes; sutura simple perpendicular al eje entérico en las lesiones más extensas; en fin, en las lesiones duodenales groseras la ablación de los tejidos enfermos y el restablecimiento de la continuidad cabo a cabo es de rigor.

Un desgarro posterior requiere un despegamiento pancreático duodenal para descubrir la cara posterior del órgano y tratar una lesión ubicada a este nivel.

En el caso de que, practicada la sutura, se aperciba una disminución sensible del calibre intestinal, se preconiza el establecimiento de una gastroenterostomía que asegure el tránsito gastroduodenal, práctica que alguna vez ha debido ser seguida tardíamente ante la aparición de estenosis consecutivas.

En casos particulares en que la lesión radique a nivel de la ampolla de *Vater* sobre la segunda porción del duodeno, se ha preconizado la práctica de una colecistostomía temporal, a fin de conseguir con el drenaje de las vías biliares el reposo del duodeno.

No tienen más pretensión estas líneas que resaltar que, por efecto de traumatismos cerrados del vientre, al igual que para otros órganos abdominales, existen a nivel del duodeno lesiones de evolución retardada ligadas a rupturas subperitoneales del mismo, lesiones de diagnóstico clínico difícil y que, una vez el vientre abierto, es necesario buscar sobre el peritoneo delante del duodeno la existencia de la mancha verde grisácea admitida como un signo cierto y constante de los desgarros subperitoneales, que a veces dará la clave del síndrome que presenta el accidentado.

Algunas consideraciones clínicas sobre la tiroiditis aguda

Por el Dr. JOAQUIN LOSCOS

Del Hospital Provincial de Nuestra Señora de Gracia, de Zaragoza
y del Hospital Dispensario de la Cruz Roja

Esta rara afección, conocida también con el nombre de estrumitis o tireo-estrumitis, es la inflamación aguda de la glándula tiroides. En otros tiempos se daba el nombre de tiroiditis, cuando la inflamación asienta sobre la glándula tiroides normal y estrumitis, cuando la glándula estaba hipertrofiada; pero *Estella* dice es artificiosa la separación, ya que no tenemos la imagen histopatológica de la glándula al afectarse (1).

Hemos de confesar la rareza con que se observa dicha afección, y en nuestra práctica profesional hemos tenido la suerte de recoger tres casos, que expondremos después de resumir lo que sobre la tiroiditis aguda está descrito, pues creemos que de su estudio pueden deducirse consecuencias interesantes, en cuanto al factor etiológico y tratamiento oportuno.

DATOS ETIOPATOGÉNICOS.—La glándula tiroides es muy sensible a la acción de ciertas toxinas bacterianas, muestran especial predilección por ella las toxinas del reumatismo agudo, de la tuberculosis y quizás de otros gérmenes (fiebre tifoidea, pulmonía y sífilis), pudiendo la glándula responder a estos estímulos en dos sentidos: a) siendo estimulada, y entonces se observa un ligero cuadro hipertiroideo; es el signo tiroideo que *Vincent* (2) describía en el reumatismo y en la fiebre tifoidea; son los signos de basedowismo descritos en la tuberculosis pulmonar por *Marañón* (3); en ciertas afecciones sifilíticas *(Mauriac)* y en la pulmonía, y b) en sentido esclerógeno, siendo muchas veces resultado final de la acción anterior. En el curso de estas afecciones pueden producirse verdaderas tiroiditis agudas, que serían de origen tuberculoso, reumático y sifilítico, y algunas veces, incluso, pueden producirse por gérmenes piógenos *(Pende).*

La tiroiditis aguda a pesar de lo que acabamos de exponer, que es lo que decía *Pende,* es poco precisa, se da casi siempre en la mujer, tenga o no un bocio previo; sigue a infecciones de las vías respiratorias altas, a las infecciones focales (amigdalitis, apendicitis, estreptococcias, blenorragia, forunculosis; infecciones focales óricas, etc.; es decir, puede ser

la manifestación de una diseminación hematógena de cualquier cronio-sepsis) (4); afecciones por virus (el reumático). Descartamos aquí las tiroiditis agudas de tipo quirúrgico (producidas por heridas, hemorragias o traumatismos en región infrahioidea), por ser su interés médico para nosotros escaso. Descartamos igualmente en este estudio las tiroiditis agudas de tipo hematógeno que pueden complicar a un cuadro de septicemia, pues aunque pudieran darse, y de hecho se dan, es el cuadro general el que marca camino. También descartamos en este estudio de las tiroiditis, la enfermedad de Chagas, producida por el tripanosoma Cruzi, inoculado al hombre por la picadura de un hemíptero (el barbeiro), que pica por la noche y produce una esquizotripanosomiasis, que afecta sobre todo a la glándula tiroidea, dando lugar a la producción de un bocio con mixedema, al producir una destrucción más o menos intensa de la glándula tiroides. Esta enfermedad la descartamos de esta descripción por ser propia del Brasil; por tener más bien características crónicas y por no ser admitida por todos los autores *(Pende)* (5).

Igualmente descartamos la estrumitis de *Riedel* y *Tailhefer* (1896), porque se asemeja a la forma de Chagas, si bien el tiroides es duro como el acero y la enfermedad de *Hashimoto* (1912), que es parecida a la anterior por sus formas crónicas.

CUADRO CLÍNICO.—El comienzo de esta afección es casi siempre de forma brusca, con escalofríos, dolores reumatoideos, a veces verdaderos brotes reumáticos y fiebre con todas sus manifestaciones; pero lo que llama poderosamente nuestra atención es la inflamación del cuello, correspondiendo a la región infrahioidea en el sitio de localización de la glándula tiroides, con la aparición, si no existía antes, de un bocio con todas las características que *Celso* daba de la inflamación: calor, dolor, tumor y rubor, que puede, si se deja evolucionar espontáneamente en algunos casos, llegar a la fluxión purulenta y formarse verdaderos abscesos calientes (6); en algunos casos coinciden con todo esto dolores localizados en los músculos de la región infra-hiodea y en sus vecinos (esternocleidomastoideo y trapecio), que hacen que el sujeto camine con la cabeza erguida, siéndole dolorosos los movimientos del cuello. En algunos casos, precisamente los que ofrecen mayor gravedad, hay síntomas ligados a la hiperfunción tiroidea, si bien es difícil saber la participación que en la valoración de los mismos cabe al síndrome febril (taquicardia enorme, sudoración, cuadro diarreico, temblores acentuados, exoftalmos, irritabilidad neuropsíquica con insomnio, pesadillas, agripnia y sobresaltos, excitación psicógena, aumento del metabolismo basal,

rápida deshidratación, etc.), que suele ceder todo al ceder la inflamación tiroidea.

Como secuelas a todo ese proceso, se han citado casos que desarrollan un síndrome hipofuncional tiroideo por destrucción parcial de la glándula, pudiendo aparecer obesidades de tipo mixedematoso. A esto debemos añadir que muchas veces, como estos procesos se dan en mujeres y en mujeres en época cercana a la menopáusica, cabe que los cuadros de obesidad que después se instauran pueden también ser debidos a las condiciones propias de ese síndrome.

A. P.—Se ha descrito: poliestratificación de las células que forman las vesículas tiroideas, con modificaciones tintoriales del coloide que pierde la eosinofilia y se hace policromatófilo con infiltración leucocitaria e hipertrofia de los nódulos linfoides, pero estos estudios, hechos en fallecidos, por otra causa no son completos ni concluyentes (más por septicemia) y pueden depender del estado anatómico y funcional anterior de la glándula.

FORMAS CLÍNICAS DE LA TIROIDITIS AGUDA.—*Lahey* y *Clute* distinguía dos formas clínicas: a) la simple, que podría ser el primer estadio de la segunda forma por él descrita, o mejor diríamos nosotros, podría corresponder a formas de tiroiditis aguda virásica (gripal, reumática, etc.) en su gran cantidad y sólo la excepción sería la que evolucionaría, al no ser de esta etiología a la supuración.

b) La supurada, que si bien en un principio sólo da síntomas comunes con los que *Celso* describía de toda inflamación y, por lo tanto, podría en un principio confundirse con la forma anterior; su cuadro clínico cambia en el sentido de aparecer signos de reblandecimiento y supuración en la glándula tiroides que terminan formándose uno o varios abscesos calientes.

Esta clasificación fué repasada cuidadosamente por el malogrado profesor *Estella*, que separó dentro del cuadro de la tiroides aguda tres formas clínicas:

1.ª Forma congestiva.

2.ª Forma supurada, que se puede superponer en un todo con las formas clínicas descritas por *Lahey* y *Clute*, y

3.ª Forma necrosante; esta última forma, de más gravedad, puede ser una complicación de las formas anteriores, si bien corrientemente sería una forma más bien ligada a cuadros septicémicos difícil de observar, ya que el cortejo sintomático primordial enmascara cier-

tas localizaciones secundarias y que no sería más que el exponente de las precarias defensas de un organismo depauperado frente a un germen hiperagudo.

Nos parece más completa esta diferenciación, si bien hagamos la salvedad de la rareza de la forma necrosante como tiroides médica.

DIAGNÓSTICO.—Lo fundamentamos en la aparición brusca de la tiroiditis aguda como único o exclusivo fenómeno, y aunque cabe la confusión con otros procesos agudos de la región infrahioidea o de su vecindad (abscesos osifluentes infectados secundariamente, adenoflemones, etcétera); la observación desde el primer momento suele aclararlo todo, si bien hay que reconocer cuidadosamente todas las regiones vecinas (boca, dientes, garganta, oídos, lesiones de piel, etc.) además de la historia clínica detallada que cuenta el paciente, que ya nos dará datos sobre comienzo y sobre la existencia de otros procesos supurados anteriores.

El diagnóstico diferencial lo estableceremos por el estudio de todos los datos expuestos, pero no debemos olvidar la observación de esófago a Rayos X con el fin de despistar una posible esofagitis aguda por diverticulitis o flemones periesofágicos, si bien estas afecciones serían subsiguientes a traumatismos esofágicos por cuerpos extraños, etc., que la historia clínica del paciente ya relataría. Con los aueurismas arteriales, con tumores de la región, etc., el diagnóstico será relativamente fácil; solamente en el caso de que puedan sufrir infecciones secundarias podrían hacernos dudar, pero los datos de anamnesis y de exploración creemos también sean suficientes, y con las tireo-estrumitis de comienzo agudo y marcha subaguda o crónica, que ya se estudian entre las estrumitis crónicas y que anteriormente descartábamos de este estudio.

TRATAMIENTO.—Dependerá del factor etiológico si tenemos la fortuna de conocer o sospechar. Se han usado las sulfamidas, los modernos antibióticos (entre ellos solamente la aureomicina y la terramicina dan resultados a dosis fuertes y sostenidas); se ha usado el lugol, que en manos de algunos autores ha dado resultados.

Crile (7) en 1948, viendo los resultados pobres obtenidos con todo lo anterior, hizo uso de la radioterapia profunda, irradiando la glándula con dosis altas y localizadas de rayos röentgen y dice ha obtenido muy buenos resultados. Este procedimiento tiene el inconveniente de que lleva como ningún otro a la producción del mixedema por destrucción

parcial de la glándula tiroidea, por lo que lo reservaremos tan sólo para casos rebeldes que no cedan con otra terapéutica.

Reveno y *Rosembaum* (8), de la Universidad de Michigán, han preconizado y usado el tiouracil, en dosis apropiadas con una duración de una a tres semanas y dicen obtener los siguientes resultados:

1.° Cese de todos los síntomas tiroideos locales con rapidez en un plazo no superior a las cuarenta y ocho horas.

2.° Cese de los síntomas generales que, paulatinamente, van a la normalidad en un plazo aproximado de una semana.

3.° Tolerancia perfecta.

4.° No ha habido aparición de fenómenos secundarios de tipo hipotiroideo.

NUESTRA CASUÍSTICA.—Tenemos tres casos, cuyas historias clínicas son las siguientes:

Historia primera.—Enferma A. G., de 43 años, casada. Antecedentes familiares, sin interés. Antecedentes personales, anginas y brotes reumáticos repetidos.

Motivo de la visita: Viene a nosotros por intermedio del doctor Torrejón, por presentársele una tumoración que coincide con la glándula tiroidea, y que da localmente los signos de una inflamación aguda con repercusión general. Fiebre de 38,5 grados y dolores reumatoideos. Aparece de forma brusca y al segundo-tercer día, el tiroides alcanza el tamaño de una nuez, tiene escalofríos y la palpación de la glándula tiroidea es muy dolorosa. Le hacemos un metabolismo basal, que da más 18 por 100. La enferma, por su constitución, es ligeramente obesa, con obesidad de tipo fofo, lo que nos hace sospechar que su función tiroidea en condiciones normales más bien debe ser baja.

Fundados en sus A. focales y de brotes reumáticos, creemos que dicha tiroiditis podría ser de etiología reumática y la tratamos exclusivamente con ácido salicil-salicílico (Diplosal Boehringer) en dosis altas, y observamos una mejoría tan rápida que a los dos días la palpación tiroidea no es dolorosa; cedió el calor, el rubor, la fiebre y ha disminuído el tumor, confesando la enferma que con esas pastillas a las veinticuatro horas ya había notado gran mejoría. Cedió todo el cuadro y a la semana la dábamos de alta. No hemos sabido más de ella, pero preguntado su médico de cabecera nos dijo que debía seguir sin novedad, ya que él tampoco la había vuelto a ver.

Esta tiroiditis aguda podría corresponder a la forma simple de *Lahey* y *Clute*.

Historia segunda.—Se trata de una enferma J. G., de 42 años, casada, sin antecedentes familiares de interés y con antecedentes personales, sarampión y anginas frecuentes.

El motivo de la visita es que el doctor Fairén nos la remite; a él se la había mandado el médico de cabecera por haberle aparecido una inflamación aguda en región infrahioidea con fiebre alta de 39 y 40°, escalofríos, dolor en garganta e intenso dolor en todos los músculos del cuello, que le impiden doblar la cabeza; todo ello la enferma, y su médico primero, lo creyeron motivado por un proceso otorrinolaringológico y por eso fueron al doctor Fairén, quien al explorarla vió que su inflamación estaba localizada en la glándula tiroidea, le dice que es un bocio y que es de la incumbencia nuestra, por todo lo cual nos la remitió. Le observamos la inflamación aguda tiroidea, pero como ella se queja de dolor de garganta, le exploramos rinofarinx, lo vemos muy enrojecido (por eso precisamente ella creía que se trataba de un nuevo brote de amigdalitis aguda). Por todo lo apuntado, creemos se trata de una estrumitis aguda secundaria a una reagudización de su amigdalitis y le mandamos un tratamiento con penicilina, que mejora todo el cuadro con rapidez, si bien queda un bocio del tamaño de una almendra y duro, sin dolor.

Posteriormente sufre una recidiva y su nuevo médico de cabecera, el doctor Moreno de Orbe, al verla, hace el diagnóstico de tiroiditis aguda y ante la insistencia de la enferma, nos la remite otra vez. La exploración es en todo igual a la que presentó antes, aunque las temperaturas ahora son más bien bajas; no suele pasar de 38,5. Le hacemos un metabolismo basal, que da más 22 por 100 y le mandamos en plan de prueba, como tratamiento exclusivo, diyodotiroxina en dosis moderadas. Su cuadro no empeora pero tampoco nota mejoría, en vista de lo cual deja la medicación. A los pocos días sufre nueva reagudización y la remito por ser del S. O. E. al doctor Moreno de Orbe, rogándole haga un tratamiento con penicilina y tan pronto como el proceso se enfríe y existan condiciones óptimas para su intervención, procedan a la extirpación de sus focos óricos (amigdalianos y bucales, ya que días antes de la segunda recaída tuvo un flemón gingival). No hemos sabido nada más de la paciente.

Esta forma, quizás en su evolución espontánea, llegase a supurar, por lo que pudiera catalogarse como correspondiente a la forma supurada de *Lahey* y *Clute*.

Historia tercera.—A. S., de 39 años, casado (obrero de Casa Escoriaza), viene a nosotros el día 15 de marzo de 1952. De sus antecedentes familiares nada notable; de sus antecedentes personales, deportista y siempre se consideró sano, no recordando enfermedad alguna.

El motivo de la visita fué por sufrir, casi de forma brusca, un quebrantamiento general con escalofríos y fiebre alta, y con gran rapidez se le desarrolla una inflamación en R. infra-hiodea, con enrojecimiento y empastamiento que cubre toda la región, latidos y dolor, que se irradia hasta el occipital, impidiéndole doblar el cuello y volver la cabeza; la deglución es dolorosa. Este paciente acusa además tos de tipo irritativo, sin espectorar y moquiteo. El dolor en aumento y la hinchazón también. le crean un cuadro angustioso y consulta a su médico de cabecera, doctor J. Merino, que, ante el cuadro alarmante, le propone al paciente un tratamiento de estreptomicina y dice el paciente que le dijo que sospechaba fuese una laringitis fímica, mandándole al doctor Mateo Linares, quien, después de exploración detenida, informa al doctor Merino en el sentido de tratarse de un proceso tiroideo (tiroides). En vista de lo cual me lo remiten.

Al llegar a nosotros lleva cuatro días de enfermedad y dice ya se encuentra muy aliviado; su temperatura es febricular y al explorar tiroides, se encuentra duro, ligeramente doloroso, ascendiendo bien al deglutir. Su metabolismo basal es más 7 por 100, tiene temblores y taquicardia.

Ante los signos catarrales de vías altas, pensamos en una tiroiditis producida por el virus gripal (ya que estamos en fase de epidemia de gripe benigna) y le mandamos ac. acetilsalicílico con efedrina. Cinco días después lo volvemos a ver, encontrándolo bien y con tiroides de tamaño ligeramente aumentado.

Aunque nuestra casuística es escasa, queremos resaltar dos cosas:

1.° Que no debe nunca uno olvidarse ante la tiroiditis aguda del posible factor etiológico reumático.

2.° Que debe tenerse en cuenta siempre el posible origen focal, y debe, pasada la fase aguda, proceder a la extirpación de todos los posibles focos de croniosepsis a veces responsables

3.° Que a veces intervienen en su producción factores virásicos (siendo recomendable investigar urobilina, por si el factor virásico pudo atacar conjuntamente hígado, cosa no infrecuente).

4.° Que si se piensa en esta afección, su diagnóstico es fácil, pudiendo tratarse con rapidez sin necesidad de mandar el paciente al oto-

rrinolaringólogo e instaurarle un tratamiento que puede, según los datos etiopatogénicos recogidos, ser específico y redundar en beneficio del paciente.

BIBLIOGRAFIA

Se han consultado para la confección de este trabajo las siguientes obras médicas:

Falta: Tratado de las enfermedades de las glándulas de s. interna
Marañón: Diagnóstico etiológico.
Ducan: Enfermedades del Metabolismo.
Estella: Endocrinología quirúrgica.
Pende: Tratado de Endocrinología, etc.

(1) **Estella.**—Endocr. Quir. Tomo I, página 454.
(2) **Pende.**—Endocrinología. Tomo I, página 119.
(3) **Marañón.**—El problema de las fébrículas, pág. 58 y Cariñena-Loscos: febrículas hipertiroideas.
(4) Notas de L'efa: XI, 1951, núm. 11, año VIII, pág. 171.
(5) **Pende.**—Endocrinología. Tomo II, pág. 155.
(6) **Galiacho Gallego.**—Medicamenta, núm. 213 (10-II-52), pág. 115.
(7) **Crile.**—Anals of Sugey, 127, 640. 1948.
(8) **Reveno y Rosenbaum.**—The New. Eugland. Journ. of. Medicine. 6-9-51.

Aportaciones personales a la técnica de la operación cesárea

Por el Dr. SANTIAGO LORÉN ESTEBAN, Tocoginecólogo
CALATAYUD

Desde que Jeremías Trautman, en 1610, hizo la primera cesárea en mujer viva, hasta la que se practica en nuestros días, hay un diferencia tal que podemos considerarlas como intervenciones distintas, que sólo tienen en común su objeto. Y es que entre ellas hay todo un mundo de ideas geniales y de ciencia práctica. Ideas geniales de Pasteur, Semmelweis, Lister, Domagk, Fleming. Ciencia práctica, minuciosa, artesana, pero valiosísima también, de Sanger, Kherer, Latzko, Kustner, Doderlein. Los primeros descubriendo y dominando al fantasma secular de la infección. Los segundos llevando la técnica operatoria a extremos de filigrana e inocuidad. Entre todos, reduciendo la mortalidad de un 60 a un escaso 2,5 por ciento, que nos denuncian las estadísticas actuales.

Así vistas las cosas, parece imposible aportar nada nuevo a un proceder enriquecido como ningún otro por tanto nombre ilustre. Para justificar la osadía podríamos acudir a nuestro Cajal cuando dice que "sólo con un poco de inmodestia en los fines, puede haber eficacia y perseverancia en el trabajo emprendido", o cuando afirma que "siempre es posible espigar en el campo cosechado por los sabios". Pero, aun esta justificación sería insincera porque, en realidad, no ha habido proyecto *a priori* ni recogida de espigas olvidadas. No ha habido más que la puesta en práctica, durante el ejercicio corriente de la especialidad tocológica, de unos pequeños trucos operatorios que, a mi modo de ver, benefician en algo las técnicas consagradas. Estos pequeños trucos o maneras, al ser empleados una y otra vez con buen resultado, me han animado a exponerlos en esta comunicación.

Los tres grandes y casi únicos problemas que plantea la intervención cesárea son:

1.º Infección. 2.º Hemorragia. 3.º Porvenir del útero cesareado.

Para comprender bien cómo estos tres peligros pueden actuar, veamos lo que solía pasar cuando las cosas salían mal del todo en los tiem-

pos en que se practicaba la cesárea corporal o clásica, también llamada de *Fritz*.

Su técnica consistía sencillamente en la incisión longitudinal del cuerpo uterino para la extracción del feto y sutura en dos planos de la musculatura.

En lo que respecta a la infección, ocurría que la incisión en pleno cuerpo favorecía la invasión del peritoneo alto por líquido amniótico que pudiera estar infectado. Por otra parte, al quedar la cicatriz descubierta, sin recubrimiento peritoneal, rezumaban también en pleno peritoneo secreciones loquiales en los días sucesivos. Además, aun estando bien suturada, como la herida recaía en plena zona contráctil se producía ya desde las primeras horas una movilidad de estos bordes que favorecía este rezumamiento.

Hemorragia: grande por ser cortados transversalmente los grandes vasos corporales. Hemorragia también por ser fácil que la incisión recayese sobre la zona de implantación placentaria. Además, hemorragia atónica hasta la total sutura porque la musculatura uterina seccionada perdía su mutuo apoyo para contraerse.

Porvenir del útero cesareado: malo, porque la cicatriz en zona contráctil y móvil, a veces incluso infectada, se haría por segunda intención y, por consiguiente, su tejido conjuntivo la haría frágil y peligrosa para sucesivos embarazos. Malo también por la frecuencia con que en un nuevo embarazo podría asentar en la cicatriz corporal la placenta, con el consiguiente peligro de corrosión y rotura.

Veamos ahora cómo las nuevas técnicas fueron evitando todos estos peligros.

Infección: Aparte de la rigurosidad de asepsia y esterilización, la infección fué enormemente evitada cuando se trasladó la incisión de cuerpo a segmento uterino inferior, es decir, cuando la cesárea corporal se convirtió en suprasinfisaria o segmentaria. Y esto por los siguientes motivos:

1.° La incisión recae sobre una zona pasiva, inmóvil, y sus bordes pueden suturarse a placer sin miedo a que se entreabran ni rezumen.

2.° En el momento de la incisión es más fácil de coleccionar y recoger el contenido uterino líquido que cae en los bajos recesos peritoneales.

3.° La incisión, una vez suturada, puede ser cubierta por el peritoneo vesical previamente despegado, quedando, por lo tanto, extraperitoneal.

Además, para proteger de la infección se han dado una serie de procederes técnicos que tienen sus defensores y detractores, pero que están perfectamente fundamentados y que se justifican en determinados casos:

Proceder de *Dorfler:* Eventración de útero, colocación debajo de un paño impermeable y después de extracción de feto y placenta evaginación y limpieza de paredes. Método un poco brutal, pero que, según *Rosembeck,* ha disminuído la mortalidad en su estadística de un 5 a un 1,9 por ciento.

Proceder de *Latzko:* Cesárea totalmente extraperitoneal levantando la tela peritoneal desde los extremos del pliegue vesico uterino. Difícil de hacer y peligro de lesionar vejiga. Luego deja drenaje. Sólo con peritoneo muy laxo en casos claramente infectados.

Proceder de *Sellheim:* Sutura de la herida uterina a pared abdominal para lograr fistulización. Sutura y reposición ulterior con nueva intervención. Sólo para casos francamente infectados.

Proceder de *Gostkall-Portes:* Una exageración del anterior. Se saca útero fuera de abdomen y envuelto en gasas húmedas se mantiene así en el post-operatorio hasta su involución, reponiéndolo luego.

Proceder de *Porro:* Extirpación de útero a continuación de extraer feto. Sólo para casos de gangrena uterina o infección grave.

Hemorragia: Disminuye mucho con la incisión en segmento uterino inferior por varias razones. En primer lugar, la zona es menos vascularizada. En segundo, la zona contráctil queda indemne para actuar, luego de la salida de la placenta, y en tercero, salvo en los casos de placenta previa, es difícil caer al incindir en la zona de implantación placentaria.

Hay además una serie de procederes que están destinados a disminuir la hemorragia:

Proceder de *Holfbach:* Pasa un tubo de goma alrededor de cuello y comprime sujetándolo con una pinza mientras realiza la extracción. Lo mismo hace *Doerfler* en su técnica.

Proceder de *Snoo:* Deja la placenta dentro, sutura útero y luego la extrae por medio de un crede a cielo abierto.

La histerectomía de *Porro,* antedicha también, estará indicada en los casos de hemorragia incoercible.

Citaremos además el empleo de occitócicos intramusculares, intravenosos o intramurales en las paredes del útero.

Porvenir del útero cesareado: La cesárea ístmica o segmentaria es indudable que condiciona un mejor porvenir para el útero seccionado, porque la incisión en zona inmóvil y pasiva ha de cerrar por primera intención. A esto coadyuvan además las nuevas técnicos de sutura *(San-*

ger, Martius, etc.), que tienen como fundamento los puntos no perforantes de mucosa, el refuerzo con dos planos musculares y la sutura continua con puntos en z o en x, para reducir longitudinalmente la herida.

Hasta aquí, a grandes rasgos, está expuesto el conjunto de técnicas empleadas en la operación cesárea. Pero dentro de la rigidez de técnica y escuela ocurre que la práctica repetida de una misma intervención nos hace pensar en buscar facilidades y comodidades para aquellos momentos en que más dificultades encontramos, desarrollándose así la inventiva personal. Intentamos entonces, con timidez, algo que se nos ha ocurrido, y si obtenemos un ahorro de tiempo y de peligro, lo incorporamos a la técnica habitual y adquirimos seguridad en su realización. Todos los cirujanos tienen pequeños detalles individuales para cada técnica clásica, incorporados por ellos a lo largo de su práctica. Cuando estos detalles, pequeños trucos o maneras, nos parecen lo suficientemente importantes, nos ataca el prurito de darlos a conocer a los demás y de encajarlos en la historia del progreso técnico contrastando antes su ortodoxia y conveniencia.

Veamos de conseguirlo en este caso:

En primer lugar considero que hay dos grandes grupos de operaciones cesáreas con características propias y muy acusadas que, a mi modo de ver, no se han valorado ni separado lo suficiente.

El primer grupo lo constituyen aquellas operaciones cesáreas que se hacen sobre úteros en reposo. Uteros que no han iniciado el trabajo del parto, o bien están en sus principios.

El segundo grupo es el de operaciones practicadas sobre úteros que llevan varias horas de trabajo de parto.

En el primer grupo se encuentran todas las cesáreas que se hacen por estrechez pélvica muy acentuada u obstáculos invencibles del canal del parto. Ambas cosas se suelen diagnosticar durante el embarazo y la cesárea se realiza sin esperar a la instauración de los dolores. También están aquí todas las que se hacen por muerte habitual del feto y casi todas las cesáreas que se practican por placenta previa o por aclampsia.

En el segundo grupo se encuentran todas aquellas que se hacen después de un parto de prueba, como ocurre con las estrecheces pélvicas relativas o no diagnosticadas. Además todas aquellas que tienden a terminar el parto cuando hay alguna amenaza para la madre o para el feto que no se puede soslayar de otro modo.

Las características del campo operatorio en el primer grupo, o sea en la matriz en reposo, son las siguientes:

Bolsa de aguas íntegra o recién rota y mujer poco tactada. Cuello

cerrado o poco dilatado. Condiciones óptimas, por tanto, para evitar la infección.

Segmento uterino inferior poco desplegado, puesto que no han comenzado las contracciones, que son las que actuando a través del polo fetal presentado han de producir su despliegue pasivo.

La zona de peritoneo visceral que se ha de separar de útero para incidir en la musculatura es precisamente la que cubre este segmento uterino inferior, por lo que nos encontraremos con que esta zona es pequeña todavía.

Con la distensión del segmento uterino inferior, el peritoneo que lo cubre se va haciendo más laxo. En este caso, al no haber distensión no hay casi laxitud de este peritoneo visceral que hay que retirar.

Por otra parte no se ha desencadenado todavía, o al menos en su totalidad, el mecanismo hormonal, ional y humoral que provoca las contracciones y como consecuencia aumentarán las posibilidades de hemorragia atónicas.

Teniendo a la vista estas características, se concluye fácilmente que los tres peligros fundamentales de la operación cesárea: infección, hemorragia y porvenir del útero cesareado, se pueden colocar en este orden de mayor a menor:

1.° Hemorragia. Peligro mayor por pared gruesa y por atonía.

2.° Porvenir de útero seccionado. Comprometido por escasa practicabilidad de segmento uterino inferior.

3.° Infección. Peligro que existe, pero en un grado secundario.

Y sentadas ya de un modo preciso estas ideas, puedo sistematizar mi técnica para intervenir sobre útero en reposo o

TÉCNICA PRIMERA: Los primeros tiempos son los usuales en toda laparotomía. Accesible ya el útero, colocada una valva de *Doyen* sobre pubis y cubriendo el resto de los bordes con compresas protectoras, se incide transversalmente el peritoneo vesical por el límite superior de su zona despegable, fácilmente visible y que señala asimismo el límite del segmento uterino inferior. Con una gasa se repliega hacia abajo, cuidando mucho su conservación, ya que hemos dicho que es poco laxo y tenemos que utilizarlo al final. Replegado sobre vejiga con parte de ésta, nos deja denudada una zona de pared muscular que es, como sabemos, poco extensa. Una incisión longitudinal para extraer el feto no cabe en ella. Los diez o doce centímetros necesarios desbordarían hacia cuerpo, haciendo la cesárea semicorporal, o hacia cuello, con los peligros consiguientes de desgarro vesical y acceso de la flora vaginal.

Por eso considero aquí indicadísima la incisión transversal, que *Marius* y otros preconizan como preferible sobre la longitudinal en todos los casos. A mi modo de ver, es aquí únicamente donde debe de utilizarse, por las siguientes razones:

1.ª Porque así puede tener toda ella cabida en la zona denudada.

2.ª Porque la pared del segmento uterino inferior es todavía gruesa y consistente, y los bordes de la incisión, totalmente controlables. Cuando se practica la incisión transversal en un segmento uterino inferior ya distendido, los labios de la incisión caen flácidos hacia dentro de la cavidad y son difícilmente dominables para la sutura en medio de un campo sangrante en extremo. Se han citado distintos casos de reoperación por haber practicado suturas defectuosas a consecuencia de esta particularidad y aun por haberse suturado un labio de la herida con la pared posterior del útero.

Practicada ya la incisión, extraemos por ella al feto de la manera más accesible.

Los minutos que siguen a la extracción del feto hasta la sutura y cierre total del útero son siempre, sin duda, los más dificultosos y dramáticos de la intervención. Al proceder al alumbramiento manual, como es costumbre en la técnica usual, extrayendo la placenta a través de la incisión, la sangre procedente de los vasos y espacios intervellosos mana incoercible por la herida uterina, cubriendo el campo, dificultando la sutura y dominio de la incisión y alterando siempre la tranquilidad del operador más avezado. Todo ello hasta que se cierra la matriz y se provoca la contracción hemostática por la acción de occitócicos y por el masaje.

Pero se puede observar siempre que, mientras no se procede a la separación manual de la placenta, mientras la placenta sigue en su lecho, la hemorragia es mínima, puesto que sólo sale la sangre procedente de los escasos vasos uterinos seccionados. Esto me llevó a considerar la posibilidad de suturar antes de la extracción de la placenta y, en consecuencia, emplear lo que llamo de una manera un poco ramplona y familiar "Técnica del cordón de zapato".

Consiste, sencillamente, en hacer una sutura continua de la herida nada más haber extraído el feto y empleando un catgut muy largo. Esta sutura se va dejando totalmente floja, limitándome a pasar un punto tras otro sin tirar del catgut y aun ampliando las circulares con los dedos. Cuando se llega al otro lado no se tira tampoco del catgut, sino que el ayudante, con los dedos o con dos separadores de *Farabeuf*, abre un hueco en el centro de estos amplios puntos y por él extraigo

con toda facilidad la placenta. Después de extraída es cuando tira del cabo terminal, como se hace con los cordones de un zapato una vez introducido en el pie, quedando cerrado el útero.

Con este procedimiento se logran las siguientes ventajas:

1.ª La sutura puede hacerse cómodamente y sin prisas, logrando así una buena aposición de los bordes y que los puntos no sean perforantes.

2.ª El campo se mantiene limpio y bien visible hasta el final, porque toda la sangre post-placentaria saldrá después por vagina.

3.ª El cierre inmediato de la cavidad uterina una vez extraída la placenta permite acudir con rapidez a lograr una contracción permanente del útero y una hemostasia eficaz. Queda tiempo de sobra para aplicar masajes y occitócicos.

Se termina la intervención del modo clásico, completando la sutura uterina con otro plano muscular y puntos en "z", cubriendo la incisión con el peritoneo despegado. Cierre del abdomen.

En el segundo grupo de mi clasificación, o sea, en el de aquellas cesáreas que se practican sobre útero en pleno trabajo de parto, las características del campo operatorio son esencialmente distintas y aun opuestas a las anteriores:

La bolsa de aguas, por lo general, ya hace unas horas que se ha roto; la mujer ha sido muy tactada —muy a menudo por comadrona y varios facultativos—, y la dilatación es completa, con fácil acceso de la flora vaginal a la cavidad uterina. Infección incubada o ya establecida.

Segmento uterino inferior distendido, con su límite superior tanto más alto cuanto más tiempo de trabajo lleve el útero.

Como consecuencia, amplia zona de peritoneo despegable y mucho sitio para la incisión.

Por la misma razón, el peritoneo que se ha de despegar es laxo y manejable.

La pared del segmento uterino inferior distendida es delgada y flácida.

La actividad contráctil ya está establecida hace unas horas y, por lo tanto, es menos fácil la hemorragia por atonía primaria.

La pared del segmento uterino inferior es más isquémica, por su distensión.

Procediendo como antes, colocaremos los peligros de este grupo de intervenciones por el siguiente orden:

1.º Infección.

2.º Hemorragia.

3.º Porvenir del útero cesareado. Menos comprometido que antes, por la mayor practicabilidad del segmento inferior.

Comentaremos el peligro de infección, que es el que verdaderamente condiciona aquí nuestra conducta:

Hasta hace poco tiempo constituía un "noli me tangere", en lo que a operación cesárea se refiere, todo útero que llevara más de seis horas con la bolsa de aguas rota. Las modernas técnicas ampliaron un poco este plazo. Hoy, en la época de las sulfamidas y los antibióticos, se ha perdido en gran manera el miedo a las peritonitis post-operatorias para toda la cirugía abdominal, y las nuevas generaciones nos hemos formado ya en medios donde constituye una rareza la colocación de un *Mikulicz* o cualquier otro procedimiento de drenaje a vientre abierto, tan prodigados no hace más de diez años. Del mismo modo, es excepcional ahora que después de extraído el feto por operación cesárea se recurra a la fistulización de *Selleheim* o a la histerectomía de *Porro* para prevenir una infección, cuando el uso generoso profiláctico y curativo de la serie antibiótica nos da la casi seguridad de vencerla, si sobreviene.

Este hecho proporciona una audacia cada vez mayor y amplía enormemente el número de casos capaces de ser resueltos por cesárea. Prácticamente ha desaparecido aquel terrible problema de parto vaginal imposible con feto vivo y mujer infectada que sumía al tocólogo en la desesperación de su impotencia paralizada toda su acción: no basiotripsia por prohibición religiosa; no cesárea por prohibición científica. Unicas soluciones: esperar que el feto muriera o practicar un mutilante y peligrosísimo *Porro*.

Hoy, gracias al mejor diagnóstico tocológico y, sobre todo, gracias a los antibióticos, son excepcionales estos dilemas.

Pero sería una postura en exceso cómoda y poco científica, la del tocólogo que lo fiara todo a la medicación por muy eficaz que ésta sea y menospreciara los recursos que el progreso de su arte pueda brindarle. La conciencia científica y hasta la moral del cirujano quedará mucho más satisfecha si, antes de confiar fanáticamente en el "Deus es machina" farmacológico, procura con el mejoramiento de sus procederes técnicos evitar en todo lo posible el riesgo.

Por eso, consideramos, eso sí, que detrás de nosotros hay unas fuerzas de reserva importantísimas que nos harán trabajar con más confianza pero que no nos eximen de la obligación de mejorarnos en nuestra técnica. Recobra de este modo toda su importancia lo que hagamos para impedir la infección en el mismo acto operatorio, y este criterio es el que preside mi proceder en la técnica que empleo para las cesáreas practi-

cadas sobre útero con muchas horas de trabajo de parto en el que se presume la existencia o la incubación de una infección. Constituye lo que llamo

TÉCNICA SEGUNDA: Incisión de piel y de aponeurosis separando bien los músculos hasta dejar al descubierto la fascia que descansa sobre peritoneo. Antes de incindirla diseco un poco a los lados la musculatura y aponeurosis para poder colocar el separador de *D. Artigues*, al que le he quitado la valva central y, una vez colocado, es cuando abro la fascia y el peritoneo subyacente, procurando considerarlos como un solo plano, cosa fácil como sabe todo el que ha abierto un vientre. Esta incisión es casi la mitad de la practicada sobre piel y precisamente la mitad inferior. Al abrir se cae sobre segmento inferior, que sabemos que en estos casos está muy ampliado y con una extensa zona de peritoneo laxo y movilizable cubriéndolo. Incido este peritoneo también longitudinalmente y construyo con él dos buenos colgajos laterales. Durante este tiempo el ayudante presenta el campo sirviéndose de separadores de mano, porque ya sabemos que el separador de *D. Artigues* está colocado fuera del vientre. Así me encuentro con un borde derecho de fascia y peritoneo libre sobre un borde izquierdo de peritoneo visceral, también libre, y al otro lado un borde izquierdo de peritoneo y fascia sobre un borde izquierdo de peritoneo visceral igualmente libres. Con una amplia sutura continua y circular, que empezará con el vértice superior de la incisión y terminará en el mismo sitio, se unen por sus bordes homólogos el plano parietal con el plano visceral, y de esa manera he conseguido una zona de pared uterina denudada y accesible, pero aislada totalmente de la cavidad peritoneal. Entonces es cuando puede colocarse la tercera valva del separador en el vértice inferior del ojal así fabricado y esta vez ya comprendiendo en ella las capas peritoneales supravesicales. Por arriba la sutura no se anuda, si no que se sujeta con una pinza en sus dos cabos que se han encontrado.

Así accesible la pared uterina, se incide y se extrae el feto de la manera usual. Naturalmente la incisión será longitudinal, no sólo porque así lo permite la longitud del segmento inferior, sino también porque conviene a la forma del campo. Cuando el feto se extrae caen sobre el campo las secreciones sospechosas de infección, restos de líquido amniótico, meconio, etc., pero, como se comprenderá, ni éstas ni la sangre caerán dentro de la cavidad peritoneal y todas ellas podrán ser fácilmente aspiradas y limpiadas.

Entregado ya el niño a los auxiliares, se liga el cordón placentario

con un trozo de catgut y se abandona dentro de la matriz. La hemorragia en este tiempo es mínima porque no se ha desprendido placenta y porque la incisión sobre la adelgazada pared del segmento uterino inferior es poco sangrante. Se sutura esta pared muscular del modo usual y a toda comodidad y se procede a una limpieza minuciosa de todo el campo y se sustituyen los paños y los guantes por otros estériles. Eventualmente, se untan de yodo las zonas sospechosas, especialmente la incisión uterina y también los bordes peritoneales. También pude hacerse un espolvoreamiento de sulfamidas. Cuando todo se halla dispuesto así, con un campo limpio y suficientemente aséptico, se quita el catgut sin atar, que pespunteaba los bordes del ojal peritoneal. Quedan así las hojas peritoneales separadas y abierta la cavidad abdominal. Con los colgajos de peritoneo visceral liberados se cubre en uno o dos planos la incisión y la pared uterina denudada .

Llegados a este tiempo es cuando se procede a la extracción de la placenta por vía vaginal mediante la expresión de útero y la inyección de occitócicos según el proceder de *Snoo*. Es una técnica fácil y segura, porque equivale a practicar un *Credé* a cielo abierto, con pleno dominio del cuerpo uterino y un conocimiento muy aproximado del sitio de implantación placentaria. Recuérdese también que el cuello está totalmente dilatado y además que podemos evitar toda retención por acodamiento. Tiene este procedimiento la ventaja, aparte de que suprime del campo la hemorragia y la contaminación con las membranas infectadas. de arrastrar al exterior por vagina todas las secreciones que pudieran llevar gérmenes.

Sólo resta añadir, para completar la descripción de esta técnica, que es recomendable, antes de empezar la intervención, colocar una almohada dura bajo la región lumbar para propulsar columna y útero hacia adelante con objeto de poder con más facilidad unir las hojas viscerales y parietales y tener un campo más accesible e inmovilizado.

Renuncio a comentar las ventajas generales de esta técnica porque creo que se comenta por sí sola. A mí, por lo menos, me permite enfrentarme con más confianza con el problema de las cesáreas infectadas.

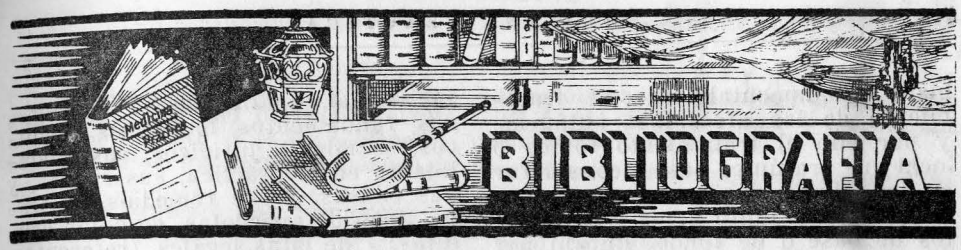
Como ideas afines a la que preside esta técnica, recordaré la de *Latzko,* comentada al principio. Proceder difícil y poco seguro. Recientemente he leído en bibliografía argentina que *Sandhueza* hace algo semejante pero con la diferencia de que la incisión peritoneal es transversal y además la sutura de las hojas visceral y parietal la deja después de intervenir, limitándose a cubrir con las dos juntas la incisión uterina. Esto tiene los graves inconvenientes de crear una adherencia utero-

peritoneal permanente y además que ha de ser difícil el dominio post alumbramiento de las hemorragias, puesto que no se puede hacer la expresión uterina.

Aparte de estas dos citas no conozco ninguna otra tentativa. No quiere esto decir que no la haya.

Por otra parte, lo personal que en estas concepciones de la operación cesárea pueda haber no representa un gran mérito. Ya dije al principio que no ha habido una inspiración más o menos genial *a priori,* sino sólo una sistematización de unos pocos trucos nacidos de la necesidad acuciante de la práctica diaria.

Un mérito muy parecido al que deportivamente tendría el que aprendiera a nadar por instinto, al tiempo de estarse ahogando.



TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CUTANEAS, por **Antonio Zubiri Vidal.** — Salvat Editores, Barcelona, 1952.

Dice el profesor Velázquez en el prólogo de esta obra: "Por excesivamente sabido resulta casi pueril apuntar una vez más que toda especialidad de las Ciencias Médicas, para desarrollarse con toda competencia y garantía, debe asentar sobre amplia base de fisiopatología y clínica generales. Y esto vale para las dos ramas, médica y quirúrgica, de la Medicina. En lo que se ha insistido poco aún es en que las especialidades médicas preferentemente, no se dominan de modo perfecto si no se tiene también un firme pedestal farmacológico".

Zubiri reúne junto a una sólida preparación de la especialidad una firme base farmacológica que le ha permitido llevar a cabo con toda perfección la empresa de su libro "Tratamiento de las enfermedades cutáneas, con sus fundamentos etiopatogénicos y farmacológicos". En cinco partes divide Zubiri su obra, cuya enumeración informará a los médicos del acertado enfoque del problema: Una primera parte sobre generalidades de terapéutica dermatológica; una segunda parte de tratamiento de las dermatosis de etiología conocida; la tercera, sobre tratamiento de las reacciones cutáneas; cuarta, sobre tratamiento de las genodermatosis, y quinta, tratamiento de las enfermedades de los anexos cutáneos. Cada una de ellas consta de varios capítulos, descritos todos ellos con singular didactismo y riqueza de datos, que van desde la enumeración de los farmacos o medicamentos susceptibles de emplearse en cada trastorno cutáneo, hasta las normas de terapéutica física y quirúrgica e incluso psicoterápica.

Intercala gran número de fórmulas magistrales y una relación de especialidades farmacéuticas. Al final de cada capítulo, una documentada bibliografía ofrece horizontes de ampliación para los interesados más profundamente en la cuestión.

Todos los capítulos resultan amenos e interesantes, pero queremos destacar el XV, que se refiere al tratamiento de las dermatosis por perturbaciones vasculares y que ofrece una puesta al día de este apasionante asunto.

Así mismo el VI, tratamiento de las infecciones piógenas, con las técnicas modernas sobre quimioterápicos y antibióticos. Junto a estos capítulos, modelo de orientación científica, aquellos otros como el de Cosmética y el de Higiene de la Piel, con personales sugerencias derivadas de su experiencia directa, experiencia de la que está henchida toda la obra, pues incluso llega a aportaciones experimentales de fina investigación como lo que se refiere a fotoprotección y fotosensibilización.

He preferido reseñar someramente el contenido del libro que dar una versión o interpretación exclusivamente mía, pues así los médicos extraerán un juicio más exacto; pero no me resisto a hacer un comentario sobre la orientación general de la obra, que es la de ofrecer a toda ella la perspectiva de tratar las afecciones cutáneas no en su aspecto esencialmente dermatológico, sino también en el general orgánico, pues como dice el autor, la piel no es una entidad aislada en el organismo, sino un órgano unido fisiológicamente a los demás, sobre el que repercuten los procesos patológicos del sistema. Es esta consideración actual de la piel, como órgano conexionado en las funciones del organismo en conjunto lo que ha cam-

biado fundamentalmente el tratamiento de las afecciones cutáneas, y por ello el tratamiento tópico o local que era único casi al considerar en las obras clásicas, pasa aquí a ser uno más junto a los tratamientos de base o de fondo. He ahí por qué el libro de Zubiri creo interesa no sólo a los especialistas sino a todos los médicos, y aun a los no especializados en un grado tanto mayor, cuanto que por todos es conocida la ardua tarea que supone en bastantes ocasiones la búsqueda de eficaces tratamientos dermatológicos.

Quiero terminar felicitando al doctor Zubiri, pues si siempre es grata la publicación de un libro propio, lo es más cuando, como en este caso, se viene a llenar un vacío en las publicaciones de la especialidad dermatológica.

Prf. MARIANO MATEO TINAO.

LOS ASOCIALES (esencia y concepto de la asocialidad, por **H. Goebbels.**—Traducción al español, prólogo y notas del doctor A. Linares Maza.—Un tomo, en rústica, de 235 páginas en 4.º—Ediciones Morata. Madrid, 1952.

Si en cualquier país del mundo civilizado estaría justificada la aparición de un estudio científico sobre la conducta antisocial, resulta mucho más oportuno en Alemania, donde la devastación material y moral ocasionada por la última guerra, ha aumentado en proporciones alarmantes, casi trágicas, el número de delincuentes de toda clase y de atentados contra la sociedad.

El libro que comentamos, escrito por el profesor hamburgués, Goebbels, constituye una magnífica puesta al día del gran problema de los "asociales", que tantos conflictos originan en la buena marcha de la convivencia humana, oponiéndose a los progresos de la organización de lo que podríamos llamar la paz social. En diez capítulos, densos de doctrina y claros de exposición, el autor va pasando revista a los diversos aspectos de la conducta asocial, analizando su concepto, sus fundamentos biológicos, médicos, sociales y jurídicos, sus modalidades en la práctica, sus causas, y sus causas, y sus remedios. El texto, lleno de anécdotas, de notas eruditas, y de citas legales (referentes, principalmente, a los códigos alemanes), aporta al lector tal profusión de datos sobre los asuntos tratados, que le aseguran una vasta información sobre los mismos, pese a su gran extensión y extremada complejidad.

En efecto, si nos paramos a pensar en la importancia social, médica, económica, moral y jurídica, de los actos que realizan los individuos llamados "asociales", deduciremos el interés teórico-práctico de cuantos esfuerzos tienden a enfocar la cuestión y a buscar soluciones para la misma. Son tantas las causas que intervienen en la determinación de la delincuencia, que no resulta fácil analizarlos todos con la minuciosidad y exactitud con que lo hace el profesor Goebbels en este libro. Raza, constitución, herencia, cultura, religión, ambiente social y cultura, legislación, y otros muchos factores no menos importantes, son objeto de un detenido estudio desde todos los planos científicos, gracias a la feliz circunstancia de que el autor es a la vez médico y jurista, lo que le permite una visión vastísima del problema.

Si consideramos todo lo dicho anteriormente, y si tenemos en cuenta, además, que la delincuencia es uno de los grandes peligros que amenazan corroer a la sociedad, minándola en sus propios cimientos, fácil nos será comprender el éxito de la obra de Goebbels, cuya lectura apasionante resulta tan útil para el psiquiatra como para el psicólogo, el moralista, el criminólogo, y el legislador. Por esta razón, la prestigiosa "Editorial Morata" no ha dudado un momento en ofrecer de ella una traducción al público culto de habla española, pocos meses después de su aparición en Alemania, encomendando la difícil tarea de verterla al castellano al prestigioso psiquiatra malagueño doctor Linares Maza, quien no se ha conformado con darnos en claro y elegante lenguaje una idea fiel del pensamiento del autor, sino que, considerando que no todos los lectores poseen la cultura psiquiátrica necesaria, ha salpicado el texto con numerosas y oportunas notas de vulgarización de las palabras técnicas y de los conceptos que podrían resultar más obscuros para el público lego en psicopatología. Hagamos constar, además, que el autor ha repasado cuidadosamente el texto para esta edición española, y que el traductor ha enriquecido con un enjundioso e instructivo prólogo.

Dr. REY ARDID.

EXISTENCIALISMO, DINERO Y ETICA (con otros ensayos sobre Vivencias y Observaciones de un Médico), por **J. González Martínez.** Un tomo en rústica, de 315 páginas en cuarto.—Ediciones Morata, Madrid, 1952.

Valiosa colección de breves y alados ensayos, en número de 101, debidos a la bien cortada pluma del Dr. González Martínez, médico de Chauchina (Granada), es lo que nos ofrece la Editorial Morata en este interesante libro, que se lee con deleite de la cruz a la fecha.

De todas las profesiones llamadas liberales, es sin duda la de médico la que más se presta a las actividades literarias, filosóficas y moralistas, dado el íntimo contacto que constantemente depara con las más emotivas grandezas y miserias de la vida. Nada hay más "humano" que el hombre enfermo, en el que vibran con singular vigor las más profundas y delicadas fibras de su complejo ser, y nada más cautivador para el médico culto y sagaz, que captar los sutiles matices psicológicos y morales que rodean la cabecera de sus pacientes. El Dr. González Martínez da claras pruebas, en este libro, de exquisita sensibilidad, extensa cultura y excepcionales aptitudes literarias, al desgranar en su ameno y elegante texto las experiencias de sus lecturas y de su larga vida profesional en forma de cortos pero enjundiosos ensayos, casi todos anecdóticos, en cada uno de los cuales late, entre bromas y veras, un fondo moral aleccionador.

En su prólogo al libro, hace constar el autor que sus observaciones van dirigidas a todos sus lectores, pero confiesa que al escribirlas ha pensado de un modo especial en sus hijos, a quienes desea apartar a tiempo de "aquellos escollos que una experiencia dolorosa le enseñó a conocer y dominar, con la pretensión de que su vida se deslice sin dolor y que puedan alcanzar el bienestar sin amarguras ni contratiempos". Este simpático y nobilísimo deseo, que aparece paladinamente expresado en algunas obras inmortales, como, por ejemplo, "Los oficios", de Cicerón, y que inspira a muchos libros de tendencia instructiva o moralizadora, justificaría la aparición de la bella colección de ensayos del Dr. González, si otros títulos de su autor y otros méritos de su texto no la hiciesen merecedora del aprecio y de la gratitud de los lectores de buen gusto.

Dr. REY ARDID.

LA PERSONA DEL ESQUIZOFRENICO (estudios sobre clínica psicológica y modalidad existencial), por el **Dr. J. Wirsch.**—Versión española del Dr. B. Llopis, con prólogo del Prof. Dr. G. R. Lafora.—Un tomo en rústica, de 220 páginas, es cuarto. Ediciones Morata, Madrid, 1952.

Con piedra blanca deberá marcarse la aparición de este magnífico libro del profesor Wirsch, ilustre catedrático de Psiquiatría en la Universidad de Berna. Libro extremadamente original, dentro de la copiosísima literatura consagrada a la esquizofrenia, en el que se abordan problemas casi inéditos respecto al "modo de ser, del esquizofrénico es decir, a sus peculiares vivencias y a sus relaciones con el mundo que le rodea. Tarea tan ardua, tan sólo ha podido ser emprendida y, sobre todo, resuelta airosamente, por un psiquiatra como Wirsch, que además de haber asistido y colaborado a la evolución de las concepciones

clínicas y psicológicas sobre la esquizofrenia, a partir de Kraepelin y, luego, de la gran escuela suiza de E. Bleuler, y de la alemana de Heidelberg, ha tenido ocasión, por su intensa labor clínica de muchos años, de seguir el largo curso de innumerables enfermos de esta afección y de hacer de muchos de ellos un acabado estudio catamnésico. Fruto maduro de tan excepcional situación es esta obra sobre "La persona del esquizofrénico", aparecida en 1949 en texto alemán, y de la cual acaba de aparecer una versión al castellano, gracias a la actividad y a la certera visión de la Editorial Morata, que tanta preferencia viene mostrando en los últimos años por los temas psicológicos y neuro-psiquiátricos.

Sin salirse del todo de los clásicos moldes, adopta Wirsch una postura nueva en este libro, al abordar, no el estudio psicológico de la **esquizofrenia**, sino del **esquizofrénico**, es decir, de la persona humana sobre la cual ejerce el proceso endógeno su acción modificadora y destructiva. No se analizan, pues, los síntomas psicopatológicos de la afección, sino que se describen de mano maestra las características de este "ente nuevo" que es el enfermo esquizofrénico; cómo piensa, cómo siente, cómo actúa, cómo reacciona. Es un análisis personalístico de la esquizofrenia, hecho con datos tomados en el diario contacto con millares de pacientes, y elaborados a la luz de los más modernos conocimientos caracterológicos. Como fácilmente se infiere de lo dicho, no puede darse un resumen del contenido del libro en cuestión. Hay que leerlo; hay que estudiarlo a fondo y, sobre todo, hay que confrontar sus puntos de vista con las ideas que sobre la materia nos haya dado a cada psiquiatra nuestra propia experiencia. Es una nueva orientación en el estudio de la esquizofrenia que, aparte de su indudable interés teórico, abre grandes y fecundos horizontes prácticos, ya que está de acuerdo con las actuales corrientes de la Patología y aun de la Psicología y de la Filosofía.

El Dr. Llopis, tan avezado en trabajos de esta índole, ha traducido al español la obra de Wirsch con gran acierto, pues ha sabido emplear un lenguaje clarísimo, sin traicionar en ningún momento el pensamiento del autor. Por otra parte, la versión al castellano viene avalorada por un denso e instructivo prólogo del doctor Lafora, maestro de tantos psiquiatras españoles, en el que subraya con su acostumbrado y fino espíritu crítico, los puntos más importantes del texto.

Dr. REY ARDID.

LE LEISHMANIOSI CUTANEE MEDITERRANEE, **por G. B. Cottini.**—Edizioni Minerva Médica. Torino, 1951.

Nuestro dilecto amigo el profesor Cottini, de la Clínica Dermosifilopática de la Universidad de Catania en Italia, ha publicado una monografía de 86 páginas, en la que hace una importante aportación al conocimiento de la Leishmaniosis cutánea. Habiendo observado muchos casos de esta afección, el autor hace en ella una recopilación bibliográfica detenida con gran número de ideas personales sobre tan interesante tema.

Estudia sucesivamente la etiología, clínica, anatomía patológica y patogenia, diagnóstico, pronóstico, profilaxis y tratamiento. Es de resaltar en la cita de autores el perfecto conocimiento de los trabajos de los dermatólogos españoles, que recoge con todo detenimiento en sus páginas.

Merece mención especial la parte que dedica al estudio de las leishmanias y a la transmisión de la enfermedad, detallando diversos trabajos realizados en Italia para conocer la importancia de los Flebotomos en la extensión del proceso, tratando con D. D. T. amplias zonas del territorio. Igualmente el estudio clínico de las diversas lesiones cutáneas, debida a la Leishmania trópica y la Leishmania Donovani, son dignas de conocimiento. Llega a la conclusión de que esta última y la L. infantum deben identificarse, y que debe mantenerse la distinción entre L. trópica y L. braziliensis.

El detenido estudio de la terapéutica termina con la idea —después de citar múltiples técnicas y farmacos a utilizar de que sería una demostración de excesiva simpleza mental pretender que pueda existir un tratamiento que sirva para curar siempre las leishmanosis cutáneas.

La monografía del profesor Cottini, pulcramente editada, tendrá que ser estudiada con detenimiento por quien pretenda conocer la afección de que trata.

Dr. ANTONIO ZUBIRI.

VACUNOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA Y MEDICACION ANTIBIOTICA EN DERMOVENEREOLOGIA, por el **Dr. Eduardo de Gregorio.**—Salvat Editores, Barcelona, 1952.

En una monografía de 203 páginas nos presenta el ilustre médico zaragozano, doctor Eduardo de Gregorio García Serrano, un estudio detenido y completo de la vacunoterapia, quimioterapia y antibioterapia, orientado hacia la especialidad dermato-venereológica, que con tanto éxito cultiva.

Sucesivamente va exponiendo en sus capítulos la aplicación de las vacunas —después de una explicación general de las mismas— en las enfermedades venéreas y las cutáneas, siguiendo más tarde con el estudio de las sulfamidas —en donde figura una detalladísima puesta al día de sus accidentes, mecanismos, de acción, vías de administración, etcétera— para terminar el libro con una exposición general de la penicilina, estreptomicina, aureomicina, cloromicetina y otros antibióticos, adentrándose luego en sus aplicaciones prácticas.

Esta obra, que forma parte de la célebre colección "Manuales de Medicina Práctica", de Salvat, llena un vacío auténtico en la literatura médica, pues aun que es muchísimo lo escrito sobre los temas expuestos por el doctor De Gregorio, se necesitaba que alguien verificase una labor de reunión y síntesis para hacer cómoda su lectura y aprendizaje, y esto es lo que ha hecho el autor aportando muchas ideas originales de positivo valor, a lo que va unido una vasta y cimentada experiencia en la utilización de todos los farmacos de que se ocupa.

El doctor Eduardo de Gregorio ha tenido brillantes éxitos en todas las ocasiones en que ha publicado alguna monografía. No es difícil en este momento actuar de profeta, y asegurar que con la obra que presentamos lo obtendrá igualmente de forma rotunda, ya que el trabajo desarrollado en ella lo merece.

Dr. ANTONIO ZUBIRI.

FORMULARIO CLINICO "LABOR".—Por el **Dr. Juan Rof Carballo,** con la colaboración del Dr. J. Escobar Bordoy. Un volumen de 1.105 páginas. Encuadernado en tela.—Editorial Labor, S. A., año 1952. 2.ª edición.

La primera edición de este "Formulario", publicada en 1948, tuvo tal éxito que a los pocos meses se agotó y ha sido necesario la publicación de esta segunda edición, agregando numerosos epígrafes, ampliando notablemente la sección farmacológica. Se han añadido también dos pequeñas secciones sobre Patología Psicosomática, aparte de pequeñas modificaciones en los demás capítulos.

Es muy interesante este "Formulario Terapéutico" para todos los médicos, principalmente para el médico práctico que puede en un momento determinado, encontrar aquellos datos que le interesen, tanto para el tratamiento de urgencia como para encontrar aquellos medicamentos más importantes de los laboratorios que puedan ser interesantes, así como la dosificación para niños y adultos, puestas en capítulos especiales y otros datos referentes sobre alimentación, composición de los alimentos, climatoterapia, rayos utravioleta, etc.

No debe, pues, faltar en la cartera de ningún médico, ni en la mesa de despacho de su consulta este "For-

mulario" de bolsillo, que en cualquier instante será nuestro consejero, suprimiendo aquellas dudas que tengamos sobre dosificación, más de administración e intolerancias que puedieran surgir.

Felicitados al Dr. J. Rof Carballo por su rica experiencia personalísima adquirida con la práctica clínica cotidiana, que ha sabido y ha querido comunicar.

Igualmente felicitamos a la Editorial Labor por la magnífica presentación y cuidada edición.

Dr. DOLSET.

MEDICINA PRACTICA

REVISTA BIMESTRAL

Año X - N.° 82 - Epoca 2.ª | Dirección: Av. Marina Moreno, 8-Teléf 22059 Administración: Don Jaime, 39-Teléf. 24612 | Mayo - Junio de 1952

El orden de colocación de los artículos no supone preferencia alguna por sus autores.

La responsabilidad de los conceptos y opiniones expresados en los trabajos que se publiquen, corresponde íntegramente a sus firmantes.

Toda la correspondencia de **Dirección y Redacción de la Revista,** a Marina Moreno, 8. La de **Administración,** a Don Jaime I, 38. La de **Libros y Revistas,** a Calvo Sotelo, 40.

Aportaciones al estudio de los exantemas consecutivos a la aplicación local de sulfamidas

Por el Dr. Eduardo DE GREGORIO
Director del Dispensario Dermatológico y de Higiene Social, de Zaragoza.

Aparte de aquellas manifestaciones cutáneas por intolerancia, consecutivas a la ingestión de sulfamidas, es corriente observar aquellos otros exantemas por la utilización local de dichos productos.

Tales exantemas revisten modalidades clínicas diferentes según su morfología y localización. Consecutivos a la aplicación sobre la piel de una sulfamida, pueden presentarse con prurito, enrojecimiento y vesiculación, como un eczema epicutáneo por contacto estrictamente en el sitio de la aplicación, o bien ocupando regiones a distancia como antebrazos, cara, párpados y conjuntivas; es decir en regiones descubiertas donde la influencia solar parece manifiesta. Otras veces puede tratarse de un exantema generalizado ocupando amplias zonas cubiertas por las prendas de vestir.

Recientemente hemos tenido ocasión de observar tres casos de esta naturaleza que revisten algún interés. Tratábase el primero de ellos de un sujeto que como tratamiento de una herida traumática en pierna aplica varios días una sulfamida en polvo. A los quince días de ésta práctica terapéutica es asistido por nosotros con un exantema generalizado caracterizado por fuerte enrojecimiento de una piel ligeramente edematosa sembrada de un sin fin de finas vesículas. Existía acusado prurito, malestar general, insomnio y fiebre de 38°. La herida de la pierna, totalmente limpia y sin cicatriz, aparecía rodeada de un halo enrojecido con aumento apreciable de calor y aspecto purpúrico. A sus alrededores no existían flictemas. Observando este enfermo en consulta, el médico de cabecera se encarga de realizar un tratamiento propuesto a base de calcio, vitamina C y ácido para-amino-benzoico.

Durante su curso evolutivo se observa que el estado general no mejora, la fiebre no desciende, ni tampoco decrece el exantema desde el mo-

mento que el prurito continúa y mientras se reabsorben unas vesículas aparecen otras de mayor tamaño. Al ser de nuevo observado se puede comprobar que continúa con su terapéutica local sulfamídica, que la herida sigue sin cicatrizar y la pierna está más enrojecida y edematosa. Después de una meticulosa limpieza de la herida, es suprimida toda terapéutica local y se hace simplemente una cura seca aséptica. Aunque con relativa lentitud, días después mejora el estado general y cede el exantema hasta desaparecer en un plazo de doce días para entrar todo en orden.

El segundo caso se refiere a una enferma que dos meses antes sufre una pequeña quemadura en brazos, que trata con polvos de una sulfamida aplicados localmente. Cuando es observada por nosotros, desde hace quince días presenta un exantema agudo vesiculoso en los dos brazos generalizado a pecho, cuello, cara y párpados. La aplicación de dicha sulfamida, previa escarificación en espalda, motiva a las cuarenta y ocho horas una fuerte reacción. Se instituye una terapéutica local de fomentaciones de una solución de sulfato de cobre en infusión de saúco y un preparado de calcio y bromo por vía venosa para obtener su curación días más tarde.

El tercer caso se refiere a una mujer por nosotros asistida en mayo de 1945 con un exantema en cara y cabeza con motivo de una tinción del pelo, seguida de una *toilet* de permanente; en marzo de 1951 de nuevo presenta un exantema con idéntica localización, aunque más vesiculoso, consecutivo a la aplicación local de una sulfamida en polvo como terapéutica de un intertrigo retroauricular. La epidemorreacción con un tinte químicamente idéntico al que produjo el primer exantema (para-amino-fenilendiamina) es fuertemente positiva. Epidermorreacción previa escarificación con sulfamida fuertemente positiva y epidermorreacciones con dos productos de permanentes en frío y en caliente negativas.

Estos casos vienen a comprobar hechos ya señalados por otros autores. Son numerosos ya los casos dados a conocer de accidentes cutáneos por sensibilización como consecuencia del empleo local de sulfamidas. Indudablemente en muchos de estos exantemas entra en juego un factor de fotosensibilización por la absorción del producto a través de la piel similarmente a como ocurre cuando la sulfamida es ingerida por vía gástrica. Así ocurre que muchas veces un exantema cutáneo localizado en la zona de aplicación tarda en presentarse diez o quince días, mientras su aparición a distancia y en zonas descubiertas suele ser brusca, y siempre a las veinticuatro horas de una exposición solar.

Se observan, como ya hemos apuntado, formas clínicas localizadas de forma exclusiva en la zona cutánea de aplicación y otras generalizadas más o menos extensas y hasta graves, de forma eritrodérmica sin intervención de una fotosensibilización. Estas últimas constituyen, como es natural, una formal contraindicación de la utilización posterior de toda sulfamida. Por ello, en todo sujeto que ha padecido una dermitis por aplicación local de una sulfamida, hay que pensar en que la administración posterior de un producto de tal naturaleza por vía oral puede desencadenar la presentación brusca de un exantema de extremada gravedad.

El tercero de nuestros casos viene a demostrar las ideas sustentadas por *Tzanch* y colaboradores sobre las sensibilizaciones en grupo de las sulfamidas, anestésicos de síntesis y la para-amino-fenilendiamina. Con la práctica sistemática de las pruebas de sensibilización cutáneas se ha comprobado que los sujetos sensibilizados a las sulfamidas, reaccionan frente a los anestésicos de síntesis y a la para-amino-fenilendiamina, como todo sujeto sensibilizado a esta última reacciona frente a las sulfamidas y anestésicos de síntesis. Existe, por lo tanto, en todos estos casos, una sensibilización de grupo que posiblemente depende de la fórmula química del producto, por tener todos estos agentes químicos una amina primaria y una sustitución en para. Así ocurre con las sulfamidas, con la paraminofenilendiamina y con los anestésicos de síntesis.

La importancia de estos hechos es manifiesta y su conocimiento tiene gran interés. En todo sujeto que ha padecido un exantema por la aplicación local de una sulfamida, puede ser perjudicial y hasta peligrosa toda anestesia local con novocaína, como en todo sujeto que ha sufrido una dermitis por una tinción del pelo por un compuesto de los vulgarmente llamados para (para-amino-fenil-endiamina) la utilización de una sulfamida puede desencadenar un nuevo accidente, y como en todo sujeto sensibilizado a los anestésicos de síntesis por una pomada antipruriginosa, puede ser perjudicial el empleo de una sulfamida o la tinción de su pelo con para-amino-fenil-diamina.

Servicio de Cirugía del Hospital Provincial de Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza
Prof. Jefe, Dr. A. Val Carreres Ortiz

Enfermedad de Pellegrini-Stieda

Por el Dr. E. PELEGRIN SOLA
Del Servicio de Cirugía del Hospital Provincial

En 1905, Pellegrini, de Florencia, publica en "Clínica Moderna" un estudio completo de la enfermedad que llevará su nombre.

En el mismo año y en su "Atlas Radiológico", *Koller* señala brevemente "sombras pericondíleas de origen traumático".

Dos años más tarde, en 1907, *Stieda* presenta al Congreso Radiológico Alemán cinco observaciones de la enfermedad.

Después, y sucesivamente, *Voguel, Preiser, Gangolphe, Kaufmann, Serra, Ferranini, Schuller, Manclaire, Weil, Guhtner, Petrigani,* etcétera, siguen aportando su experiencia sobre el cuadro.

* * *

El cuadro que se describe bajo la denominación de enfermedad de *Pellegrini-Stieda (E. P. S.),* podemos definirlo como "la lesión constituída por la osificación post-traumática y localizada del ligamento lateral interno de la rodilla.

Su etiología es claramente traumática. El traumatismo es único y, generalmente, de intensidad media. Como dice *Raoult* en su tesis, "no es ni el trauma violento que determina herida profunda, arrancamientos musculares y ligamentarios, ni el microtraumatismo indoloro y repetido".

La forma de actuación del trauma, puede ser indirecta o directa. La primera, la más común (para *Leger* sólo el 48 por 100 de sus casos), la hemos encontrado en todas las ocasiones en que el enfermo pudo recordar y repetir el mecanismo de su accidente. La historia es clásica: Al caer, la rodilla semiflexionada se forzó en abducción a la par que el fémur, solidario del cuerpo en su caída, giraba hacia adentro sobre el platillo tibial inmóvil.

El trauma directo es la contusión simple (puntapié, golpe contra el

suelo o escalón) actuando sobre la zona de proyección exterior del condillo interno del fémur.

No existe ninguna tendencia demostrada para sufrir la E. P. S., ni para que sea una rodilla u otra la atacada. Si el mayor contingente de enfermos lo da el sexo masculino, de los 10 a los 50 años, se debe tan sólo a su género de vida más expuesto a insultos exteriores. Por la misma razón casi todos ellos son soldados, mineros, agricultores y, sobre todo, jóvenes dedicados a actividades deportivas.

La discusión sigue en torno a la patogenia de la E. P. S. Desechadas por insuficientes las teorías de *Bard, Pincus, Ewald, Koenig, de Pfister,* etcétera, continúa la polémica alrededor de la Metaplásica de *Mori* y *Reichart* y de la Osteoperióstica. A ellas pues reduciremos nuestro estudio.

Para *Mori* y *Reichart* "todos los tejidos que están formados por células semejantes, en una substancia intermediaria de naturaleza conjuntiva, deben ser consideradas como equivalentes morfológicos". Por ello, los tejidos conjuntivo, cartilaginoso y óseo, de origen embrionario común, podrían, en condiciones determinadas, modificarse y sustituirse el uno por el otro.

El osteoma de la E. P. S. no tendría, pues, su origen en elementos específicamente óseos; sino que sería el resultado de la transformación metaplásica del tejido conjuntivo periarticular.

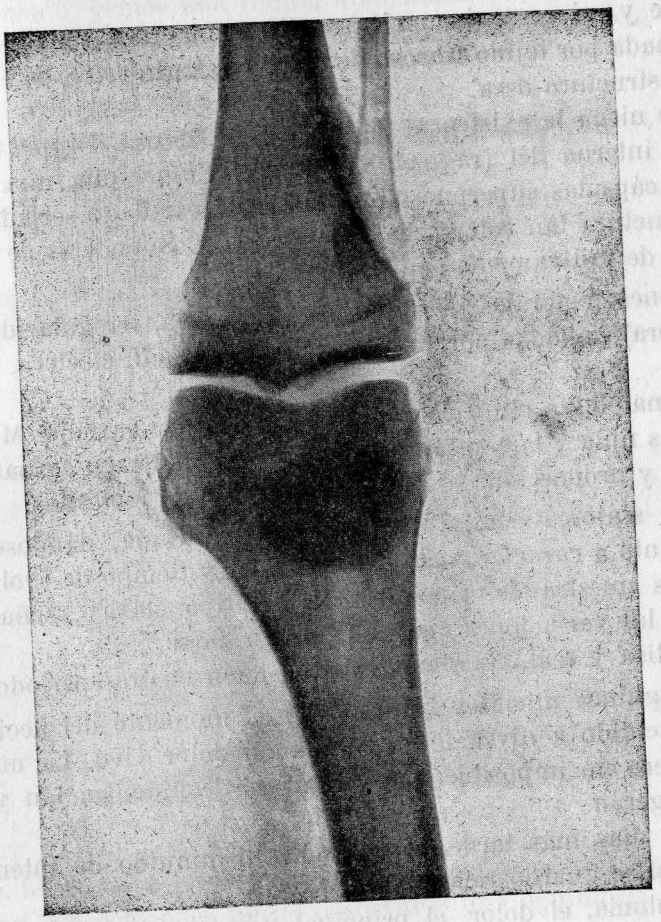
Resumiendo, el mecanismo sería el siguiente: El traumatismo causaría una miositis intersticial, caracterizada por infiltración edematosa de la substancia intercelular, multiplicación de fibrillas conjuntivas y llegada de considerable número de células embrionarias. En el seno de este tejido de reacción, los fibroblastos jugarían el papel de osteoblastos. Las sales de calcio necesarias para la impregnación de la substancia preósea provendrían de la extremidad inferior del fémur.

Estas ideas están de acuerdo con las experiencias de *Leriche* y *Policard,* cuando demostraron que el tejido óseo no proviene siempre de elementos celulares específicos, de osteoblastos del periostio.

Para otros autores, la patogenia es más sencilla. Como consecuencia del traumatismo, algunas fibras del ligamento lateral interno arrancarían su inserción femoral, llevándose consigo pequeñas zonas del periostio. Tales lagunas periostales son el origen de uno o varios núcleos de osificación que aumentarían o confluirían para dar el cuadro descrito.

El principal razonamiento que se les opone es que en un tercio de los casos la osificación no aparece a nivel de la inserción superior del ligamento lateral interno, sino que es netamente subcondílea.

Nuestra hipótesis abunda en puntos de contacto con las dos anteriormente citadas: Por un lado comprobamos que el coeficiente de retracción de las fibras ligamentarias de la estructura que nos ocupa es lo suficientemente grande para permitirles retraerse en un tercio de su longitud, al-



canzando niveles subcondíleos. Por otro, no negamos el valor de la "organización conjuntivoembrionaria" —que a nuestro entender en todos los casos se formará— y su metaplasia posterior en tejido óseo, según opinaban *Leriche y Policard.* En definitiva, creemos que ambos mecanismos participan activamente en la formación del osteoma.

Al estudio anatomopatológico, encontramos macroscópicamente al

osteoma como un pequeño nódulo duro, de superficie lisa, cuyo tamaño oscila entre 1 y 3 centímetros de longitud por varios de anchura. Su forma es variable, entre la de un croissant, un arco, un triángulo, ovoidea, etcétera. Su asiento preferido, al nivel donde se entrecruzan las fibras de la extremidad superior del ligamento lateral interno con el tendón del tercer fascículo del abductor mayor.

Al corte y microscopio, podemos diferenciar dos zonas: la más externa, formada por tejido fibroso de reacción. La interior, de consistencia, aspecto y estructura ósea.

Lussana niega la existencia de la cáscara fibrosa. *Voguel* no la halla en la cara interna del fragmento. *Gauthier-Villars* cita una zona condroide con cápsulas superpuestas, como en el cartílago seriado. Creemos que tal estructura tan sólo se hallaría en los P. S. en vías de formación y no en los definitivamente constituídos.

Las lesiones femorales (pérdidas de substancia, irregularidades en el perfil, etcétera) halladas por *Voguel, Lussana, Weill,* etcétera, serían excepcionales.

La sintomatología clínica de la E. P. S. es muy variada. Mientras en unos casos es nula y la sombra radiográfica un hallazgo casual, en otros es riquísima y proporciona al enfermo multitud de molestias.

Entre los sintomáticos, el polimorfismo continúa, dándose toda la gama en cuanto a características, intensidades y tiempo de evolución.

Ceñiremos nuestra descripción a la del tipo clásico, señalando en último lugar las variaciones que a él pueden darse.

Por didáctica y real, seguimos la exposición en tres períodos:

a) Del esguince inicial y benigno. En el momento del accidente, el enfermo ha sentido a nivel de su rodilla un dolor vivo. La marcha es dificultosa, pero no imposible. Las tentativas de movilización y la palpación lo exageran.

Dos o tres días más tarde, el dolor ha disminuído de intensidad o desaparecido si se guardó reposo.

Es este síntoma, el dolor, el principal y más constante. Junto a él pueden aparecer otros en raras ocasiones: hinchazón de rodilla, hemartrosis, equimosis laterorrotuliana, herida contusa, etcétera.

El examen radiológico no revela ninguna alteración ósea.

La mejor prueba de la benignidad de los síntomas en este período es la tardanza de los enfermos en venir a nuestra consulta.

b) De falsa mejoría. Después de algunos días, las molestias desaparecen y el enfermo vuelve a andar sin dificultad.

c) De estado. Pasado tal intervalo libre, el dolor reaparece paulatinamente. En reposo no sufre el enfermo, pero vuelve a marchar con las dificultades del primer período, sobre todo si el ejercicio se prolonga y, excepcionalmente, si tiene que subir escaleras o si por algún mal paso se contracturan sus abductores.

A la inspección, vemos una rodilla aumentada de volumen a costa de la región pericondílea interna. La atrofia muscular, patente a nivel del

cuadríceps, hace que el tercio inferior del muslo recuerde más un cilindro que un cono. En ocasiones puede observarse una equimosis interna.

Existe limitación de los movimientos de extensión y más aún de los de flexión. La flexión de la rodilla rebasa el ángulo recto, pero más allá despierta un dolor que en los casos típicos se refiere a una zona vertical situada a dos traveses de dedo por detrás y dentro de la rótula.

Por palpación recogemos constantemente un punto doloroso situado a tres o cuatro centímetros por encima de la interlínea articular, en la cara interna del fémur.

En los casos antiguos, y excepcionalmente, palparemos a este nivel un bultito duro: es el osteoma.

La crepitación articular, muy a menudo anotada, podemos ligarla, más que a una E. P. S. propiamente dicha, a una minúscula fractura o a una artritis traumática.

No suele apreciarse choque rotuliano, no existe motilidad lateral y el signo del cajón es negativo. Ello nos asegura la integridad del resto del aparato ligamentario.

A la excitación galvánica o farádica, los músculos que resisten menos son el sartorio, el recto interno, el abductor mayor y, en parte, el vasto externo.

Además del cuadro que nos ha servido de modelo, en nuestra descripción existen las siguientes formas clínicas:

1.ª - E. P. S. latente: Ya hemos insistido con suficiencia sobre la posible asintomatología de la enfermedad.

2.ª E. P. S. bilateral: Simultánea o sucesiva. Raro hallazgo de la clínica, sin ningún interés particular.

3.ª E. P. S. complicada: a) con osificaciones de la región pericondílea externa; b) con osificaciones del ligamento cruzado anterior o posterior *(Ewald)*; c) con calcificaciones en el tendón del cuadríceps; d) con otras lesiones traumáticas del miembro inferior (fracturas, luxaciones, etcétera.

A la exploración radiológica, los primeros estadios de la E. P. S. son negativos. Después de un traumatismo de rodilla, cuando los dolores no desaparecen en un período normal y no hallamos lesión que los justifique, debemos sospechar el cuadro y hacer radiografías seriadas en el tiempo. Sólo con un examen así de cuidadoso se sorprende el inicio de la sombra.

En el 75 por ciento de los casos, la imagen patológica se halla a nivel del ángulo superior del cóndilo femoral interno. Mas raramente se visualiza a lo largo del mismo, descendiendo hasta la interlínea articular, y excepcionalmente hasta el nivel de los platillos tibiales.

Por lo que respecta a la forma de la osificación, es clásico ya el describirla comparándola con la de un *croissant* de las dimensiones y características que señalábamos en el apartado de Anatomía Patológica. En ocasiones, no obstante, difiere bastante de la dicha: la calcificación es de forma redondeada, abollonada, o se presenta bajo la apariencia de varios núcleos, pequeños y regulares, semejantes a sesamoideos.

El osteoma presenta a veces alternancias de sombras claras y obscuras por ser de densidad irregular.

La falta de concordancia entre la evolución clínica y la radiográfica nos obliga, como a *Fredet*, a estudiarlas separadamente.

En radiografías tomadas a períodos regulares se ve al osteoma crecer, limitarse, ganar en densidad. En un momento dado, y nunca antes de los 70 días, sus características se fijan para no sufrir variación.

Tal es el curso normal. Excepcionalmente, el osteoma puede seguir creciendo durante meses o años, siendo origen de dolores tardíos y progresivamente crecientes que molestan al enfermo cuando ya se creía totalmente curado. Otras, la osificación pierde su individualidad al soldarse con el fémur, primeramente por su polo superior y más tarde por su cara axial. *Draut*, como otra posibilidad evolutiva, cita un caso en que cuatro semanas después de haberse hecho visible el osteoma había desaparecido por completo, y *Pellegrini* nos habla de que un traumatismo a su nivel puede ocasionar su fractura.

La evolución clínica es menos característica, ya que la posibilidad de obtener una pensión influye mucho sobre lo que el enfermo nos dice sentir. *Ewald* nos pone en guardia ante "los buscadores de rentas", y *Fredet* hace notar que la enfermedad es "benigna en los deportistas y grave en los accidentados de trabajo".

La regla es que la mejoría sobrevenga en una semana, permitiendo al enfermo la reincorporación a su trabajo. Pueden persistir dolores a los primeros pasos de la mañana y después de largas o accidentadas marchas, o la flexión quedar limitada en algunos grados en comparación con el miembro sano. De todas formas, la incapacidad suele ser meramente temporal.

Stieda, D'Allaines, Desjaques, Contamín, etcétera, han hecho publicaciones de enfermos que, después de muchos años de aparente curación, vieron reaparecer sus molestias. Tales casos son consecuencia del crecimiento silencioso del osteoma hasta que el volumen del mismo ocasiona molestias articulares.

La pobreza de signos clínicos característicos de esta afección, hace que su diagnóstico, sobre todo su diagnóstico precoz, sea dificilísimo. Las enfermedades que más frecuentemente inducen a error son:

1.ª El esguince puro de rodilla, cuya sintomatología inicial es idéntica, pero el dolor tiende a desaparecer y en la E. P. S. a aumentar.

2.ª Contusión simple de rodilla.

3.ª Arrancamiento de la inserción superior del ligamento lateral interno de la rodilla. La ausencia de movimientos laterales —bostezo articular— y la radiografía nos esclarecen el diagnóstico. Con alguna reserva usaremos del dato citado por *Raoult* de que el dolor es más alto en

el arrancamiento y que los movimientos de lateralidad son menos dolorosos.

4.ª Ruptura del ligamento lateral interno.

5.ª Fractura del menisco interno.

6.ª Fractura del condilo interno sin desplazamiento. La tumefacción es más importante, la zona dolorosa más extensa, la marcha imposible o casi imposible, la equímosis más tardía y más acusada, y existe crepitación en el foco.

7.ª Ruptura de ligamentos cruzados. Existe el signo del cajón.

No podemos hablar propiamente del tratamiento de la E. P. S. en los dos primeros períodos. En el de esguince inicial, no tenemos datos que nos puedan hacer sospechar el curso evolutivo y, por lo tanto, el tratamiento será el indicado para el esguince.

En presencia de un osteoma en vías de formación, se sigue la pauta marcada para el esguince: Inmovilización en gotiera, infiltraciones según la técnica de *Leriche*, vendaje compresivo o punciones si existe derrame sinovial o hemartros y aire caliente, diatermia, rayos infrarrojos y roentgenterapia. Interesa particularmente la roentgenterapia, ya que, aunque *Cossu* opine de diferente manera, sabemos que las radiaciones actúan selectivamente sobre el tejido conjuntivo joven, retardando su desarrollo. Hay que ser exigentes en cuanto a la prohibición de movimientos dolorosos y masajes.

Junto al tratamiento médico y para los casos que con él no mejoran, existe el tratamiento quirúrgico.

Los mediocres resultados obtenidos con la exéresis por *Pellegrini, Schuller* y *Weil, Raoult, Vogel*, etcétera, han sido causa de que el tratamiento quirúrgico cayera en el descrédito. No obstante, *Ishimoto* y *Kaneko* —en diciembre de 1908— operaron un enfermo y la curación fué completa. Yo, durante el pasado curso, tuve ocasión de seguir y estudiar tres casos intervenidos por el profesor *Padovani*, y las rodillas seguían indoloras y sin sombras.

Creemos que el éxito es la regla cuando se respetan con fidelidad las normas siguientes:

1.ª Operar lo más pronto tres o cuatro meses después del accidente, o sea cuando el osteoma se halle estabilizado definitivamente.

2.ª Comprobar tal estabilización con radiografías seriadas.

3.ª Utilizar la roentgenterapia pre y postoperatoria.

4.ª Hacer una hemostasia cuidadosa.

5.ª Traumatizar lo menos posible los tejidos.

6.ª Extirpar totalmente el osteoma.

7.ª No intervenir hasta haber agotado todas las posibilidades de la terapéutica médica.

Como incisión elegiremos la clásica para abordar el ligamento lateral interno: axial; paralela al tendón del abductor mayor, extendiéndose desde un centímetro por encima del punto más doloroso, hasta el nivel de la interlínea articular. El osteoma es de inmediato reconocido a la vista o palpación. Su cara superficial se libera con bisturí de los tejidos fibrosos a los que se halla adherida. La profunda, se aisla con una legra curva, procurando no lesionar la cápsula articular. Vendaje compresivo y gotiera durante diez o doce días. A partir del tercero, ejercicios de cuadriceps.

La operación llevada a cabo con estos cuidados y técnica, no implicará ningún riesgo para el enfermo. Con toda seguridad podrá recomendarse para los osteomas de la E. P. S. rebeldes al tratamiento.

Un caso de hepatitis grave de evolución hacia la atrofia aguda del hígado

Por el Dr. JOSE LUIS MATEOS FERNANDEZ
ZARAGOZA

No es realmente este caso clínico que voy a exponer una enfermedad hepática parenquimatosa que ha evolucionado atípicamente y pueda tener por esto un interés clínico, como exótico y raro; es sencillamente una afección que todos los compañeros han visto y tratado muchas veces, y en esta enferma que yo traté ha estado plagado su cuadro clínico de rica sintomatología, completo y de evolución maligna.

Tuvo, pues, esta enferma un cuadro de hepatitis grave, que evolucionó hacia la atrofia aguda hepática y aún cuando yo no diré nada nuevo y quizá todo me parezca interesante por los pocos años de experiencia profesional que llevo, creo tiene un cierto interés el comentarlo, para recordar, al menos, que las ictericias catarrales merecen ser tratadas con medios adecuados y sin regateos, porque sabemos cómo empiezan, pero no cómo terminan y, sin darnos cuenta, podemos encontrarnos en una fase avanzada de hepatitis irreversible, que con ningún medio podemos yugular su evolución hacia la atrofia aguda o yubaguda de hígado, casi siempre fatalmente letal.

En este caso que comento, se trata de una enferma, J. B. V., de 43 años de edad, casada, sin antecedentes familiares de interés, con un hijo muerto por enterocolitis aguda y otros dos que le viven sanos.

Como antecedente personal de interés, citamos una nefritis aguda, al parecer, hace tres años.

Desde hace años tiene una vaga sintomatología digestiva a temporadas, que catalogamos como un cuadro de dispepsia biliar.

Fuí llamado a ver a esta enferma por un compañero que la trataba, a los veinte días de sentirse enferma y tener que guardar cama.

Anamnesis.—Dice que días antes de llamar al médico se encontraba con astenia general, con discreta febrícula y con síntomas digestivos de anorexia, estado nauseoso, pesadez epigástrica, flatulencia postprandial,

estreñimiento, apatía, que la enferma atribuyó a la gripe, pues se encontraba en aquellos días algo acatarrada.

A los pocos días observó que las temperaturas eran más elevadas y que empeoraba su estado general, notando que las orinas tomaban aspecto de café, las deposiciones palidecían y aparecía tinte amarillo en las conjuntivas. Progresivamente fueron aumentando estos signos de retención de pigmentos biliares y la enferma empezó a guardar cama, intensificándose su ictericia cada día, hasta presentar un aspecto de intensa pigmentación cutánea el día 20 de marzo, fecha en que la exploré y vi por primera vez, después de llevar veinte días con ictericia manifiesta.

Días antes de esta primera entrevista tuvo unas no muy abundantes enterorragias, de sangre roja viva, que envolvía las deposiciones y que ella achacaba a hemorragias hemorroidales, por haber presentado hace ya tiempo algunas más discretas y molestias anorrectales.

La enferma nos dice que la cantidad de orina eliminada en las veinticuatro horas va siendo cada vez más reducida.

Fué tratada en estos primeros veinte días con colagogos-coleréticos y dieta a base de vegetales e hidratos de carbono.

La enferma se encuentra peor que en los primeros días y ha perdido de peso.

Por todo esto, por el comienzo sin dolores en zona cólecística, por la ictericia progresiva y no de presentación brusca, por su astenia, en fin, por todo el resto de su cortejo sintomático, opiné encontrarme ante un caso típico de ictericia catarral, con afectación bastante acentuada de la célula hepática, pues su ictericia, a pesar de haber transcurrido veinte días, seguía en aumento a la par que su sintomotología. Quedó, pues, sentado el diagnóstico, por su anamnesis, de hepatitis, de comienzo y evolución típica, de cuyo diagnóstico no podemos dudar y que confirmaremos para evitar errores con la ayuda de la exploración y laboratorio.

¿Podemos aclarar algo respecto a la etiología de esta ictericia?

Que existe un factor infeccioso es indudable, descartando por la anamnesis la existencia de otras causas, como intoxicaciones, parásitos, inyecciones de sueros, etc. Por la insignificancia de su cuadro febril tampoco podemos pensar en la existencia de procesos sépticos de vías biliares, intra o extrahepáticos (coledocitis, colangitis, etc.) que nos darían el tipo febril bilioséptico.

Tenemos, pues, que encaminarnos a pensar que la etiología depende de la existencia de gérmenes que actúan fuera del hígado, pero que sus toxinas han dañado la célula hepática, pues sabido es que el parenquima hepático se encuentra exento de gérmenes en la mayoría de las hepatitis, aunque hubiese infección en el territorio de la vena porta.

No quedamos en el convencimiento de que han actuado las noxas sobre el parenquima hepático de manera difusa, siguiendo la teoría de *Epinger,* de la inflamación serosa y desechando, por tanto, las ideas de *Virchow,* del tapón mucoso y las de *Naunyn* y *Umber,* considerando el catarro de las vías biliares intrahepáticas

Hay que pensar que fué un agente, un virus probablemente, el que desencadenó la enfermedad y quizá relacionado con su afección gripal que días antes tuvo la enferma.

Indudablemente, en muchos casos existe un factor que facilita la agresión de las toxinas, me refiero a la hipofunción de la célula hepática que, en este caso tal vez tuviera alguna trascendencia, pensando en una posible afectación celular degenerativa, por aumento de la tensión intrabiliar en los canalículos, pues no debemos perder de vista la existencia desde hace años de trastornos de dispepsia biliar, posiblemente debidos a mal funcionamiento de la regulación de la presión en vías biliares por una atonía-disquinesia biliar. Y por no atrevernos a separar la etiología de la ictericia catarral, de la de hepatitis epidémica, pues según *Epinger,* es muy dudosa la autonomía, nos conformamos con etiquetarla de infecciosa.

Exploración.—Constitucionalmente era la enferma de tipo asténico, desnutrida (anteriormente no había sido nunca gruesa), con escaso panículo adiposo, con distribución normal femenina del vello.

Pelo seco y quebradizo. No signos oculares patológicos. Intensa ictericia conjuntival, lengua saburral, faringe normal, dentadura cuidada, faltando algunos molares. No presentaba fetor hepático. No se observaba en cuello nada anormal; ni bocio, adenopatías ni signos vasculares.

Por la delgadez se acusaban bien los relieves costales.

La auscultación del pulmón normal.

Los tonos cardíacos, ligeramente débiles.

Abdomen, blando, depresible, con escaso panículo adiposo, con discreto meteorismo, más acusado en región periumbilical. No se palpaba tumoración alguna.

Hígado, borde superior en 5.º espacio intercostal derecho e inferior a 4 traveses de dedo por debajo de arco costal. Se palpaba, pues, el hígado aumentado de volumen, con el borde redondeado, romo, doloroso a la presión y de consistencia tensa, edematosa.

Había, pues, una hepatomegalia dolorosa, de regular superficie.

El lóbulo izquierdo cubría casi por completo el hueco epigástrico.

No se palpaba bazo, y se percutía dentro del límite normal.

La tensión arterial máxima era de 9 cm. y la mínima de 7.

Pulso radial, blando, rítmico, normoamplio, con 70 pulsaciones minuto. Temperatura axilar de 37'1°.

Reflejos patelares normales. No había signos neurológicos.

La piel estaba profundamente ictérica, de tinte verde-rojizo (ictericia rubínica), seca, áspera, rugosa.

No se observaban en pecho ni otras zonas, estrellas vasculares u otras alteraciones capilares.

En abdomen no vi ningún tipo de circulación colateral.

No existía ascitis ni edemas.

Las heces eran el día de la exploración, acólicas, de color barquillo claro, grasosas.

La orina tenía aspecto intensamente colúrico, de color café intenso, y unos 500 c.c. excretados en las 24 horas.

Tenia con frecuencia, desde hacía algunos días, intenso prurito.

Se hicieron, con fecha 24 de marzo, unos análisis, en que nos dieron los siguientes datos:

Orina: Pigmentos, sales, urobilina ... positivos. Albúmina, no contiene.

Heces: Reacción del sublimado de Schmidt, negativo.

Urobilina negativa.

Sangre: R. Van den Berg, directa e inmediata, 40 mgr. %.

En estos resultados me llamó la atención la negatividad de heces de las reacciones de los pigmentos biliares, lo cual ya me hizo sospechar, al descartar clínicamente un proceso obstructivo de vías biliares, que la afectación hepática era intensa al no poder la célula excretar los pigmentos biliares.

Hasta aquí, un cuadro clínico claro, corriente, que se observa con gran frecuencia y encuadra perfectamente en el de hepatitis con intensa afectación celular, que tratamos de la siguiente forma:

Medidas dietéticas.—Alimentación cada cuatro horas en escasa cantidad cada vez, para evitar molestias dispéticas y para vencer el obstáculo de la anorexia.

A base de purés claros de feculentos, papillas azucaradas de harina de trigo, una yema al día en medio vaso de agua de limón y dos cucharadas de glucodulco, un poco de carne asada y algún vaso de leche. Mermeladas, fruta cocida azucarada. Cuatro vasitos al día de agua con abundante glucodulco.

Medicación.—Aconsejé llevar en hipocondrio derecho una bolsa de agua caliente varias horas al día.

Prescribí agua sulfatada, para conseguir deposiciones pastosas y así tender a la disminución del edema hepático.

No ordené la ingestión de colagogos-coleréticos por dejar en mayor reposo a la célula hepática. En estos casos únicamente hay que pensar en la protección del parenquima hepático, que debe ser precoz.

Se le puso diariamente 20 c.c. intravenosos de glusosmón una ampolla de extracto hepático con nicotilamida, y otra de colinosil M.

Algunos preparados de aminoácidos por vía oral y comprimidos de complejo B.

Siguió la enferma este tratamiento metódicamente, no dejándola de observar cotidianamente por si aparecía algún síntoma de peor pronóstico.

El 5 de abril comencé a notar que el abdomen se ponía tenso, meteorizado, sin circulación colateral y que el borde hepático ascendía, dando la impresión de que su hígado disminuía de tamaño, su ictericia se mantenía, aunque no tan intensa como al principio, su estado general empeoraba, apareciendo una más intensa anorexia y estado nauseoso con vómitos frecuentes, ora alimenticios, ora líquidos, en los que se observaba un ligero tinte biliar.

Se apreciaba discreto fetor hepático.

Tuvo también en estos días una epistaxis, y repitieron unas cuantas veces unas hemorragias, al parecer de origen rectal, que envolvían las deposiciones escasas, blandas, acólicas, casi completamente blancas.

La orina seguía colúrica, pero de menor intensidad, llamándome la atención que la cantidad excretada en 24 horas disminuía, y por estos días su diuresis no sobrepasaba la cantidad de 300 gramos. La tensión arterial máxima era de 9 cm. y la mínima de 6.

Preocupado por esta disminución de la diuresis, junto con la reducción del volumen hepático y por la aparición de algunas hemorragias, pensé que su lesión difusa hepática iba en aumento y que caminábamos posiblemente hacia el estadio grave de necrosis.

Percutí abdomen y se observó discreto derrame peritoneal. Había, pues, ascitis que, junto con los anteriores síntomas, ensombrecían el pronóstico y que nos ratificaba nuestras sospechas de grave afectación parenquimatosa.

El 10 de abril notaron los familiares de la enferma que las deposiciones eran intensamente negras y pegajosas, comprobando por la reacción de la bencidina, que dió intensamente positiva, la existencia de sangre.

Se le practicó análisis de orina (10-IV-51).

Densidad: 1.025. Albúmina: no contiene. Pigmentos, sales, urobilina: contiene. R, de Millon: positiva, y de sangre (15-IV-51). Bilurrubina (R. Van den Bergh). Inmediata, 20 mlgr. %.

R. Takata Ara: En 10 minutos, 0-0-1-2-2-2-2-1.

En dos horas, 0-0-1-3-3-3-3-3.

R. de Weltman: Con 11, tubos, floculado en 9 tubos.

Proteínas plasmáticas:

Proteínas totales.....	4'1 gr. %.
Albúmina.....	1'7 gr. %.
Globulinas	2'4 gr. %.

Inversión cociente albúmina-glubulina.

No se practicó la reacción de *Hanger, Mc. Lagan,* tiempo de protrombina, etc., por evitar gastos innecesarios, pues comprendí no eran fundamentales como ayuda diagnóstica o pronóstico.

Descartamos por existir una densidad de orina superior a lo normal (no existía hipostenuria) y no apreciación de albúmina, en una posible participación renal (síndrome hepatorrenal) por acción, según se sabe, de una nefrotoxina de origen hepático.

Podemos asegurar con todo esto, que en los días comprendidos entre el 5 y el 15 de abril, se estableció el estadio preatrófico de hígado, consecutivo a la evolución maligna de esta hepatitis grave, en que todavía se puede pensar con alguna esperanza por ser fase que está en algunos casos dentro de lo reversible, si la terapéutica está bien encaminada.

Lo que más destaca, como signos que nos hacían pensar en el derrumbamiento de la célula hepática, fueron:

Alteraciones del metabolismo acuoso.—Chauffard, con la célebre frase de "que la cantidad de orina es el termómetro de los hepáticos", interpretaba la oliguria como un mal signo en los enfermos con lesiones parenquimatosas. Y es verdad, pues, que la gravedad de la lesión corre pareja con la cantidad de orina, y es un hecho comprobado que la oliguria es un síntoma constante en las hepatitis de cierta importancia.

Por regla general la orina presenta densidades elevadas, que nos demuestra, como en este caso, un buen funcionamiento renal. No hay que

pensar para buscar el mecanismo de la oliguria y presentación de edemas y derrames en la retención del agua por el hígado, pues está comprobado que la hidremia en las hepatitis es más acentuada que normalmente, después de la ingestión de agua.

Pich pensó en la existencia de una hormona diurética que se producía en el hígado sano, y que en las lesiones parenquimatosas se produjese en cantidades insuficientes para que influyera sobre el riñón.

En esta enferma, vista la relación cuantitativa de sus proteínas plasmáticas, con hiposerinemia e inversión del cociente albúmina-globulina, pensé que esto fuese el primordial factor de su oliguria y ascitis, por disminución de la presión oncótica del plasma. También la alteración de la pared vascular pudiera tener alguna importancia. Es indudable el papel del hígado en la formación y conservación de las albúminas plasmáticas.

Epinger piensa también y, sobre todo, en los casos de inflamación serosa, en la existencia de alteraciones del recambio mineral (retención de sodio e hipereliminación de potasio).

Por otra parte, tenemos que pensar que en el caso de esta enferma, al haber ascitis y no edemas, hubiese podido influir como agente localizador una discreta dificultad de circulación portal, y digo discreta al no ser manifiesta la existencia de su circulación colateral, motivada por las alteraciones hepáticas, pues hay que recordar que su derrame se comenzó a apreciar varias semanas después del comienzo de la enfermedad, cuando ya hubo tiempo para crearse un cierto grado de alteración estructural hepática.

Aminoaciduria.—La reacción de *Millon* positiva, por existencia de aminoácidos (leucina, tirosina), no quiere decir que la desaminación de los aminoácidos no se efectúa en el hígado, sino que vamos más lejos pensando en que son producto de la destrucción de las células hepáticas.

Hemorragias.—Las hemorragias podían depender del déficit de protrombina que era de sospechar, de la trombopenia o de capilaropatías o telangiectasias, frecuentes en estómago porción antral. Quizá también a la disminución del fibrinógeno y déficit de calcio, como consecuencia de la grave alteración hepática.

Y no olvidemos tampoco la posiblidad por dificultad circulatoria de la existencia de varices esofágicas o rectales.

Disminución del volumen del hígado.—El hígado disminuyó en po-

cos días de volumen hasta esconderse por debajo de reborde costal; el hígado, anteriormente, era blando, algo tumefacto.

Tenía alguna esperanza al poder pensar, puesto que en la enferma no existían todavía signos precomatosos, que la destrucción parenquimatosa no fuera completa y existiesen algunas zonas en plena regeneración que pudieran compensar funcionalmente las porciones necrosadas. Pensé, pues, en que la lucha de necrosis y regeneración era muy nivelada todavía y confiaba en que en este hígado que me atrevía a catalogar como en fase de atrofia subaguda, predominara la regeneración y, poco a poco, los nódulos regenerativos que en un principio no tienen ninguna comunicación con los conductos excretorios, llegasen a establecer alguna conexión con las proliferaciones de los conductillos todavía indemnes, realizándose de esta forma, más fácil, la eliminación biliar.

Y esto debe dar lugar a una verdadera cirrosis, que era precisamente lo que quería conseguir como mal menor, como una forma de salvar de momento a la enferma, cirrosis nodular postnecrótica de Marchand, que de no descompensarse por algún motivo y con una terapéutica bien enfocada, pudiera abrirnos horizontes alentadores.

Ante toda esta sintomatología alarmante, se impuso un tratamiento más intensivo, encauzado en el sentido de proteger la célula hepática. Se comenzaron a inyectar dos ampollas diarias de colinosil M, dos de extracto hepático con nicotilamida, dos de vitamina K y otras dos por vía intravenosa de cebión fuerte.

Por vía oral, diez comprimidos diarios de ametional y otros de complejo B, además de preparados de hidrolizados de caseína.

A la vitamina K asocié zimema o coaguleno, por pensar que esta vitamina poco haría para elevar la cifra de protrombina al actuar sobre una célula insuficiente.

Ordené también se le inyectaran dos veces al día diez unidades de insulina, seguidas de una ampolla intravenosa de glucosmón.

No sobrepasé la cifra de diez unidades, puesto que el hígado enfermo pierde su delicadeza en su función reguladora de la glucemia, y se han visto accidentes hipoglucémicos en enfermos hepáticos consecutivos a la insulina en dosis relativamente pequeñas.

Gyorgyi y *Klennschmidt* admiten que el hígado lesionado, con dosis superiores a diez unidades de insulina, no acumula, sino que cede glucosa.

La dieta, dentro de lo razonable, se recargó con más cantidad de hidrocarbonados y prótidos en preparación fácilmente digestible.

Tomaba de ocho a diez cucharadas de glucodulco.

Como suplemento proteico se ordenó varias raciones de requesón azucarado.

Como medidas para evitar el aumento del derrame peritoneal, se le suprimió el cloruro sódico de la alimentación (dejando solamente pequeñas cantidades) y se restringió casi a su totalidad la ingestión de líquidos.

Ningún diurético me pareció oportuno emplear en estos días (del 5 al 15 de abril), por considerar que cualquiera de ellos era tóxico para la célula hepática (mercuriales, cloruro amónico, cloruro potásico, etc.). Confiaba en que su diuresis se fuese normalizando a medida que fueran aumentando sus cifras de proteínas plasmáticas y se regenerase el funcionalismo hepático.

No obstante, como ya he citado antes, empleaba la vitamina C, por su efecto diurético y de acción vascular antihemorrágica.

Indiqué la necesidad de hacer pequeñas transfusiones sanguíneas, por su efecto antihemorrágico, por lo menos momentáneo y enriquecer con sus proteínas el plasma, no sin antes haber probado el plasma "Lehuman", que produjo un choque alarmante, con obnubilación del sensorio, hiperpirexia, convulsiones, disnea, taquicardia, hipotensión, etcétera, viéndonos en la necesidad de echar mano de cardiotónicos, analépticos urgentemente, que resolvieron el cuadro.

Se hizo la primera transfusión de 150 gramos, que mejoró su diuresis, que en los últimos días era casi nula y había aumentado su ascitis hasta abombar por completo su abdomen y que en posición sentada llegaba a nivel líquido hasta dos traveses de dedo por debajo de rebordes costales.

Orinó, pues, unos 300 gramos diarios los dos días consecutivos a su transfusión, pero, poco a poco, estas cifras comenzaron a descender. A pesar de todo este tratamiento, la enferma se encontraba peor, más florida su sintomatología, cefaleas intensas, apatía, anorexia, aumento de su fetor hepático; seguían sus melenas y oliguria, y su estado general notablemente empeorado. Sus cifras tensionales eran de 8'5 cm. de máxima y 5 cm. de mínima.

Y fué el día 20 de abril cuando comenzó a sentir síntomas de excitación y confusión mental discretos, vómitos líquidos y alimenticios, fetor hepático intenso, cefalea insoportable y gran postración. Síntomas todos

ellos precomatosos, que hacían predecir la aparición del coma hepático.

Se le aumentó diariamente una dosis de insulina de diez unidades, con suero glucosado hipertónico, insistiéndose varios días con la hormona cortical (cortirón y percorten), además de seguir con el resto del tratamiento y pequeñas dosis de luminal.

A los cuatro días comenzó a ceder toda esta sintomatología precomatosa alarmante, para encontrarse la enferma relativamente mejorada, poco más o menos como hacía cinco o seis días.

La orina, aunque la cantidad eliminada en veinticuatro horas no sobrepasaba de unos 100 gramos, era mucho menos pigmentada que una semana antes, palideciendo también su tinte ictérico en piel.

El día 26 de abril se le volvió a transfundir otros 150 gramos de sangre y volvió otra vez a aumentar su diuresis, que llegó a ser de 400 gramos al día siguiente, pero en los sucesivos con tendencia a su disminución, observándose la desaparición de sus melenas durante algunos días después de esta segunda transfusión.

Pareció que en los primeros días de mayo el cuadro se encontraba más estabilizado y después de aquel intento de fase precomatosa salvado felizmente, podíamos decir que la gravedad inminente había pasado.

En estos días, ya la orina dejaba de ser colúrica, aun cuando la cantidad no sobrepasase los 150 gramos y su ascitis permanecía prácticamente invariable.

Se investigó en orina pigmentos, sales, urobilina, con resultado negativo los dos primeros y urobilina, débil.

R. de Millon, ligeramente positiva.

En heces: R. de Adler, positiva, y Schmidt, positiva.

Su cuadro de retención pigmentaria había casi prácticamente desaparecido, pasaban ya pigmentos al intestino, la coluria no existía (únicamente persistía la urobilinuria, que denotaba afectación de la célula hepática, en el sentido de no ser todavía capaz de transformar ese pigmento en bilirrubina) y su pigmentación cutánea iba progresivamente palideciendo.

Aun cuando todo parecía iba bien, nos quedaban dos síntomas que expresaban que aquello no había terminado todavía y de que su cuadro clínico se podía catalogar de grave y prevenirnos de la posibilidad de otros nuevos brotes de necrosis, que cada vez serían de más intensa gravedad y que se traducirían en una vuelta atrás en su evolución; me refiero a sus hemorragias digestivas y a la oliguria con ascitis, que patentizaban su todavía descompensado parenquima hepático.

Pensando en la posibilidad de mejorar la circulación hepática para aumentar la actividad de sus zonas regenerativas a la par que mejorara su diuresis, comencé a aplicar sesiones diarias de onda corta en hipocondrio derecho en número de doce, con las que terminé el 13 de mayo. Observé que ya al día siguiente de la primera sesión, su diuresis aumentó hasta medio litro y en días sucesivos las cantidades oscilaban de un litro a litro y medio.

Durante los días de aplicación de onda corta, su abdomen iba disminuyendo progresivamente de volumen, y explorándole en los últimos días de diatermia comprobé que era casi indiagnosticable su derrame peritoneal.

La orina seguía siendo de coloración normal y en cantidad proporcional a los líquidos ingeridos, que todavía por estos días aconsejé fueran escasos.

Se le volvió a repetir en orina (14 de mayo), R. de Millon=negativa, no existiendo ya ni pigmentos, sales, ni urobilina.

En sangre se determinaron nuevamente las proteínas plasmáticas, dándonos las siguientes cifras:

Proteínas totales.....	5'23 gr. %
Albúminas	2'41 gr. %
Globulinas	2'82 gr. %

Como vemos, aun cuando el cociente albúminas-globulinas estuviese todavía invertido, había ascendido extraordinariamente su serinemia, fracción la más interesante.

A la vista de estos resultados podíamos decir que la enferma estaba en fase de solucionar su conflicto hepático, pero sería pronto para podernos confiar demasiado.

Y a estas alturas, mediados de mayo, después de más de dos meses de enfermedad, nos encontramos, al delimitar el área de percusión hepática, con que ésta había aumentado algo; después de haberse escondido anteriormente su borde inferior por encima de arcada costal y su borde superior percutible en sexto espacio intercostal, se palpaba un través de dedo por debajo de arcada costal, no muy duro, de superficie irregular, como abollonado y discretamente sensible a la presión.

Esto me hizo pensar en que habíamos sobrepasado felizmente la fase subaguda y nos encontrábamos frente a la tercera etapa de necrosis hepática, estadio crónico hiperplásico de Marchand.

Y como realmente las lesiones ciertas histopatológicas no podemos

comprobar, por un examen directo o microscópico, pues son hallazgos de necropsia, salvo practicar una punción hepática para extraer un cilindrito de parenquima que tiene sus peligros, además, de ser poco demostrativa por poder puncionar una zona poco alterada, nos tenemos que conformar con imaginarnos lo que en este hígado haya sucedido, apoyándonos en lo que autores como *Marchand, Starr, Judd, Beaver, Adler, Packard, Asschof* han observado en las piezas de necropsia. Anatómicamente, Marchand dividió su evolución en tres estadios: agudo o de necrosis, subagudo o de reabsorción y crónico o de hiperplasia.

En la fase aguda surgen las lesiones necrobióticas, y las células muertas sufren una autolisis por los fermentos proteolíticos del hígado, y desde el espacio porta se produce invasión de células fagocitarias (mono y polinucleares), que se extienden por las regiones necrosadas. Por vía linfática comienza la reabsorción de los restos celulares.

Las lesiones degenerativas son más abundantes para *Epinger* en la periferia del lobulillo, y para *Bergstran,* en las zonas centrolobulillares.

En este período, el hígado es blando, a veces algo grande. Las zonas necróticas son amarillas a causa de la grasa, detritus celulares e impregnación de los pigmentos biliares (atrofia amarilla aguda).

En casos extremos, no pasamos de esta fase, el enfermo muere, la necrosis ha sido masiva y las zonas que por suerte hayan podido quedar indemnes son incapaces de suplir el déficit funcional.

Pero si esta necrosis fué discreta o media y no progresa más, como supongo sucedió en la enferma que tratamos, podemos conseguir llegar al segundo estadio subagudo o de reabsorción. En éste aparecen zonas de estroma hepático desprovistas de células y constituídas solamente por la trama reticular, con los sinusoides congestionados, las estructuras conectivas y canalículos biliares.

Estas zonas son rojas por la sangre contenida en los sinusoides (atrofia roja).

Entre estas zonas se encuentran células conservadas, algún lobulillo poco afectado, que a partir de éstos se inicia un proceso de regeneración, pues las células se hiperplasian, aparecen células con núcleos múltiples y gran número de mitosis.

De todas formas, en la fase subaguda este proceso de regeneración es poco intenso y el hígado se encuentra pequeño, de consistencia media y con la cápsula espesa, a veces arrugada.

Sobre los treinta a cuarenta y cinco días, esta fase ha terminado, y si las cosas van por buen camino, entramos en la fase crónica.

En este caso clínico comentado no cabe duda que predominó este estadio anatomopatológico, que reflejó su rica sintomatología en el transcurso de más de un mes.

Y a partir de mediados de mayo es cuando pensamos con tranquilidad que entramos en el tercer estadio, fase crónica o de hiperplasia. Predomina entonces la regeneración; los lobulillos o grupos celulares que se libraron de la necrosis proliferan y forman nódulos de tejido hepático que abollan la superficie del hígado, dándole el aspecto de la hiperplasia nodular de Marchand.

Estos nódulos no poseen la estructura lobulillar normal, adoptando caracteres adenomatosos; son irrigados por la arteria hepática y perdieron en parte sus conexiones con el sistema porta y biliar.

Dichos nódulos comprimen el estroma que los rodea. El conectivo se contrae hasta hacerse muy denso, con atrofia de los sinusoides y conductos biliares. Entonces alternan los nódulos con las zonas retraídas, destacando más el aspecto abollonado.

El hígado es más duro y de tamaño variable; desde luego, aumentado en relación con la fase anterior.

A fines de mayo, la enferma se encontraba francamente mejor, recuperó el apetito, mejor nutrida, con desaparición casi absoluta de su tinte ictérico, diuresis normal, ningún síntoma dispéptico, etcétera, y únicamente persistían, aunque más discretas, sus melenas, que reaparecían a días. comprobándose la existencia de sangre por las reacciones químicas.

Creí conveniente entonces se practicase tiempo de protrombina, dándonos una cifra de 80 segundos (28 de mayo); ésta corresponde a un valor del 38 %. Tienen interés patológico los valores inferiores al 50 %.

En vista de este resultado. se ordenó en los primeros días de junio una nueva transfusión de 200 gramos, que además mejoraría su discreto estado de anemia.

Seguíamos con el tratamiento de protección hepática y terapéutica antihemorrágica con Zimema y vitamina K.

Cesaron las hemorragias, y durante quince días se practicaban casi diariamente las reacciones de Adler y Weber en heces, con resultado negativo.

Durante todo el mes de junio se barajó la terapéutica anteriormente

citada, aunque no tan masiva, y la enferma cada día iba recobrando poco a poco su quebrantado estado general.

Julio pudo llamarse el mes de la convalecencia; la paciente decía encontrarse como antes de tener que guardar cama.

La medicación se descargó en parte, aun cuando no se descuidó de ninguna forma, procurando dar dosis suficientes de metionina, colina, extracto hepático, aminoácidos y vitamina complejo B, además de su dieta de protección celular.

Actualmente se encuentra perfectamente y creí oportuno aconsejarle, cuando le dí de alta en el mes de agosto, siguiese la medicación y el régimen alimenticio hasta nueva orden.

Nunca serían excesivos los cuidados para esta enferma; hay que pensar que su célula hepática ha tenido que quedar en unas condiciones de inferioridad, desde su punto de vista funcional, y a toda costa hemos de evitar, por medio de la medicación, que se nos presente un nuevo brote de insuficiencia aguda. La alimentación debe de estar exenta de toda clase de alimentos que contuviesen tóxicos o que pudieran originar éstos en abundancia y rica en sustancias protectoras hepáticas, hidratos de carbono, proteínas, lecitinas, vitaminas, etcétera.

Se alternará la medicación a base de colina, inosita, metionina, con la hepática y vitamínica, sobre todo el complejo B, dando a temporadas, para estimular su célula hepática y disminuir las molestias digestivas, pequeñas dosis de ácido dehidrocólico.

Después de todo lo ocurrido, quedo convencido que la medicación con dosis suficientes llevada por esta enferma, orientada en el sentido de facilitar su regeneración parenquimatosa, ha sido la base de su curación.

Y tengo que resaltar, por ser tal vez los fármacos más empleados, colina, metionina e inosita (medicación lipotrópica), junto con la amida del ácido nicotínico, los que pienso hayan podido ejercer efectos más favorables.

La onda corta, que tan teatralmente mejoró su diuresis e hizo desaparecer rápidamente su ascitis, me imagino poco hubiera podido hacer (pues su efecto hubiese quedado limitado a una diuresis discreta o poco duradera) si no hubiera estado la célula hepática en franca recuperación, favorecida por el resto de la conducta terapéutica.

Las transfusiones sanguíneas, igualmente mejoraron lógicamente los valores proteínicos del plasma, pero poco hubiésemos conseguido con ellas (puesto que hubiese bajado rápidamente su enriquecimiento en

serinas y globulinas) si el mecanismo hepático en este sentido se encontrase en pleno déficit funcional.

Y digo ahora lo que dije al principio: que no he expuesto nada nuevo, que todo ha sido observado una y otra vez en la práctica profesional por todos los compañeros, pero encuentro que merece la pena recordar esto, porque se dice que una ictericia catarral se cura sola, sin medicación intensa, con unos días de cama, purés de patata y calor en el hígado, y yo no digo que no sea cierto, pero a veces, en algunas ocasiones, conviene darle la importancia que se merece.

Y para terminar quiero resumir en unas conclusiones las enseñanzas que a mi juicio he conseguido de la enfermedad de la paciente comentada.

CONCLUSIONES

1.ª Interesa hacer precozmente en toda ictericia su diagnóstico diferencial, para evitar perder tiempo, y actuar lo antes posible con la terapéutica de protección hepática, en el caso de tratarse de una ictericia parenquimatosa.

2.ª Tiene interés clínico indiscutible la determinación de las proteínas plasmáticas y el cociente albúminas-globulinas (además de las clásicas reacciones de Takata, Weltman, Mac. Lagan, etcétera), que nos orientarían sobre la gravedad de la alteración de la célula hepática.

3.ª Toda ictericia por hepatitis debe ser tratada desde el principio adecuadamente y con todos los recursos, pues nunca podemos asegurar en el comienzo de la enfermedad qué rumbo va a tomar su evolución, evitando de esta forma llegar a fases de hepatitis grave que ensombrecerían el pronóstico.

DEPARTAMENTO ANATOMICO DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Hallazgos morfológicos encefálicos en un caso de corea de Huntington

Por el Dr. A. ALVAREZ MORUJO
Profesor Adjunto de Anatomía

Las relaciones vasculares con enfermedades demenciales, o de otras características del encéfalo, así como de las restantes partes del sistema nervioso, han sido muy bien estudiadas por *Cerletti* (1911), el cual ha dado un conjunto de alteraciones típicas arteriales, para cada de las dolencias de este sistema. Alteraciones, que consisten en su inmensa mayoría en alteraciones de forma y disposición de los capilares de la sustancia encefálica.

Trabajos posteriores y, por cierto, en nada relacionados con la angioarquitectura cerebral, en los que descuellan en la época presente los de *Carpenter* y colaboradores (50, 51 y 52) demuestran que existe una hiperquinesia, en aquellos animales (ellos han realizado sus trabajos en Macacus Rhesus) que se lesionan, núcleos subtalámicos.

Con anterioridad a estos trabajos en el hombre por diferentes autores, entre los cuales, nosotros, hemos recogido los de *Campora* (1922), *Martín* (1927), *Jacob* (1928), *Thurel* y *Grenier* (1942) y *Alexander* (1942), han visto ya con datos clínicos y anatomopatológicos, la relación del balismo y hemibalismo asociados con lesiones subtalámicas.

Los trabajos experimentales de *Carpenter* y sus colaboradores han aportado que, por efecto de las lesiones hipotalámicas realizadas en sus animales, los fenómenos de hiperquinesia no aparecían en ciertos estados, tal como la anestesia y sueño, así como empezaban estos fenómenos algún tiempo después de realizarse la punción que lesionaba. La amplitud de la hiperquinesia, al igual que se encontraron en los casos clínicos, es variable de unos animales a otros más en relación con la intensidad de las lesiones celulares que con la extensión de la lesión.

En relación con estos trabajos, nosotros hemos realizado un estudio

anatómico del encéfalo de un hombre muerto con diagnóstico de Corea de Huntington en el Manicomio de esta ciudad, que dirige el doctor *Borregero,* de quien hemos recibido un resumen de sus datos clínicos, que dice lo siguiente:

Desde hace varios años, comenzó con movimientos involuntarios y bruscos de cabeza, cara, tronco y miembros. Estos movimientos correspondían claramente a movimientos coreicos, que cada vez se han hecho más pronunciados. Presentaba además trastornos de la memoria y de la inteligencia correspondientes al comienzo de una demencia orgánica. Diagnóstico: *Corea de Huntington. Síntomas somáticos.* Cuando ingresó en el Manicomio presentaba gran adelgazamiento. Su peso era de 46 kilos. Análisis de orina, 900 cc. en veinticuatro horas; densidad, 1.024; albúmina y glucosa negativos. Análisis de sangre: glucemia, 0,80 por mil. Tensión arterial máxima, de 9 y mínima, de 5.

El encéfalo extraído a las seis horas de su muerte, fué fijado en solución de formol al 20 por ciento y separado en diferentes partes, para hacer más fácil su fijación. Al cabo de veinte días fueron las diversas porciones, deshidratadas, incluídas en parafina y cortadas en series, con un espesor de los cortes de 20 micras.

Se han leído microscópicamente todos los segmentos encefálicos, y el conjunto general que ofrece es una fuerte vascularización cortical, en especial frontal, y alteraciones morfológicas arteriales en los núcleos diencefálicos.

Estas alteraciones arteriales, lo que más llama la atención de ellas es que se dan de un modo especial en los grandes y medianos troncos y carecen de lesiones los capilares.

En el hipotálamo en general y en la zona de las lesiones o transformaciones nerviosas nos aparecen las siguientes características: vaso grande, donde se ha recogido en la microfotografía cierta porción de él; las capas de la arteria están engrosadas, en especial la íntima, que debido a sus anfractuosidades se ha empezado a formar un trombo estratificado; la región perivascular está disociada de la arteria, no de un modo regular, sino en unos puntos más que en otros.

Otro tipo de vaso (fig. 1), también relativamente grande, nos muestra una entera disociación de sus capas, en especial su muscular, que se halla desfeclada; sin embargo, la morfología de su contracción es regular, mas en algunos puntos de su íntima ésta ofrece algunos pequeños engrosamientos a modo de diminutos nódulos.

Los vasos de mediano calibre (fig. 2), también son las carecterísticas

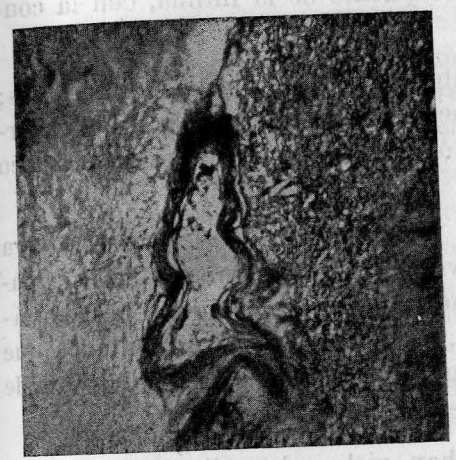


Fig. 1 – Arteria gruesa del hipotálamo con lesión de sus paredes.

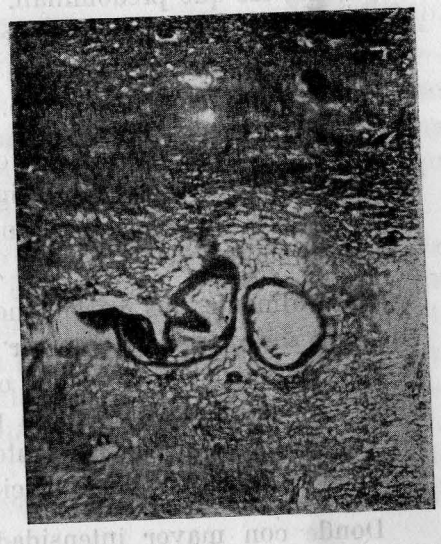


Fig. 2. – Arteria del hipotálamo de mediano tamaño con dilatación de la endoarteria.

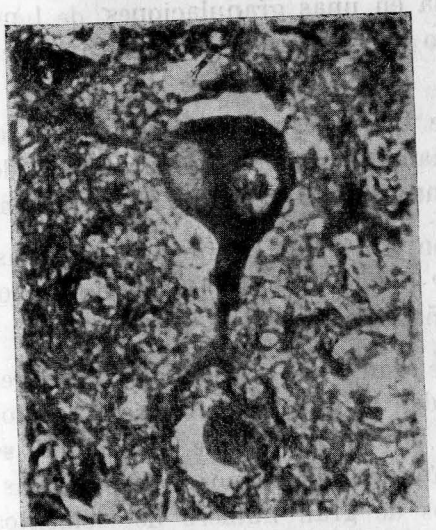


Fig. 3. – Celula del hipotálamo con alteración pigmentaria.

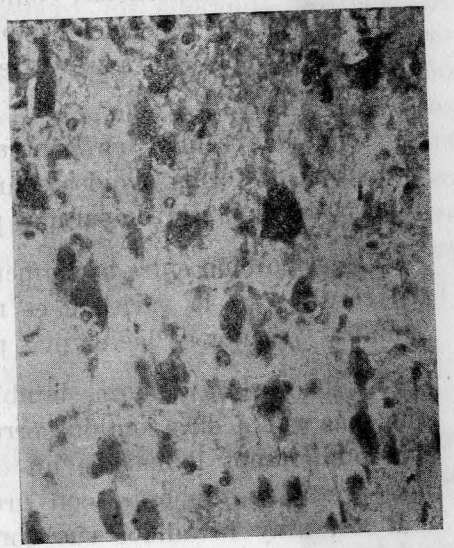


Fig. 4. – Células de la corteza frontal con modificaciones morfológicas funcionales.

anteriores las que predominan. Así vemos a éste, donde además de verse la pared desflecada por uno de sus puntos (precisamente el que está en contracción), también se ve un engrosamiento de la íntima, con la consiguiente formación de trombo.

En las arterias de pequeño calibre no se dan estas alteraciones; su trayecto es limpio, recto o ligeramente sinuoso, según su propia morfología, pero sin alteraciones morfológicas en sus paredes, ni tampoco en su contenido.

Naturalmente, las variaciones en las paredes de estos vasos, cuya etiología soslayamos por no ser motivo del presente trabajo, llevan aparejadas deficiencias en mayor o menor cuantía de su poder hemodinámico por las alteraciones de la pared, así como por las dificultades que los trombos ponen a la corriente sanguínea. Deficiencias que se han de traducir en dificultad de nutrición de las partes que irrigan.

Donde con mayor intensidad se han visto estas alteraciones, para mejor decir, el único sitio que las poseen, son las células que existen en el punto donde contactan el grupo lateral hipotalámico, los núcleos H-1, H-2 y núcleo subtalámico. Las alteraciones celulares son curiosas en cuanto no tienen ningún indicio de destrucción celular, y tan sólo consisten sus deficiencias, como muestra la microfotografía (fig. 3), en la invasión por parte del protoplasma en unas granulaciones, de tonos más claros, que contrasta con el resto más oscuro y con más apetencia de impregnación.

Todas las células en general que tienen estas manifestaciones las presentan de forma ovoidea o arriñonada, de un tamaño parecido al del núcleo, del cual están separadas por una banda estrecha de tejido normal.

La proporción entre la pigmentación y la célula es simétrica en todas; así resulta que la variedad es mayor donde las células son de mayor tamaño, y menor en las de más pequeña talla.

En la corteza motora, también se han visto variaciones celulares que más que a otro sentido corresponden al de su morfología. Cambios que pudiéramos llamar de un orden funcional, ya que sus células se nos presentan globosas, con gran cantidad de granos interprotoplasmáticos, muy invadidos sus contornos de gran número de elementos neuróglicos. Las transformaciones más importantes se han visto en las pirámides (fig. 4), que aparecen hinchadas, con aspecto esferoideo o piriforme, debido, sin duda, a su gran hiperexcitabilidad.

COMENTARIO

Se nos da aquí un caso clínico de clara hiperquinesia, el cual concuerda con los trabajos experimentales realizados a este fin de obtener con lesiones hipotalámicas expresiones patológicas semejantes a las que se ven en el hombre afecto de balismo.

La exposición presente, no ha sido en nuestro ánimo, el dar un caso más de estas alteraciones, ya que con anterioridad se han presentado infinidad de ellos en muchos de los cuales no se ha concretado a uno sólo, sino a varios. Ahora bien, nada se ha dado sobre el presunto mecanismo de las lesiones, donde concuerde las alteraciones con una hipótesis posible. Tres casos hay que analizar en este encéfalo patológico: primero, las arterias; segundo, las pigmentaciones o lesiones de las células hipotalámicas, y tercero, las transformaciones morfológicas de las pirámides de la corteza frontal.

Al dar este orden cronológico de arterias, células hipotalámicas y pirámides, ya va en nuestra idea el camino de establecer el orden de las alteraciones.

Acaso por esa tan discutida plurivariedad trófica del sistema arterial, han aparecido sin duda de ningún género, los alterados morfológicos de las arterias del hipotálamo, con sus consiguientes secuelas de alteraciones de su hemodinámica. Ello arrastra una dificultad de nutrición y por lo tanto, de función de esas células diencefálicas que ya hemos visto. Y una vez estas células alteradas traen como consecuencia una falta de control inhibidor sobre las células de la corteza que se traduce en su hiperfuncionalismo, que es como nos presenta su morfología, ya que las células de la corteza no tienen ninguna clase de alteraciones, sino la morfología que le corresponde a su gran actividad.

RESUMEN

En un caso de Corea de Huntington, se ha estudiado su encéfalo en las diferentes partes que lo componen, por la impregnación de la plata reducida de Cajal.

Se ha visto que existen notables alteraciones en las arterias del hipotálamo, principalmente en las de gran y mediano tamaño.

Las células correspondientes al segmento situado entre el núcleo la-

teral Hipotalámico, H-1, y H-2 y núcleo subtalámico, se encuentran alteradas.

Las características que presentan estas alteraciones son pigmentaciones granulosas de un tono más claro que el resto del protoplasma celular, que se traducen por una menor avidez por la impregnación argéntica.

Las células de la corteza motora en la zona correspondiente de las pirámides se hallan hinchadas, mostrando forma globosa o piriformes como índice de su hiperactividad.

BIBLIOGRAFIA

Alexander.—Res. Publ. Ass-Nerv Ment. Dis. Vol. 21. 334-883, 1942.
Carpenter M. B. Whpttier y Mettler.—J. Comp. Neur. Vol. 192. 293-332. 1950.
Carpenter y Mettler.—J. Comp. Neur. Vol. 95. 125-158.
Carpenter M. B. y Carpenter.—C. S. J. Comp. Neur. Vol. 95. 349-370.
Campora.—Phatologica, Vol. 14. 41-43, 1922.
Cerletti.—Histologische und Histophatologische. Band. 4, 1911.
Jakob.—Arch Argent de Neur. Vol. 2. 1-15, 1928.
Martín.—Brain. Vol. 50. 504-516, 1917.
Thurel y Grenier.—Revs. Neur. Vol. 179. 502, 1947.

Aprobado por Censura Sanitaria con el núm. 172

MEDICINA PRACTICA

REVISTA BIMESTRAL

Año X - N.° 83 - Epoca 2.ª Dirección: Av. Marina Moreno, 8-Teléf. 22059 Administración: Don Jaime, 39-Teléf. 24612 Julio-Agosto de 1952

El orden de colocación de los artículos no supone preferencia alguna por sus autores.

La responsabilidad de los conceptos y opiniones expresados en los trabajos que se publiquen, corresponde íntegramente a sus firmantes.

Toda la correspondencia de **Dirección y Redacción de la Revista,** a Marina Moreno, 8. La de **Administración,** a Don Jaime I, 38. La de **Libros y Revistas,** a Calvo Sotelo, 40.

Tratamiento quirúrgico de la angina de pecho

Por los doctores
ANTONIO VAL CARRERES ORTIZ
Profesor de Sala, Jefe del Servicio de Cirugía general de la Beneficencia Provincial
y
ANGEL DUPLA MARCO
Jefe clínico de la B. P. Médico de la Beneficencia Municipal de Zaragoza

Desde que *Copelen,* en 1895, llevara a cabo la primera sutura cardíaca, la cirugía del órgano quedó limitada durante varios años a las lesiones traumáticas, pero un mejor conocimiento de la fisiopatología de otras afecciones abrió nuevos horizontes al tratamiento quirúrgico de las mismas.

Tal ocurre con la angina de pecho, cuya terapéutica médica no del todo satisfactoria ha sido objeto de numerosas tentativas quirúrgicas. Corresponde realmente a *Jonesco* la prioridad del tratamiento quirúrgico del angor pectoris, quien, en 1916, llevó a cabo las primeras intervenciones dirigidas a combatir el dolor. A partir de esta fecha, se han ido progresivamente ampliando las indicaciones y mejorando las técnicas, alcanzando en la actualidad un crecido número las intervenciones propuestas.

Estudio fisiopatológico

Establecida como entidad nosológica por *Morgagni,* en 1768, se ha atribuído a muy diversas causas: infecciones, intoxicaciones, diatesis, etcétera, fueron tenidas en cuenta, pero sobre todo la infección luética por su apetencia hacia el complejo cardio-aórtico, y las lesiones que en estos órganos provoca han sido en todos los tiempos consideradas como uno de los factores etiológicos de más valor.

La angina de pecho no es una entidad nosológica con etiología inmutable, sino un síndrome de aspecto clínico bastante uniforme, pero en cuya génesis intervienen variables factores etiológicos y en cuya esencia patogénica es siempre idéntica la anoxia del miocardio.

En cuanto al mecanismo íntimo del ataque anginoso, diversas teorías han sido lanzadas, cuya concepción ha servido de base a los intentos operatorios.

Así *Lanceraux, Gilbert* y otros autores atribuyen el ataque anginoso

a una neuritis del plexo nervioso cardíaco. *Wenckebach* sostiene que durante el ataque se produce una dilatación de la aorta, que, afecta de aortitis, no se deja distender y provoca una reacción dolorosa de los filetes nerviosos de la aorta del plexo aórtico (aortalgia).

Para *Mackenzie,* principal defensor de la insuficiencia del miocardio, la crisis de angor no sería sino la expresión de un corazón fatigado después de una larga resistencia, hecho negado por *Estape,* al faltar la disnea en el cuadro anginoso.

La primera mención de una cierta dependencia entre las lesiones coronarias y la angina de pecho fué señalada por *Lussana,* en 1858. La idea fué aceptada con entusiasmo por buen número de autores, entre los que merecen citarse *Grocco, Huchard* y *Potain,* que se erigieron en sus mayores defensores.

Según esta teoría, la estenosis de las coronarias alteradas sería la causa fundamental del angor pectoris, cuyos fenómenos dolorosos se deberían a un riego insuficiente del miocardio, al igual que ocurre en los miembros de los enfermos afectos de déficit circulatorio periférico ya espontáneamente y sobre todo cuando son sometidos a un excesivo trabajo o a una prueba funcional; de aquí que *Potain* denominase al proceso con el nombre de "claudicación intermitente del corazón", concepto admitido por *Bittor* al emplear el término de "dispragia cordis intermitens".

Esta teoría ha merecido algunas objeciones de indudable valor para poder admitirse sin reservas. como son: a) la existencia de angina de pecho sin lesión de las arterias coronarias; b) la existencia de alteraciones graves del músculo cardíaco, de las coronarias y de la aorta, sin que aparezca la crisis anginosa.

Esto hace que hagan admitir en la insuficiencia irrigatoria del miocardio teorías funcionales entre las que sobresale el espasmo de las coronarias, idea admitida por *Nothnagel, Pal* y en parte también por *Volhard* y *Bergmann.*

Danielopulu, tratando de explicar los casos de patogenia oscura, dice que "el acceso anginoso es un fenómeno de fatiga del corazón, análogo en muchos puntos a la fatiga de los músculos voluntarios debida a la intoxicación de los elementos sensitivos y motores del miocardio por los productos de la fatiga". Así concebido el ataque anginoso, tendría como factores causales o una irrigación sanguínea insuficiente o un trabajo cardíaco excesivo y aumentado, pudiendo también en ocasiones desencadenarse merced a la coexistencia de ambos procesos. A estas injurias el corazón reaccionaría, según el citado autor, con un aumento del tono

y de ritmo, y más tarde con un aumento de la presión arterial. Además de estas alteraciones del ritmo cardíaco y de la presión arterial se producirían reflejos nerviosos que, atravesando los filetes cardioaórticos, llegarían al sistema nervioso simpático, dando lugar a fenómenos vasomotores. La génesis de estos reflejos, que él llama reflejos "presores", es compleja. También *Leriche* concede toda la importancia a la insuficiencia circulatoria del tejido mioide.

Distintos autores *(Keller* y *Kryer, Hochrein,* etc.), mediante una serie de trabajos experimentales, pudieron demostrar que en circunstancias normales el flujo sanguíneo de las coronarias es mayor durante el sístole que en el diástole y que aumenta cuando el trabajo del corazón es mayor independientemente de la presión que existe en la aorta.

El corazón puede incrementar su rendimiento aumentando la frecuencia de las contracciones o por un aumento del volumen de expulsión. Se comprende que el gasto sanguíneo del corazón sea mayor cuando el aumento de irrigación se obtiene por un aumento en la frecuencia de las contracciones cardíacas que cuando se logre por una mayor repleción diastólica; sin embargo, en las dos circunstancias resultan notablemente incrementadas las exigencias circulatorias del órgano. Para explicar el desequilibrio entre la oferta y la demanda sanguínea al músculo cardíaco, *Rein* introduce el concepto de "insuficiencia coronaria".

Por otra parte, estudiando electrocardiográficamente enfermos de angor pectoris, *Feil* y *Siegel; Parkinson* y *Bedford* han comprobado modificaciones idénticas a las que ocasiona el infarto del miocardio y que atribuyen a la misma causa, o sea la isquemia del músculo cardíaco. A idénticos resultados llegan *Dietrich* y *Schwiegk* provocando insuficiencias coronarias, haciendo experimentalmente respirar medios pobres de oxígeno o aire normal a baja presión, alteraciones que desaparecen con la administración de oxígeno.

Todos estos hechos parecen demostrar que es la desproporción entre la cantidad de sangre que necesita el miocardio y la que suministran las arterias coronarias, la generadora de la angina de pecho por anoxia cardíaca.

Zink ha evidenciado ciertos mecanismos de los vasos que ofrecen particular interés. En sus estudios ha puesto de relieve un mecanismo de oclusión en los puntos de bifurcación en la coronaria izquierda descendente y pequeños vasos coronarios. Sus investigaciones han demostrado que en los salidos de las ramas de primero y segundo orden se encuentran unos esfinteres anulares musculares claramente visibles. Desde el punto de vista histológico ha podido comprobar que son musculares

elásticos y que no son raros en las más pequeñas ramas arteriales del miocardio; que en las ramas de tercer orden son de naturaleza muscular conjuntiva, y lo mismo que los del primer grupo están desarrollados en el primer año de la vida. Así mismo observo que en las más pequeñas arterias situadas en el tejido graso epicardial y en la adventicia de las ramas principales se encuentran unas "yemas" de la íntima con células epiteliales.

El papel desempeñado por estas formaciones se busca en lo siguiente:

a) En la posibilidad de una regulación local en determinados territorios bajo influencias nerviosas y humorales.

b) En las grandes ramas este mecanismo sirve de freno añadido contra una presión elevada de la aorta.

c) En que las células epiteliales segregan una substancia vascularmente activa, que es la acetilcolina.

d) En que cuando existe un espasmo de este mecanismo juega un papel importante en el origen de la necrosis.

También para los vasos venosos ha podido apreciar la existencia de una forma especial de venas hasta ahora desconocidas. Poseen estas dos capas de fibras musculares longitudinales que están limitadas por fuera por una elástica resistente y por dentro por una capa colágena. En los puntos de desagüe de estas venas existe una dilatación ampular, lo que, según *Lenke,* tendría una arquitectura y función semejante a las de una bomba de agua, hecho de gran interés para circulación venosa del corazón. Entre la elástica interna y externa de las pequeñas venas del tejido graso epicardial se encuentra un plexo linfático, existiendo entre sus mallas unas fibras musculares en forma de espiral, cuya contracción determinaría el vaciamiento del contenido linfático. Este mecanismo circulatorio propio del corazón de regulación nerviosa y humoral tiene gran trascendencia para explicar algunos fenómenos del síndrome anginoso.

Estudios de fuente inglesa, entre los que merecen destacarse los de *Lewis,* han demostrado la presencia de productos metabólicos especiales formados durante la contracción de los músculos del esqueleto, y estos productos denominados "factor P" son los que estimularían las terminaciones nerviosas del dolor. La concentración de estos productos es rápida cuando el corazón es forzado a contraerse en circunstancias anormales como una alta presión aórtica o una marcada dilatación cardíaca. La ligadura de un vaso coronario determina en el territorio muscular correspondiente una excesiva producción de ácido láctico y un descenso de glucógeno, atribuyéndose por ello el dolor anginoso a la isquemia

de miocardio. El "factor P" presenta características semejantes, si no idénticas, al ácido láctico, substancia que, como es sabido, origina dolor en los músculos cuando se inyecta por vía endovenosa.

Para *Moore, Rotchild* y otros, la causa del dolor anginoso residiría además de la isquemia en la acumulación de estos productos metabólicos por una dotación sanguínea insuficiente a su eliminación, de aquí una de las orientaciones de la cirugía en la revascularización del miocardio.

De esta rápida ojeada acerca de la patogenia de la angina de pecho se deducen los fundamentos en que se apoyan los distintos procedimientos preconizados para el tratamiento quirúrgico del angor pectoris, que pueden clasificarse en tres grupos:

a) Intervenciones sobre el sistema nervioso vegetativo-cardio regulador.

b) Intervenciones sobre órganos del sistema neuro-endocrino (tiroides).

c) Intervenciones directas sobre el órgano (revascularización del miocardio).

* * *

En el primer grupo se incluyen las intervenciones basadas en la sección o resección de los elementos nerviosos de la vida vegetativa o de los pares raquídeos por los que se suponen pasan los elementos sensitivos capaces de ocasionar el reflejo de espasmo en las coronarias o de las vías eferentes que lo producen directamente. La expresión de la mejoría en la supresión o disminución del dolor, no obstante, conviene de antemano señalar que muchos autores estimen que el efecto terapéutico, lejos de ser beneficioso, es un inconveniente del método, ya que el dolor salva al miocardio de lesiones serias. Sin embargo, el efecto de esta terapéutica se basa en la vasodilatación coronaria que determina.

No menos de treinta tipos de intervención han sido propuestas desde que *Frank* concibió el problema y desde que *Jonesco,* por vez primera, las introdujese en la práctica y las difundiera. Entre ellos merece citarse:

Un procedimiento destinado a provocar instantánea, pero pasajeramente, el bloqueo de reflejos vaso-constrictores presores y dolorosos.

La infiltración novocaínica del ganglio estrellado produce el síndrome de *Claudio Bernard-Horner,* vasodilatación activa de la mitad de la cara correspondiente, la oreja y el miembro superior. Actúa ciertamente también sobre el corazón y los pulmones, puesto que frena instantáneamente a veces las crisis anginosas y de asma. Así mismo modifica ligera y pasajeramente el electrocardiograma.

2.° Operaciones destinadas a modificar definitivamente la inervación aórtica o la vascularización miocárdica.

a) La sección del depresor. Estudiado por *Jonesco* y *Jonescu*, su papel en el hombre ha encontrado que la excitación de su cabo central da una hipotensión con modificaciones del ritmo. La presencia de este nervio en el hombre no es constante según *De Viti*, que no lo ha encontrado más que 155 veces en 200 autopsias. Los efectos fisiológicos de su sección no se conocen exactamente, pero *Hoffer*, a instancia de *Wenckebach*, ha obtenido, seccionándolo, resultados duraderos en la angina de pecho. En 13 veces que la intervención se planteó, una vez el nervio no fué encontrado.

b) Ramisección cervical baja con ablación del segmento supra-estelar del simpático cervical. Propuesta por *Danielopolu*, está esencialmente caracterizada por la conservación del ganglio estrellado. Desde el punto de vista de la tensión hay un rápido aumento de algunas horas, seguido de un descenso considerable que dura unos quince días; después, poco a poco, se alcanzan los valores normales.

Parece que sea muy dudoso su efecto electivo y conservador de los aceleradores y vasomotores coronarios como lo piensa *Danielopolu*. Resulta en efecto imposible hacer una ramisección baja y una sección de las raíces del nervio vertebral sin exponer el estrellado; a este respecto *Leriche* argumenta que tiene muy poco de ramisección pura y que casi todos los cirujanos, sin pretenderlo, han cortado los vaso-motores coronarios y los aceleradores cardíacos. La simpatectomía cervical ha sido practicada por *Bruning*.

c) Ablación de la cadena cervico-torácica. Es la operación recomendada por *Frank* y realizada por *Jonesco* y *Gomolu*. La intervención ha sido duramente criticada por *Danielopolu*, que la cree particularmente peligrosa porque sacrifica los vaso-motores coronarios y pulmonares, y los aceleradores cardíacos.

Fisiológicamente la simpatectomía total del cuello produce el síndrome oculo-pupilar, la vaso dilatación de la cara, de la oreja y del miembro superior del lado intervenido. Produce asimismo idénticas modificaciones tensionales que las intervenciones supraestelares.

La simpatectomía cervico-torácica es un medio bastante seguro de suprimir la posibilidad de los reflejos debidos a las excitaciones centripetas partidas de la región cardio-aórtica.

Asimismo se ha practicado la resección del primer nervio cardíaco del vago *(Hotz)* y la ramisección del último par cervical, y de los tres primeros dorsales *(Singer)*.

d) Ablación aislada del ganglio estrellado.

Consideraciones anatómicas

El ganglio estrellado resulta de la fusión del ganglio cervical inferior y del primer ganglio dorsal. Es clásico admitir que esta función no es constante y los anatómicos enseñan que en el 6 por 100 de los casos los dos ganglios están separados. *Leriche*, a este respecto, señala que han encontrado siempre un ganglio único, a excepción de un caso en que podían identificarse dos masas unidas por un largo puente de substancia nerviosa. En la práctica, la existencia del ganglio estrellado se admite como normal.

Aun cuando fisiológicamente el efecto de este proceder es análogo a las dos intervenciones anteriores, presenta sobre ellas la ventaja de respetar todo el segmento simpático supra estelar. Sus efectos terapéuticos muestran que obra sobre el corazón, y el pulmón probablemente sobre su vaso-motricidad.

El electrocardiograma acusa en el curso de la intervención una aceleración del ritmo que, pasado algún tiempo, queda sin variación. También *Danielopolu* cree la estelectomía altamente peligrosa, porque disminuyendo según él el valor del miocardio y de la circulación coronaria, piensa que expone a la asitolia aguda y al edema del pulmón.

También se ha objetado por algunos autores *(Anrep* y *Segal; Meier* y *Kruge)*, desde un punto de vista doctrinal, que tendría el simpático una acción vaso-dilatoria sobre las coronarias en tanto que el vago tendría acción vaso-constrictora. Posteriormente, trabajos de diferentes investigadores *(Katz* y *Jachmin; Kuntz* y *Pearson; Hernani*, etc.) han comprobado la actividad vaso-constrictora del simpático, hecho que responde a los resultados clínicos.

Cirugía del ganglio estrellado

La cirugía del ganglio estrellado parte de 1922, cuando el cirujano irlandés *Henry* descubre por primera vez la vía de acceso posterior en una comunicación a la Academia Real de Medicina de Irlanda. Esta vía de abordaje posterior del estrellado gana rápidamente el favor de los cirujanos americanos *(Adson* y *Brown; Alien* y *Mixter; White* y *Seithwick*, etc.), que introducen algunas modificaciones a la técnica de *Henry* y contribuyen a la difusión de la intervención, que es adoptada por la ma-

yoría de los cirujanos de otros países: *Alessandri, Brandao, Philo, Davies, Kanavle,* etcétera.

Sin embargo, la escuela francesa, poco propicia a esta vía de penetración, muestra preferencia por la vía anterior, aconsejada por *Leriche* en 1926, y de la que regla definitivamente la técnica en 1933, basado en una experiencia de 99 casos. Junto a estas dos vías de acceso, según las preferencias de cada cirujano, de una manera casi general es de señalar la técnica propuesta por *Cadenat,* en 1933, para el abordaje del ganglio por vía lateral.

A estas técnicas principales anotadas se agregan múltiples modificaciones de detalle, tales las variantes de *Pieri, Royle* y *Buonomo La Rossa* a la técnica de *Leriche,* que en nada varían los conceptos fundamentales de la misma.

La estelectomía, técnicamente fácil y de buen pronóstico operatorio, es actualmente la intervención más a menudo realizada para tratar la angina de pecho actuando sobre la inervación cardíaca. Muchos autores, entre nosotros *Estella,* se muestran partidarios de la misma.

e) Ablación de los dos o tres primeros ganglios torácicos. Propuesta por *White,* ha sido practicada por *Adson* y *Brown,* que dicen no haber observado después de ella ninguna disminución del poder de aceleración del esfuerzo.

f) Arteriectomía segmentaria. Imaginada y practicada experimentalmente por *Leriche* en el perro, cree este autor, tomando como base el efecto de la arteriectomía en los miembros, que se podía ensayar la exéresis de un segmento coronario anterior obliterado utilizando la novococainación del pericardio y del miocardio adyacente para bloquear los reflejos partidos del corazón.

Tratamiento de la angina de pecho por la neurectomía pericoronaria, combinada con la ligadura de la gran vena cardíaca.

Es bien conocido que en la enfermedad coronaria se imbrican disturbios sensoriales, reacciones vasomotoras y dificultades mecánicas del aflujo de sangre al corazón. Es probable que nunca actúe solo uno de estos fenómenos patológicos. Ninguna operación que no actúe sobre el total de estos disturbios puede traer resultados permanentes y satisfactorios.

En 1937, *Gross, Blum* y *Silverman* refieren que la oclusión del seno venoso coronario en el perro reduce la frecuencia del infarto que sigue a la ligadura de la arteria coronaria.

Los primeros pacientes operados lo fueron en 1939; nueve enfermos

con historia de trombosis coronaria confirmada por el electrocardiograma. Todos ellos estaban completamente incapacitados por la enfermedad.

La ligadura de la gran vena coronaria hizo que siete pacientes reanudaran el trabajo con sólo ligeras molestias de opresión o dolor, viven cuatro o cinco años después de la operación. Sólo murió uno en la operación (por una perforación pleural), y el otro a los dos años y medio, por insuficiencia cardíaca.

Pero con esta operación sólo se inhibe el sistema venoso coronario, que puede ejercer influencia provocando dolor, produciendo isquemia transitoria del miocardio y contribuyendo a la iniciación de la fibrilación ventricular y muerte repentina, parece plausible interrumpir estos reflejos. Para abolir o disminuir al menos los reflejos resultantes de los estímulos sobre los nervios coronarios, se pensó en destruir la mayor parte de las ramas nerviosas que llevan o que salen de las coronarias derecha o izquierda (estas ramas están detrás de la arteria pulmonar), así como en el plexo nervioso sobre la aorta ascendente. Como una resección nerviosa, de esta suerte interrumpe las ramas simpáticas vagales y sensoriales, se ha llamado "neurectomía pericoronaria".

Este tratamiento combinado en un enfermo incapacitado por trombosis coronaria le ha devuelto la capacidad de trabajo y lo mantiene útil a los seis meses de la operación.

Buscando una reducción de la energía metabólica del corazón, *Blungart, Levine* y *Berlín,* indicaron como tratamiento del angor pectorial la extirpación del tiroides, que fué llevada a cabo por *Peter Bent* en 1932, en varios enfermos anginosos, al parecer con halagüeños resultados. Su fundamento estriba en disminuir el tono metabólico del organismo hasta el umbral en que el trabajo cardíaco del anginoso puede responder con facilidad y sin comprometerse.

Los autores antes citados habían observado que la velocidad de la sangre es directamente determinada por la riqueza metabólica del organismo y que en la tirotoxicosis al aumento del metabolismo basal corresponde un proporcional aumento de la velocidad de la circulación cuando no existen disturbios cardio vasculares; por el contrario, encontraron en el mixedema una lentitud circulatoria estrechamente relacionada al descenso del metabolismo basal.

Como medio de rebajar el metabolismo y, por tanto la sobrecarga cardíaca, se pensó en la tiroidectomía, La exéresis parcial de la glándula llevada a cabo por distintos autores: *Riesmann, Rose,* etcétera, produjo únicamente mejorías transitorias, siendo abandonada a beneficio de la tiroidectomía total. Con la extirpación total del órgano, las estadísticas

americanas demostraron que en la mitad de los casos se obtenían sensibles mejorías. La intervención gravada en sus comienzos con una mortalidad a tener en cuenta, puesto que alcanzaba un 12 por 100, fué al mismo tiempo mejorada con un estudio preparatorio más acabado de los enfermos. De otra parte la observación de los enfermos intervenidos de tiroidectomía total ha puesto de manifiesto que a los temidos peligros de hipotiroidismo postoperatorio no alcanzan intensidad bastante a comprometer el éxito de la operación y que pueden ser fácilmente corregidos con la administración de extractos del órgano. La escasa sintomatología observada de tiroprivos, no pudiendo ser referida a la existencia de tiroides accesorios, se atribuye a una compensación por parte de las paratiroides, cuya acción vicariante es conocida a partir de los trabajos de *Bield, Gley* y *Nicolás; Capoblanco,* etcétera.

Los efectos de la tiroidectomía parece que se deben a fenómenos complejos. *Blumgart* y *Davis* atribuyen papel a la influencia favorable a los desplazamientos postoperatorios del yodo y del colesterol hemáticos, aun cuando *Froment* y *Jenne* piensan que la hipercolesterinemia sería más perjudicial que útil en los anginosos, por ateroma de las coronarias. *Cutler* y *Levine* admiten la supresión de una hormona "cardiotropa" o que actuaría indirectamente sobre el corazón.

En cuanto al modo de obrar de la tiroidectomía sobre los dolores de los anginosos y los precordiales de los cardiópatas, inmediata a la intervención, *Shambauch,* reproduciendo experimentalmente la angina de pecho en el perro por ligadura coronaria y desencadenando la crisis por administración adrenalínica, ha evidenciado que éstas ceden por la tiroidectomía total. La observación de la lentitud con que desciende el metabolismo basal en estos enfermos frente a la rápida desaparición de los dolores, *Blumgart* ha defendido la influencia de la supresión de las vías nerviosas del corazón, tesis que, anatómicamente, es inaceptable. Actualmente se señala por buen número de autores que los resultados de la tiroidectomía obedecen a alteraciones de la función adrenalínica, pensando que la tiroidectomía disminuye la susceptibilidad del corazón a los estímulos adrenales. Cualquiera que sea la tesis admitida, parece que los resultados de la exéresis total del tiroides, cuando menos, pueden catalogarse de inconscientes, siendo pocos los autores que, como *Person-Smith,* le conceden prioridad en la terapéutica del angor.

El estudio de las intervenciones encaminadas al tratamiento quirúrgico de la angina de pecho, cuyo substratum radica en el establecimiento de una circulación complementaria suficiente a cubrir el déficit que resulta de la estenosis de las coronarias, requiere que nos detengamos en la

exposición de algunos conceptos acerca de la circulación arterial del corazón.

Es sabido que la envoltura del corazón está constituída por dos hojillas: el pericardio fibroso y la serosa pericardíaca. En tanto que la irrigación de la hoja parietal de la serosa y del pericardio fibroso proviene de distintas ramas proximales, como son la diafragmática superior, las bronquiales de la tímica y de la esofágica media; la porción visceral de la serosa pericardíaca se nutre a expensas de las arterias del miocardio.

La irrigación del músculo cardíaco se lleva a cabo por las arterias coronarias en número de dos, y que en razón de su punto de origen se distinguen en derecha e izquierda. Nacida del lado izquierdo de la aorta, la arteria coronaria de este nombre se dirige oblicuamente hacia abajo, alcanzando el surco interventricular anterior por el que discurre, llegando a la punta del corazón y perdiéndose en la cara posterior después de haber suministrado cuatro órdenes de colaterales. La arteria coronaria derecha nace del lado homónimo de la aorta, dirigiéndose así mismo oblicuamente hacia abajo, alcanza el surco interventricular posterior, por el que marcha hacia la punta del corazón, quedando detenida un poco por encima de la misma; durante su trayecto suministra numerosas colaterales. Su dirección convergente hacia la punta del órgano y su posible anastomosis ha sido motivo de discusiones entre los anatómicos, señalándose a este respecto una disparidad de criterios.

Así *Testut,* defiende la independencia de las coronarias como norma tipo y considera excepcional la anastomosis. Esta misma opinión es sustentada por otros autores, tales *Hyrtl, Henle* y *Cohnheim.*

Sin embargo, la anastomosis coronaria es defendida por *Chiari West* y *Galli,* quienes, mediante inyecciones oleosas en estos vasos y exámenes radiológicos inmediatos, dicen haber observado la existencia de conexiones apicales. Para *Gerard* la anastomosis entre las dos coronarias tendría lugar en un 20 por 100 de los casos. En fin, *Langer* afirma haber encontrado anastomosis de las coronarias con vasos del pericardio de los bronquios y del diafragma.

En condiciones fisiológicas el corazón recibe su aporte sanguíneo a expensas únicamente de la circulación coronaria.

Cuando en condiciones patológicas el riego coronario se muestra insuficiente al funcionamiento cardíaco, hay que admitir el establecimiento de una circulación supletoria, cuyo mecanismo de producción ha sido objeto de diversas hipótesis.

Una de las teorías propugnadas es la conocida con el nombre de "reflujo de *Tebesio*", según la cual sería a través de los canales de *Tebesio*

o de *Vieussens* por donde penetraría la sangre en el espesor de la pared cardíaca. Se ha objetado a esta hipótesis, que si bien puede admitirse un reflujo de sangre en el miocardio durante el sístole, cuando la presión intramural es mayor que la interventricular, no puede admitirse tan simplemente el aflujo en el diástole en que las presiones son casi iguales.

Se ha pensado también en que la compensación circulatoria tenga lugar por intermedio de los vasos intracoronarios, epicardiales y también por los vasos del revestimiento adiposo y las varias anastomosis torácicas a través de los vasa vasorum de la aorta. Pero no ha sido suficientemente aclarado el porqué del aflujo sanguíneo en los vasa vasorum.

Otro de los mecanismos invocados explica el restablecimiento circulatorio con un reflujo venoso del vestíbulo derecho por medio del seno coronario. Hecho que, según *Robertson* se daría por muy breve tiempo.

Con trabajos experimentales, *Robertson* ha puesto de relieve la producción de adherencias entre el corazón y las vísceras torácicas capaces de restablecer por medio de vasos neoformados el riego insuficiente del músculo cardíaco. Para llegar a estas conclusiones el autor ha procedido en un primer tiempo a la ligadura de la vena, notando en el ventrículo izquierdo una cianosis y un aumento de calibre de la coronaria; después ha procedido a la ligadura de ésta. Transcurrido algún tiempo de estas maniobras, verifica las adherencias, lo que lleva aparejada la muerte del animal, que sólo la producción de vasos neoformados entre el miocardio y las vísceras torácicas podría suplir el déficit circulatorio de aquél.

Experiencias similares, llevadas a cabo por *Ticky* y *Beck*, han demostrado que la oclusión casi total de las dos coronarias en la vecindad de la aorta es compatible con la vida si el corazón está provisto de un sistema vascular colateral. Esta circulación supletoria se produciría a expensas del pericardio, de la grasa pericardíaca y del músculo pectoral; todavía estos autores insisten en que la producción de las anastomosis viene favorecida cuando la llegada de sangre al corazón es inferior a la normal.

Beck y sus colaboradores han podido determinar la dirección de la corriente sanguínea en los vasos neoformados si se dirige hacia el corazón o hacia periferia.

Uno de los puntos más interesantes de la cirugía de los injertos en la insuficiencia coronaria es saber si las comunicaciones vasculares que se establecen son suficientemente amplias y numerosas para que circule un caudal de sangre suficiente. *Beck*, estudiando piezas anatomopatológicas de enfermos injertados que fallecieron e inyectando bario por las coronarias pudo demostrar la existencia de anastomosis entre el corazón y los injertos, pero a este respecto, al tratar de la operación que lleva su

nombre, manifiesta: "Quisiéramos poder comprobar anastomosis de mayor envergadura antes de decidirnos a propugnar esta operación como el mejor procedimiento en el tratamiento de la arterioesclerosis de las coronarias".

Para explicar la acción terapéutica de la revascularización del miocardio, *Beck* considera que la naturaleza de la arteropatía coronaria puede ser comparada a la epilepsia. En efecto —dice—, a medida que avanza la esclerosis de los vasos sanguíneos aparece una zona de isquemia. En el corazón, al igual que en el cerebro, aparece un poco de irritación o "gatillo", que puede "disparar" y trastornar el funcionalismo normal. En el cerebro el foco produce una convulsión; en el corazón destruye la contracción y relajación rítmicamente coordinados de las fibras musculares, llevando a la fibrilación ventricular. En ésta, algunas fibras están relajadas, mientras que otras están contraídas de modo que el corazón no logra impeler la sangre y el paciente sucumbe. Apenas —sigue diciendo— es necesario mencionar que un enfermo en cuyo corazón aparece un foco irritativo, habitualmente no está afectado de insuficiencia cardíaca. Cuando se produce el "disparo", éste es repentino, con frecuencia inesperado y siempre de carácter definitivo.

Otro concepto que ha deducido de su labor experimental es el del "baño de sangre" del foco irritativo. Con este término quiere significar un aporte de sangre oxigenada que:

1) Reduce la irritabilidad del foco, impidiendo su "descarga", y

2) Preserva la vitalidad del miocardio, impidiendo su transformación en tejido cicatricial.

La magnitud del baño de sangre, requerido por el miocardio, no puede indicarse en c. c. ni en caudal sanguíneo por minuto, pero lo establece por una experiencia ilustrativa. Es fácil crear un foco irritativo ligando cierto número de pequeñas arterias destinadas a una determinada zona del miocardio. Se ligan un determinado número de arteriolas y el animal puede restablecerse; en su caso, cinco pequeñas arterias —una sola ligadura más de un pequeño vaso determina la muerte del animal de experimentación—. Un crecido número de experiencias le han demostrado el valor de este pequeño aporte sanguíno, que puede decidir entre la vida y la muerte.

Est "baño de sangre" —según el léxico del autor— puede obtenerse: estableciendo anastomosis extracoronarias, injertando tejidos en el corazón o estableciendo anastomosis intercoronarias, lo que puede lograrse de dos formas:

a) Por inflamación de la superficie cardíaca producida por métodos quirúrgicos. El amianto permite obtener los mejores resultados.

b) Estimulando las anastomosis intercoronarias por ligadura de una arteria coronaria, lo que requiere que el animal o el enfermo sobrevivan durante un corto tiempo, bastante largo o la oclusión coronaria.

Para situar netamente la cuestión, *Beck* analiza a los enfermos en que la operación puede estar indicada, puesto que los casos de afección coronaria avanzada no ofrecen ninguna esperanza quirúrgica; ésta debe reservarse a los casos con pequeña destrucción definitiva del miocardio. Esquemáticamente presenta el problema de esta forma:

CONDICIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1.° Las lesiones coronarias y miocárdicas requieren un "baño de sangre", que puede producirse quirúrgicamente y que es capaz de impedir:

a) La formación de injertos.

b) La fibrilación ventricular.

2.° Las lesiones coronarias y miocárdicas extensas requieren una nueva red arterial y un nuevo miocardio, que la operación no puede proporcionar.

1.° Tipos irritativos con miocardio anoxémico que pueden producir fibrilación ventricular.

a) Amenaza en vida.

b) El "baño de sangre" del foco irritativo tiene acción profiláctica.

c) Tipos.

1) Casos con escasa o nula destrucción del miocardio.

a) Corren el menor peligro.

b) Obtienen los mejores resultados.

2) Casos con indudable destrucción del miocardio. La magnitud de la destrucción determina:

a) El riego.

b) El resultado.

2.° Tipos sin foco irritativo con inminente insuficiencia del miocardio:

a) Extensa destrucción del miocardio.

b) Respecto al riesgo y al resultado ya ha pasado el momento quirúrgico oportuno.

Como se puede apreciar, es necesario determinar de antemano los

casos operables, lo que en verdad no resulta fácil, puesto que el propio *Beck* reconoce que hay enfermos inoperables que es casi imposible reconocerlos clínicamente y evitarles la operación.

Heinbecker ha estudiado experimentalmente la producción de adherencias entre el corazón y el pericardio mediante la introducción de substancias químicas en la cavidad pericardíaca. De este modo pudo provocar una reacción inflamatoria y el establecimiento de anastomosis entre el corazón y el pericardio parietal, aconsejando el empleo del método para tratar la insuficiencia coronaria.

Para producir una reacción de tipo muscular, *Heinbecker* y *Barton*, realizaron experiencias introduciendo en la cavidad pericardíaca mezclas de gelatina, aleuronato, almidón, glicerina, agua y lionita. *Thompson* y *Raisbeck* introdujeron talco.

Fundados en los resultados favorables que la ligadura venosa proporciona en los casos de ligadura arterial, se ha trabajado por distintos autores *(Gross, Blum* y *Silverman)* con el fin de observar si la ligadura de las venas coronarias pudiera mejorar el estado circulatorio del corazón en la estenosis de las arterias coronarias. En sus experiencias, tras oclusión del seno coronario, ligaron la rama descendente de la arteria coronaria izquierda, señalando que el infarto producido por la ligadura era menor que en los casos en que no se actuaba sobre el seno. Sin embargo, los trabajos llevados a cabo en el mismo sentido por *Gregg* y *Deval; Beck* y *Makc*, han puesto de manifiesto que no existe un real beneficio en practicar la ligadura de la vena coronaria en la arterioesclerosis coronaria. El tema por otra parte no ha salido del terreno experimental para juzgar de sus resultados en el hombre, encontrándose únicamente en la literatura la observación clínica de *Fauteux*, de Montreal, que ha ligado la vena *magna cordis* en un enfermo de arteria coronaria.

Apoyadas en estos trabajos, las intervenciones del tercer grupo tienden a suplir el déficit sanguíneo del miocardio por una revascularización directa del mismo, establecido como está que el síndrome anginoso es la expresión del sufrimiento del músculo cardíaco por una irrigación coronaria insuficiente.

No recibiendo el corazón prácticamente más irrigación que la de las coronarias, cuando un segmento cualquiera de estos vasos está orgánica o funcionalmente alterado, la vida del territorio miocardio correspondiente está comprometida. El restablecimiento espontáneo de las condiciones normales de funcionamiento sólo puede hacerse a expensas de la circulación arterial de los territorios vecinos del corazón, no alterados o menos alterados, eventualidad que la experiencia clínica y anatomo-

patológica demuestra ser rara y, por tanto, mínimas las posibilidades de curación.

En cambio la observación demostró que en algunos enfermos anginosos la aparición de una pericarditis adhesiva hizo desaparecer las crisis *(O'Shaughnessy)* o que las bridas epicardio-pericardíacas llevaban vasos de buen calibre, capaces de constituirse en una nueva vida de aporte sanguíneo para el miocardio (constatación quirúrgica de *Beck* y anatomo-patológica de *Thorel).*

La experimentación iniciada en 1932 por las escuelas de Boston y Cleveland con *Beck, Tichy, Moritz, Mautz* y *Bright;* en 1933 por la escuela francesa, con *Leriche* y *Fontaine,* y en 1935 por la de Londres, con *O'Shaughnessy,* han contribuído en gran escala al impulso del tratamiento quirúrgico por revascularización en los anginosos.

Las técnicas clásicas con las de *Beck, Lezius* y *O'Shaughnessy.*

La técnica seguida por el primero de estos autores se fundamenta en el injerto de una porción del músculo pectoral mayor sobre el miocardio. Para ello efectúa una incisión transversal en el quinto espacio intercostal izquierdo, que va desde el borde derecho mayor hasta cerca de su insección humeral, donde lo secciona en parte, liberándolo luego por su cara posterior hasta su insección esternal, respetando las ramas de la mamaria interna que lo nutren y lo divide longitudinalmente en dos porciones para reclinarlo luego sobre el lado derecho del tórax (al comienzo utilizó injertos de los dos pectorales).

Corta transversalmente el 5 y 6 cartílagos costales y rechaza el fondo del saco pleural. Incinde el pericardio parietal, bien hacia la izquierda y verticalmente, para que la grasa del miastino y el triangular del esternón quede en contacto con el corazón.

A fin de asegurar la adherencia del injerto inicialmente, escarificaba el epicardio con una fresa, pero posteriormente, a partir de 1937, prefiere espolvorear la superficie del miocardio con polvo de huevo. Coloca la mitad superior del injerto detrás del esternón, en contacto con el ventrículo derecho y con la inferior rodea el ventrículo izquierdo, pasando a la cara posterior por el borde izquierdo. Cerrando luego los planos superficiales.

La primera intervención fué hecha en Lakeisde, Hospital, en febrero de 1935.

Orientado por los trabajos de *Beck* y sus colaboradores, *Lezius,* de Heildelberg, propuso en 1936 una técnica personal. Basándose en la intensa vascularización del pulmón y la facilidad de la pleura para adherirse, cree suficiente la extirpación de una porción del pericardio, a cuyo través obtiene la fijación del pulmón al miocardio.

En un documentado trabajo de 1938, *O'Shaughnessy* presenta una estadística de veinte enfermos operados, en los que ha seguido cuatro tácticas diferentes.

1) Cardio-omentopexia.
2) Pericardiotomía intrapleural.
3) Pericardiotomía extrapleural.
4) Cardio-neumopexia.

La intervención más a menudo utilizada y por la que muestra sus preferencias, la cardio-omentopexia. Para utilizarla se sirve de la baronarcosis de *Tiegel-Henle.* Como vía de abordaje utiliza una incisión a lo largo del quinto espacio intercostal izquierdo, desde línea media hasta la línea axilar anterior, seguidamente secciona los cartílagos costales 5 y 6, tras lo que abre la pleura, manteniendo la herida ampliamente abierta a beneficio de un retractor torácico de *Sauerbruch,* quedando así expuesto el pericardio. El nervio frénico es machacado con una pinza fuerte.

Reducida la presión del aparato de anestesia de 10 a 6 cms. de agua, inclina la mesa hacia la derecha, con lo cual la hoja izquierda del diafragma aparece en el campo operatorio; previa incisión de ella penetra en el abdomen y toma el epiplon mayor, que es arrastrado hasta la cavidad torácica, suturando acto seguido el diafragma en la medida de lo posible. Aumentando nuevamente la presión intrapulmonar y colocando la mesa horizontal incinde el pericardio y aplica el injerto en la superficie cardíaca, fijándolo a los bordes de la sección del pericardio con puntos de lino.

Para provocar la producción de adherencias en sus intervenciones se sirve de una pasta especial —Aleuronat—, dotada de un poder plástico pero cuya composición no especifica en sus trabajos.

En lo que respecta a sus técnicas de pericardiotomía intra y extrapleural, utiliza asimismo el Aleuronat una vez que penetra en la cavidad pericardíaca, para favorecer las adherencias cardio-pericardíacas. De técnica similar, con la única variante de respetar o atravesar la pleura, los resultados obtenidos no parecen satisfacer a su autor en el grado de la intervención antes mencionada.

Siguiendo la técnica propuesta por *Leziuz,* que este autor no sacó del terreno experimental, *O'Shaughnessy* ha realizado la cardio-neumopexia

fijando tras toracotomía y abertura del pericardio —el borde anterior del pulmón al miocardio—.

En 1941, *Sylvester* introduce algunas variantes a la técnica de la cardio-omentopexia, sirviéndose de una incisión mixta toracoabdominal que, partiendo del cartílago costal, sigue rasando el borde izquierdo del esternón hasta el quinto cartílago; las maniobras de prehensión y fijación del epiplon se facilitan y la hemorragia es insignificante por trabajarse en la línea media. Para disminuir la sensibilidad del epicardio durante las maniobras directas sobre el corazón, se inyectan 20 c. c. de novocaína en la cavidad pericardíaca antes de abrirla y la deja actuar en tanto realiza la lisis pleuro-pericardíaca. Para asegurar la fijación del injerto se sirve, siguiendo los consejos de *Pianetto*, de una pasta compuesta de aceite de crotón, al 0'50 %, en partes iguales de cera y grasa de cerdo. Aun cuando no ha tenido ocasión de utilizarlo, sino en un caso, se muestra satisfecho de sus resultados.

De todas formas, la cirugía de la angina de pecho por vascularización del miocardio proporciona una mortalidad no despreciable, que se cifra en el 15 por 100 aproximadamente con la operación de *Beck* en manos de su autor. Por su parte, *O'Shaughnessy*, en seis operados, registra dos muertes operatorias, lo que hace que por el momento deben reservarse para casos graves sin posibilidades vaso-motoras que permitan actuar con medios menos cruentos, como la estelectomía, prácticamente sin mortalidad operatoria.

Algunas consideraciones clínicas sobre la arriboflavinosis

Por el Dr. JOAQUIN LOSCOS LOSCOS

Médico de la Beneficencia Provincial y del Hospital-Dispensario de la Cruz Roja, de Zaragoza

ARRIBOFLAVINOSIS

Sabemos que es una especial afección en cuya génesis la carencia de vitamina B-2 es su principal factor.

La vitamina B-2 sabemos es una substancia colorante. Una flavona, que se halla como tal muy difundida en los reinos animal y vegetal, siendo más abundante que la vitamina A y menos que la vitamina B-1; siendo su cantidad más exigua en los alimentos en que aquellas están contenidas (veremos al final el contenido en vitamina B-2 de los alimentos corrientes).

La riboflavina se forma, principalmente, en las partes coloreadas de las plantas, aunque estas partes son más ricas en carotenos, y también existe en las partes verdes (la zanahoria la contiene; estando en más cantidad en las hojas verdes que en la raíz, al contrario de lo que sucede con la provitamina A).

Al madurar las plantas pierden parte de su contenido en vitamina B-2 y al secarse la parte verde vuelve a perder vitamina B-2.

La riboflavina se encuentra, igualmente en depósito, en algunos órganos de los animales domésticos, principalmente en el hígado, riñón y corazón; la carne la contiene igualmente, siendo más pobre en vitamina B-2 los órganos procedentes de animales acuáticos.

Los productos animales: leche y sus derivados, contienen cantidades apreciables de vitamina B-2, estando en mayores cantidades cuando la alimentación es a base de vegetales verdes y frescos más ricos en flavinas.

Véase contenido en riboflavina de algunos alimentos:

Cada 100 grs. de las siguientes substancias dan un contenido de vitamina B-2 en miligramos:

Riñón de ternera	2
Hígado cerdo	3'2
Hígado ternera	2'08
Corazón de ternera	0'9
Carne cerdo	0'25
Carne de ternera	0'23
Carne de caballo	0'1
Arenque	0'3
Bacalao	0'16
Langosta	0'13

Derivados animales:

Huevos; yema	0'5
Huevos; clara	0'3
Leche	0'17
Queso	0'4

Derivados vegetales:

Avena	0'12
Centeno	0'15
Maíz	0'17
Cebada	0'15
Trigo	0'09
Guisantes secos	0'22
Judías verdes	0'15
Espinacas	0'23
Lentejas	0'05
Tomates	0'05
Patatas	0'05
Pan de trigo	0'05

La cocción, desecación y conservación de los alimentos no influyen mucho en cuanto a las pérdidas del contenido total en vitamina B-2.

COMO ACTUA LA VITAMINA B-2 EN EL ORGANISMO

Sabemos forma parte del fermento amarillo de Warburg y Christián (1). El fermento amarillo interviene en la respiración interna o celular, ya que actúa como colaborador de los sistemas de deshidrogenación, actuando como aceptor de hidrógeno, siendo un catalizador respiratorio de gran importancia

La lactoflavina, no sólo forma el fermento amarillo sino que en unión con proteínas da lugar a la flavin-adenosin-nucleótido que interviene en el metabolismo muscular, degradando al ácido láctico y otros productos derivados de nuestros cambios metabólicos. Euler (2) llama diaforasa a este compuesto, que también es aceptor de hidrógeno.

La lactoflavina tiene relación con otros factores vitamínicos del complejo B-2, que también intervienen en la respiración interna.

La lactoflavina cataliza las oxidaciones celulares por estas sus acciones descritas, y por eso el cianuro paralizador de la respiración externa no puede neutralizar su acción y en las intoxicaciones por estas substancias está indicada su administración con la finalidad de activar la respiración interna.

La lactoflavina se encuentra como tal en la retina, y parece interviene en la formación de algunos sistemas foto-sensibles, creyéndose que las radiaciones luminosas de pequeña longitud de onda, actúan sobre ella, que transformaría estos rayos en estímulos para la parte sensible de la retina, en donde se albergaría.

El flavin-nucleótido interviene en la producción de otros fermentos: d-amino-oxidasa y xantin-oxidasa, según demuestran los estudios de Elvehjem y de Ochoa y Rossiter.

Pues bien, teniendo en cuenta lo dicho, es lógico pensar que las alteraciones carenciales producidas por la falta de esta vitamina, dependerán a fin de cuentas de la falta de producción de estos fermentos.

Otras acciones que también se le atribuyen a la lactoflavina vamos a exponer resumidas:

Whipple y col. (3) observan fácil regeneración sanguínea en los perros con anemia experimental si se les da dicha vitamina.

Otros dicen tiene acción antitóxica contra la intoxicación por las sales de talio, metales pesados, tiroxina, achacándole acción estimulante cardíaca.

Pero si tenemos en cuenta que las substancias ricas en lactoflavina lo son también en los demás factores del complejo B, será difícil muchas veces observar carencias limitadas a la vitamina B-2, ya que será más fácil que se imbriquen otras carencias ligadas a disturbios o faltas de los otros factores del complejo B.

Según Verzar y col. (4) la lactoflavina queda en el intestino al disgregarse los alimentos proteicos, es fosforilizada por la intervención de la corteza suprarrenal y absorbida; pero puede también sin aporte exógeno, producirla el organismo, por la síntesis de la flora bacteriana intestinal.

La teoría de Verzar de la fosforilización, previa de la riboflavina, se apoyaba en hechos experimentales al observar más fácil carencia en animales adrenoprivos, que no respondían a la administración de lactoflavina y sí a la administración de sus esteres. Hoy, no obstante, esto se ha puesto en cuarentena, pues no coinciden todos los autores en la apreciación de estos mismos hechos.

LA ARRIBOFLAVINOSIS EXPERIMENTAL EN EL ANIMAL

Sometiendo al animal a dietas carentes en vitamina B-2 se han obtenido alteraciones claramente puestas de manifiesto en el pollo, en la rata y el perro. La rata, ante la falta de vitamina B-2, se paraliza en su crecimiento, sufriendo una dermatotis generalizada con caída del pelo, formación de costras y fácil parasitación. En el ojo hay una especie de conjuntivitis, cuya característica principal es la formación de capilares sanguíneos que invaden limbo corneal con producción de alteraciones en el cristalino que acaban formando una catarata.

El **pollo,** aunque también puede sufrir lesiones parecidas a la rata en cuanto a la dermatotis y detención del crecimiento; Phillips-Engel han descrito una alteración especial del sistema nervioso con producción de parálisis en las extremidades y aparición de los dedos retorcidos "curled toes".

El **perro** también sufre, ante la falta de vitamina B-2, fenómenos nerviosos con convulsiones y colapso terminal.

LA ARRIBOFLAVINOSIS EN EL HOMBRE

En 1938, Sebrell y Bukler (5) describen en el hombre sometido a dietas carenciadas en vitamina B-2, la producción de zonas maceradas en las comisuras labiales, sobre todo en los ángulos; la piel se descama con facilidad y da lugar a la producción de fisuras, estomatitis angular o queilosis, después se recubren de costras amarillas; la lengua aparece seca y enrojecida de color magenta, adelgazándose la mucosa en labios y lengua.

Aparecen lesiones de tipo dermatitis seborreica en el ala de la nariz, comisuras palpebrales y apéndices auriculares.

En ojos aparecen congestión conjuntival, fotofobia, queratitis intersticial (el plexo pericorneal vascular invade la córnea) y hay disminución de la agudeza visual (Sydenstryker).

Las alteraciones seborréicas de los bordes palpebrales pueden llegar a producir blefaritis y blefaroplasmos. Pueden también presentarse alteraciones en el cristalino hasta llegar a la catarata, que si aparece es de carácter irreversible

También son imputables a falta de vitamina B-2 algunos tipos de degeneración grasa de hígado, que se observaba en los enfermos afectos de pelagra, que no curaban con el ácido y la amina nicotínica y, en cambio, curan al añadir vitamina B-2.

Vilter, Vilter-Spies y Spies-Bean y col. (6) observan en la pelagra tratada con nicotinamida algunos síntomas que no ceden, como la inapetencia, la pérdida de peso y una dermatotis no eritematosa; que en cambio desaparecen al dar vitamina B-2 (esto nos hace comprender que en la etiopatogenia de la pelagra también la vitamina B-2 juega un apreciable papel.

Algunos retrasos del crecimiento, según Newveiler (7), en niños pequeños con detención del peso no explicable por ningún otro trastorno, se deben a falta de este factor, y con vitamina B-2 se obtienen resultados sorprendentes.

En las constituciones alérgicas-hiperérgicas se cree por algunos que hay cierta carencia en vitamina B-2 y en el cobaya Doxiades y L'enke (8) inhiben el shoc anafiláctico, inyectando previamente la vitamina B-2.

Kalter (9) observa en el hombre que con vitamina B-2 se pueden evitar y suprimir algunos accesos de asma.

Stahler (10), cree que ciertas vaginitis con leucorrea son debidas a déficit en vitamina B-2; ya que según él intervendría en el mantenimiento de la acidez vaginal, por intermedio de una acción sobre el metabolismo glúcido del bacilo de Doderlein; obteniendo éxitos en leucorreas, con o sin tricomonas, no específicas, con vitamina B-2.

Esta acción de la vitamina B-2 sobre el metabolismo de los glúcidos es general, y Steep, Costa y Masuelli (11) observan con el uso de la vitamina B-2 un descenso de las cifras glucémicas lo mismo en el sujeto normal que en el diabético.

Hoff (12) observa que disminuye la glucosuria floridzínica.

Ruhl-Thaddea (13) observa lo mismo en la diabetes renal.

Según Verzar y col. esto se debe a que la reabsorción de la glucosa por el intestino o por el tubuli renal, depende de la fosforilización de la glucosa y ésta a su vez depende del fosfato de lactoflavina; explicándose, por estas acciones, los éxitos obtenidos en glucosurias no diabeticas, ligadas a trastornos de la reabsorción tubular

Laszt y Verzar (14), intoxicando ratas con acetato de yodo (que altera los procesos de fosforilización intestinal) observan la producción de un síndrome, cuyos síntomas más salientes son: anemia, esteatorrea con meteorismo, detención del crecimiento, osteoporosis e hipertrofia suprarrenal; todo ello lo curan administrando fosfoflavina o el complejo B-2.

Dada la semejanza de esta afección con la enfermedad de Gee-Beubner-Herter, Fanconi (15) Gyorgi (16) y Widenbauer, dan régimen rico en vitamina B-2 en esta enfermedad celíaca, observando mejorías, por lo que creen sea probable se trate de una arriboflavinosis secundaria a una insuficiencia suprarrenal y creen no estaría de más hacer un ensayo con esta vitamina en dicha afección.

Stalder (17) y Brull-Lambrechts-Barac (18), fundados en estos datos, usan la lactoflavina, en el sprue de los países templados (afección idéntica a la celíaca) obteniendo curaciones en algunos casos, si bien, hay que decir, en honor a la verdad, que estas afecciones responden mejor, al igual que la pelagra, al complejo B-2, ya que suelen estar presentes algunas otras carencias en su producción.

En 1897, Strachan ya describió una afección en Jamaica, que coincide con las descripciones posteriores de Macleod en Africa del Oeste; sobre el **perleche** y Bradley en las islas Seycheles, el **Decoquée.** Después lo observó como forma endémica en China e Indochina, Landor-Pallister; en Ceylán, Nicholls; en Nigeria, Mocre, observándose sobre todo en los indígenas encarcelados. Wrigt cree se trata de una carencia mixta en vitaminas B-2 y A, pero lo cierto es que curan sin necesidad de dar vitamina A (1) y Castellani (20) cree es una carencia en vitaminas B-1 y B-2, por lo que le llama "dermoberiberi"; cursa sin diarrea, no hay anemia hipercrómica y es posible que esté en lo cierto, ya que cura mejor con levadura de cerveza.

El síndrome de **Addie,** que a veces aparece como complicación del sprue no tropical; es posible que también la vitamina B-2 intervenga en su producción, si bien cede mejor al complejo B-2.

Kehrer (21) cree es una afección ligada a lesiones del hipotálamo y S. N.; se funda en que sus signos: Pupilotonía (reacción lenta a la luz o reacción nula, con buena reacción a la acomodación); disminución o abolición de los reflejos en miembros inferiores son síntomas típicos.

Esto se da también en la pelagra y al igual que en esa afección, pueden asociársele psicosis, de tipo maníaco depresivo.

La tabes dorsal y otras afecciones de tipo sifilítico nervioso dan un cuadro parecido, su diferenciación estará en los datos de serología en sangre y cefalorraquídeo específicos.

Pueden, además de estos signos neurológicos, encontrarse dispepsias y colitis como en la pelagra.

El síndrome de Adie podríamos, pues, decir que es semejante a la pe-

lagra sin pelagra y ya sabemos el papel importante de la vitamina B-2 en esa afección. No obstante, lo dicho, este problema, hoy por hoy no está lo suficientemente aclarado, en cuanto a los resultadost terapeúticos obtenidos con la vitamina B-2, si bien, Romberg y Leonhart creen se debe considerar como una arriboflavinosis.

En la enfermedad de Gaucher, se han observado diarreas con trastornos en la reabsorción de los lípidos y signos de disfunción suprarrenal, por lo que Zehnder (22) recomienda tratarla con vitamina B-2, fundamentando su decisión terapéutica en los ya citados trabajos de Verzar, que admite una interrelación entre la lactoflavina, la hormona cortico-suprarrenal, la fosforrilización intestinal y la reabsorción de los lípidos.

Herman (23), Laszlo (24) y Kisch (25) observan mejorías sorprendentes en la mietosis funicular de la anemia perniciosa, resistente a los extractos hepáticos, al añadir fuertes dosis de riboflavina; por lo que creen pueda ser esta manifestación de origen carencial en vitamina B-2.

De estas descripciones sacamos en consecuencia, que quizá la arriboflavinosis pura no sea de observación frecuente y quizá su asociación a otras deficiencias en vitaminas del grupo B-2 ó de algunos aminoácidos sea más corriente, cosa por lo demás natural, que afecciones de la nutrición.

Así estaban consideradas estas cuestiones hasta el año 1951, en que Hills, Liebert, Steimberg y Horwitt (26) estudian este problema; comienzan por someter a sujetos, que se prestaron a ello voluntariamente, a una dieta carenciada en riboflavina y observan que cuando el sujeto humano adulto ingiere 0'50 mgrs. al día, comienzan a aparecer las lesiones descritas antes en labios y boca, a pesar de que en la dieta mantienen cantidades suficientes de ácido nicotínico, su amina y aminoácidos, y basta añadir vitamina B-2 en dosis de 1 a 1'5 mgrs. al día para que todo cure. El contenido en carbohidratos no influye para nada en la producción de esta carencia, en oposición a lo que se observa en las carencias de otros factores del complejo B-2; pero en cambio, las lesiones mucosas y cutáneas aumentan si se asocia al déficit vitamínico, factores irritativos, tóxicos o infecciosos (como sucede en ciertas industrias en la que se manejan factores abrasivos, jabones, pastas dentríficas, corizas crónicos, abuso del tabaco, del alcohol, masticar coca, etc.), por lo que consideramos la queilosis como su principal manifestación.

Este trabajo coincide en líneas generales con los de Strong y col. y Elvehjem, que habían fijado la dosis necesaria de vitamina B-2 para el hombre en 2-3 mgrs. al día y tiene gran interés clínico y terapéutico. Estas dosis se refieren al aporte exógeno de vitamina B-2, ya que nada sabemos en cuanto al aporte endógeno, es decir, a la vitamina B-2, fabricada por las bacterias intestinales.

DIAGNOSTICO DE LA ARRIBOFLAVINOSIS

Como no tenemos datos exactos y ciertos de laboratorio, en cuanto a las dosificaciones de esta vitamina en sangre y en orina, solamente la observación médica de las lesiones descritas; la estomatitis angular, la observación de Sydenstricker (27) de la invasión corneal y todos los demás datos

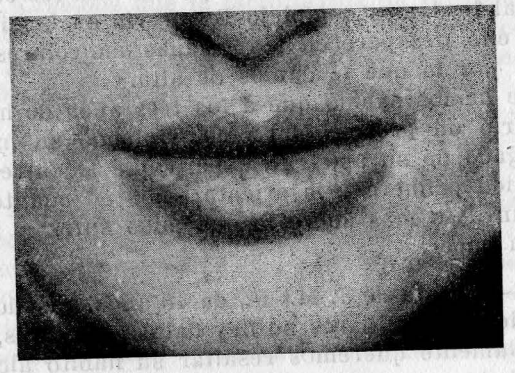
clínicos apuntados nos servirán para el diagnóstico. Su confirmación nos la proporcionará el criterio "ex jubantibus" con todos los errores que esto pueda entrañar.

Presentamos a la consideración de ustedes cinco historias clínicas que extractaremos **ligadas a carencia** en vitamina B-2.

El primer caso.—Se trata de la enferma B. H., de veinticinco años, de Tenerife, con antecedentes familiares sin interés (padre, muerto a los 53 años, de cáncer de estómago; doce hermanos, uno nace muerto, resto, sanos). A. P., un hijo sano y de enfermedades pasadas, sarampión, anginas frecuentes, fiebre tifoidea a los 12 y a los 22 años, supuración de oído hace dos meses.

H. M.: menarquía 14 años. t. m. 4/20 escaso, sangre: rojo pálido. Dolor: no. Flujo: blanco de siempre, pero desde su afección actual aumenta en cantidad. Tipo constitucional: leptosomática.

Motivo de la visita. Viene porque desde hace tres meses, con motivo de una impresión fuerte, dice se le aumenta el cuello y se vuelve nerviosa, duerme mal y tiene temblores en manos, perdiendo peso; pero desde hace dos meses se queja de mareos y fuertes cefáleas vespertinas y nocturnas, con ligeros edemas vespertinos en zonas meleolares y comienzan a producírsele unas maceraciones en bordes labiales que se ulceran, recubriéndose de costritas amarillentas; le salen aftas en boca y tiene sensación de que-



mazón en labios y lengua; nota trastornos oculares; pierde vista, tiene fotofobia y mareos al exponerse al sol, con lagrimeo.

Historia por aparatos.

A. D. Apetito irregular, come poco por no gustarle nuestra alimentación y estar acostumbrada a la de Canarias; la fruta no la prueba, la carne la come en muy poca cantidad; lo que come le sienta bien; de vientre, normal.

A. R. Normal.

A. C. Disnea al esfuerzo; palpitaciones, opresión precordial; edemas ligeros maleolares. No nicturia.

A. U. Normal.

S. I. y nutrición: Ha perdido tres kilos de peso en dos meses; temblores; emotiva; duerme mal; pesadillas y sobresaltos.

Sentidos: cefalea, a veces tipo hemicránea, otras veces frontal y occipital, con mareos a temporadas seguidas. sucede más por las tardes y por las noches, con sensación nauseosa y sin vómitos.

Aparato termorregulador: Dice tiene sensación de fiebre en los labios, pero no comprueba temperatura.

Aparato locomotor: Astenia, encontrándose muy decaída y cansada.

En la exploración observamos la aparición de una queilosis acusada, sobre todo en bordes de comisuras, con grietas y recubierto de costritas amarillas; enrojecimiento de labios y lengua; enrojecimiento conjuntival y ligera pastosidad en tobillos (la fotografía de labios que presentamos corresponde a este momento de la exploración). Se observan algunas ulceraciones en boca de tipo aftas, que dice le aparecen y desaparecen con relativa frecuencia. Dermatitis seborreica, en nariz y mentón.

En cuello observamos ligero aumento de la glándula tiroidea, el resto de la exploración no acusa nada sorprendente.

Datos de laboratorio, normales; reacciones de Washerman, M. y K., negativas. Metabolismo basal más 11 por 100.

Por todo lo apuntado y dejando aparte la cosa tiroidea, le hacemos el diagnóstico en principio de arriboflavinosis, y la tratamos exclusivamente con lactoflavina inyectable, en dosis de 4 mgrs. al día, dándole un total de 50 mgrs. Se inicia una mejoría rápida de sus síntomas de labios, boca y ojos, y cede en su intensidad el flujo; no se modifican los edemas maleolares, en vista de lo cual le damos complejo B por vía oral, tribetol inyectable y vitamina C; con ello desaparecen los edemas maleolares, la astenia, encontrándose bien, por lo que le damos de alta.

Posteriormente hemos sabido que a los tres años de haber sido tratada por nosotros, sufrió un proceso parecido, viniendo su marido, por orden del médico encargado de su asistencia, para que le entregásemos la fotofrafía de su afección primera y le orientáramos en cuanto al tratamiento; no teniendo ningún dato más sobre lo que pudo sufrir y los resultados de lo que le pudieran hacer.

Segundo caso.—Se trata de J. M.ª P., de 48 años, casado, nacido en Santander; de antecedentes familiares no hay datos de interés, y de antecedentes personales, solamente queremos resaltar su hábito alcohólico.

De su enfermedad nos cuenta que, desde hace un par de meses, comienza a sufrir escoriaciones en bordes labiales que se agrietan después, se le hinchan los labios, aparecen enrojecidos y se recubren de costritas amarillentas; tiene sensación de quemazón en la lengua, que se hace roja y seca, y presenta enrojecimiento conjuntival con fotofobia y lagrimeo; dice pierde de vista. Le han tratado lo ocular con argirol, y lo de los labios con diferentes pomadas a base de vitamina A, sulfamidas, soluciones de nitrato de plata local, y cada vez cree los tiene peor. En estas condiciones le mandamos suspender todos los tratamientos anteriores y le damos lactoflavina como medicación única, en inyección, en dosis de 2 mgrs. al día, y otros 3 mgrs. por vía bucal; mejora con rapidez, y a los ocho días se le da de alta como curado.

No recidiva y se le aconseja amortigüe sus hábitos alcohólicos por si ha podido influir en cuanto a la aparición de su afección.

Tercer caso.—Se trata de la señorita P. G., de 21 años, de oficio guarnecedora; de antecedentes familiares, una hermana muerta de T. P., y antecedentes personales, sin interés. Esta enferma estaba afectada de una anemia hipercrómica macrocitaria, que se trata con extractos hepáticos. ácido fólico, y si bien sufre mejorías, su curso es lento y hay frecuentes recaídas. En el curso del tratamiento aqueja fotofobia y dice se le enrojece la conjuntiva. La mandamos al Dr. Royo Espín, quien nos informa hay unas formaciones vasculares que corresponden a una epiescleritis, partiendo haces de capilares del limbo corneal e invadiendo córnea. Se quejaba la enferma también de lagrimeo y pérdida de vista. Preguntamos al Dr. Royo Espín si esta afección puede tener un origen avitaminósico, y nos dice que no puede contestarnos en ningún sentido.

Exploramos boca y labios no encontrando nada anormal, y lo único que podemos hacer resaltar es una dermatitis seborreica en orejas y nariz.

A pesar de que no tenemos ninguna imagen clara en cuanto al origen de estos trastornos, le asociamos al tratamiento anterior lactoflavina en dosis de 2 miligramos inyectable al día y vitamina B-12. A los 7 u 8 días dice que se encuentra bien de sus trastornos oculares, y después de terminado el tratamiento con vitamina B-12, que consistió en unas 75 gamas de vitamina B-12 con intervalos de 4 ó 5 días, le dimos de alta por ser normal su cuadro hemático. Creemos que la lactoflavina ha influído en la curación de sus alteraciones conjuntivo corneales, que no mejoraron con los extractos hepáticos y que tal vez esta misma vitamina pudo influir en la mejoría de su anemia hipercrómica.

Cuarto caso:

Niño S. C., de 8 meses, nacido a término eutrófico, lactado durante tres-cuatro meses al pecho, que se suspende por agalactia de la madre en esa edad, instaurando una lactancia artificial con leche de vaca bien reglada y papillas de harina de trigo. Mientras el niño tomaba leche de vaca fué normal en sus deposiciones y siguió su curva ponderal de peso por encima del standard. A los 6 meses le dan dos papillas de harina de trigo (harina flor). tostada, y a los 7 meses le dan: dos papillas de harina, un puré fino de patata y dos biberones de leche de vaca, comenzando un aumento en el número de deposiciones, que a los 10 días eran en número de 4-5, voluminosas, con moco, y sin saber precisar más datos. Le suprimen la alimentación y le comienzan a dar Eledón. De momento parecía mejorar el cuadro diarreico, pero se volvió de nuevo a reagudizar, por lo que a los 15 días del transtorno gastro-entérico, deciden llamar al facultativo, siendo yo, como médico de cabecera, el consultado. El niño está triste, llora cuando se le explora, bien nutrido, estado febricular, normal la exploración de pulmón, corazón, s. n., etcétera. Le observamos una ligera glossititis, con lengua saburral y bordes y punta ligeramente enrojecido; las deposiciones, en número de 6-8 al día, son de color grisáceo, bien ligadas, con olor soso y con moco, quizás ligera-

mente brillantes. Se le manda seguir con Eledón, y se le añade Biodigest, previa dieta hídrica de 16 horas, con un preparado de sulfatalidín (1/4 gr. cada 4 horas). De momento se asiste a la mejoría, que no es completa, y se le vuelve, en vista de la repugnancia del niño, al Eledón, a la leche de vaca, de forma gradual, comenzando por leche rebajada al tercio con suero Ringer, para rápidamente enriquecerla. La fiebre marcha y se le suspende el sulfatalidín. A los 2-3 días de estar casi normal, vuelve a reagudizarse su anterior proceso, ascendiendo a 4-5 las deposiciones con igual aspecto. Se le manda, en vista de resultar casi imposible hacerle tomar el sulfatalidín, un tanato de albúmina con vitamina P-P y el digestónico, mejorando, si bien con mejoría falsa, hace 1-2 deposiciones cada 1-2 días, con las primeras porciones del excremento dura y después blanda. Se le suprime el tanto de albúmina, volviendo a verle con nueva reagudización, y diciéndome la madre: "Mi niño vuelve a estar mal, pues tiene de nuevo gran irritación de ano...", y esto me llevó a la idea de que el niño, con régimen deficiente en vitaminas podría tener un transtorno avitaminósico, y precisamente sus signos de irritación de ano, diarrea y glotitis, nos lleva a la idea de que no cediendo a la vitamina P. P. podría ser un síndrome arriboflavinósico, e instauramos nuevo ciclo de tratamiento con riboflavina, que hizo cambiar las cosas de forma francamente maravillosa, permitiendo darle papilla de frutas, contra el miedo de la madre y regularizando su dietética con rapidez. Han pasado dos meses, se le ha dado un choque masivo A + D, pues no ha comenzado la dentición, siguiendo normal y bien.

Quinto caso.—(Procede de la Clínica Médica del Dr. De La Figuera).

Enferma M.ª P. N. A., de 16 años, soltera, de Zaragoza. Esta paciente, después de un régimen muy exiguo, ya que se trata de una enferma con úl-

cera gástrica confirmada (nicho a la radioscopia en 1.ª porción de duodeno), y su alimentación la hace exclusivamente con puré de patatas, papillas harina de trigo y alguna tortilla; sufre una queilitis (véase fotografía),

que ya se le presentó hace dos años y que curó con vitamina B-2, por lo que indudablemente se trata de una arriboflavinosis.

De nuevo se le da vitamina B-2 en dosis de 4 miligramos al día, iniciándose una mejoría.

La pobreza dietética de la paciente, juntamente con su dolencia gastroduodenal y las especiales circunstancias de vida, ya que está interna en un colegio de huérfanos, explican el que pueda fácilmente sufrir ciertas carencias.

Aunque nuestra casuística es pobre (y así debe ser, teniendo en cuenta que en nuestra Patria la alimentación corriente es rica en riboflavina), los casos aportados creemos puedan corresponder a esta afección; el núm. 2 creemos es una queilitis arriboflavinósica, y es posible influya en su aparición el factor alcohol y tabaco, que se dan en exceso en este paciente; los otros coinciden con otras avitaminosis: el primer caso, de unos ligeros edemas que la prueba de sobrecarga cardíaca, análisis de orina, falta de nicturia, etc., nos hicieron descartar su origen cardiorrenal y pensar fuesen de tipo carencial, fácilmente explicables ante el régimen dietético que seguía esa enferma, el criterio exjubantivus nos confirmó plenamente nuestra idea. El caso número 3 presenta una anemia hipercrómica que, aunque mejora con la medicación corriente, factores hepáticos, ácido fólico y vitamina B-12; no son suficientes para evitar y curar sus transtornos oculares, ya que cuando nos dimos cuenta de ellos fué en el auge de estas medicaciones. Al asociar la riboflavina mejora todo de forma más rápida que anteriormente, lo que nos hace pensar que la riboflavina de por sí, es capaz de mejorar el cuadro anémico. En la presentación de esta carencia creemos que hay que contar en este caso con la posible absorción de tóxicos derivados de la industria en la cual trabaja (tintes de las pieles, etc.), asociado todo ello a un régimen dietético pobre, del caso 4.º, cuatro solamente podemos resaltar la facilidad con que nos olvidamos de la vitamina B-2 en la etiología de estos transtornos diarréicos del lactado artificial.

De todos estos datos podemos sentar, como conclusión, lo siguiente: "el cuadro carencial producido por falta de vitamina B-2, tiene sus principales manifestaciones en alteraciones de las mucosas (bucales, oculares gastroentéricas y vaginal), en alteraciones de la piel, en alteraciones oculares y alteraciones hepáticas, siendo menos constante alteraciones nerviosas. Pueden presentarse cualquiera de estas alteraciones aisladas o acompañando a otros cuadros carenciales; pero sólo cederán sus manifestaciones al hacerse el correspondiente tratamiento específico, lo que habla en favor de la individualidad del cuadro, si bien, como ya hemos visto su observación pura en la clínica, sea la excepción y su imbricación con otras carencias, sea la regla. De todas formas sólo el criterio exjubantivus podrá al final confirmar o rechazar, ante el éxito o facaso terapéutico de esta medicación, nuestras cuitas diagnósticas".

BIBLIOGRAFIA

Se consultaron las obras siguientes: "Farmacología y terapéutica de las vitaminas", del Profesor Benigno Lorenzo Velázquez.

"Las vitaminas", del Profesor F. Grande Covian (Publicación del Laboratorios Ibis).

Las vitaminas y su utilización clínica, por los Profesores Dr. W. Steep y Doz, Dr. J. Kühnau y Dr. H. Schroeder. (Publicación de la Casa Bayer.)

(1) **Warbug y Cristian.**—Biochem. Zeits. 1932 y 1933.
(2) **Euler y col.**—Biochem. Zeits. 1936.
(3) **Wipple y col.**—Am. Jour. Fhysiol. 1938.
(4) **Verzar y col.**—Biochem. Zeits. 1936 y 1937.
(4) **Verzar y col.**—Verhand der Freien Verim. schweis Phys. 1938.
(5) **Sebrel y Butler.**—Publ. Health. Rep. 1938.
(6) **Vilter y col.**—Jour. Amer. Med. Assoc. 1939.
(7) **Neuwiler.**—Klin. Wschr. 1937.
(8) **Doxiades y col.**—Cit. por Steeps en su libro, pág. 127.
(9) **Kalter.**—Wiem. Med. Wschr. 1938.
(10) **Stahler.**—Dt. Med. Wschr. 1937.
(11) **Costa, Masuelli.**—Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 1938.
(12) **Hoff.**—Klin., Wschr. 1937.
(13) **Rühl-Thaddea.**—Dtsch., Arch. Klin. Med. 1938.
(14) **Verzar y Laszt.**—Pflügers Arch. 1945 y 1937.
(15) **Fanconi.**—Intestinales Infantilismus. Berlín, 1928.
(16) **Gyorgy.**—Klin. Wschr. 1933.
(17) **Stalder.**—Schweis Med. Wschr. 1937.
(18) **Brull y col.**—Rev. Belge Scien. Med. 1938.
(19) **De Steep.**
(20) **Castellani.**—Jour Trop. Med. Hyg. 1938.
(21) **Kehrer.**—Arch. Psych. 1939.
(22) **Zehnder.**—Klin. Wschr. 1937.
(23) **Heiman.**—Wien. Klin. Wschr. 1936.
(24) **Laszlo.**—Wien. Klin. Wschr. 1936.
(25) **Kisch.**—Wien. Klin. Wsch. 1937.
(26) **Hills, Liebert,** etc.—Arch. Int. Med. 1951.
(27) **Sydenstricker.**—Journ. Amer. Med. Assoc. 1940.

Un caso ilustrativo de pannmieloptisis

Por el Dr. JOAQUIN VALERO VIDAL
Ayudante de la Facultad de Medicina
ZARAGOZA

Me mueven a dar a la publicidad el presente trabajo dos razones: primera, la relativa rareza de la aparición en clínica de este dramático síndrome, acentuándose este matiz ominoso por el hecho de presentarse algunas particularidades etiopatogénicas en el desarrollo del mismo; segunda, la de encontrarnos en su evolución ante una faceta hematológica tan insólita, que creemos justificado tener motivos para afirmar no existe precedente de caso análogo en las publicaciones nacionales ni extranjeras, por lo menos en lo que he hallado a mi alcance después de detenida búsqueda en la lectura, como asimismo en el cambio de impresiones mantenido con distinguidos especialistas en hematología.

Me ha parecido conveniente exponer en primer lugar el baremo de datos y pormenores, anamnésticos (individuales y familiares), curso, evolución y desenlace del proceso, con el aditamento imprescindible de la investigación analítica, y en una segunda parte, explayar algunas consideraciones clínicas creyendo; con ello que esta modesta aportación mía que la suerte me ha deparado y la cual he procurado estudiar bien, podrá traducirse en provechosas deducciones para alguno o algunos de los lectores del presente trabajo.

Se trata de la enferma C. M. T., de cuarenta años de edad, natural de Alentisque (Soria), casada, domiciliada en Zaragoza y de profesión sus labores domésticas.

ANTECEDENTES FAMILIARES.—Abuela materna, muerta a consecuencia de un proceso ginecológico, independiente del parto, caracterizado por **profusas hemorragias,** primero genitales y **después generalizadas.** La muerte sobrevino a los cincuenta y cinco años.

Abuelo materno, con **plétora sanguínea,** según dictamen del médico de la localidad y con anormalidades al parecer psíquicas, motivadas por disgustos y desgracias familiares, y muerto, a los setenta años, de congestión cerebral.

Los abuelos paternos no acusan nada de particular en su trayectoria vital.

El padre de la enferma, durante veinte años, padeció un proceso ulceroso del aparato digestivo con frecuentes episodios de **hematémesis** y **melenas:** era gran comedor e igualmente bebedor y fumador; cesaron las **hemorragias** a los cincuenta y cinco años y a los setenta murió de gangrena en extremi-

dades y le aparecieron también manifestaciones **petequiales** y **equimóticas** por toda la superficie de la piel, con grandes **"hinchazones negruzcas"** poco antes de fallecer, que le daban un aspecto atemorizador, según expresión de la persona que relata estos datos. La madre padece parálisis desde los tres meses y luxación congénita de la cadera; tiene en la actualidad sesenta y cinco años, disfrutando por lo demás de buena salud.

También manifiestan que un tío paterno tuvo **episodios hemorrágicos** por gastropatía. Resto de los familiares, normales.

ANTECEDENTES PERSONALES.—El desarrollo durante la infancia fué normal, tanto en estatura como en peso, no mencionando enfermedades de relieve, salvo las propias de la niñez y aun éstas benignas. Pero a los doce años comienza a padecer unos brotes de epistaxis de bastante intensidad sin motivación causal, ya que lo mismo aparecía a raíz de un esfuerzo, congestiones, etc., que en completo reposo.

A los catorce años y medio sobrevino la menarquia, en la cual ya desde su iniciación comenzó a observar anormalidades del tipo de anticipaciones, de cinco a siete días. Más tarde profusas hemorragias en cada período, el cual duraba hasta diez días, sin grandes molestias, pero siempre dolorosas en menor grado. Esta intensificación de las hemorragias fué acentuándose a medida que el tiempo transcurría, hasta ser el intervalo entre cada dos períodos cada vez más breve y llegando a alarmar a la enferma. Después, comenzaron su aparición dos menstruaciones en el mismo mes, requiriendo entonces la asistencia médica. Las epistaxis las ha continuado aquejando, si bien con menos intensidad y frecuencia. A los veinticinco años contrajo matrimonio, y desde ese momento manifiesta acentuación de los trastornos y de las hemorragias en particular. A los dos años de casada, tuvo un niño que murió a los tres meses y medio de bronconeumonía. Tuvo un aborto, del cual tardó mucho en reponerse, debido precisamente a las grandes pérdidas sufridas. A partir de entonces las hemorragias se fueron incrementando entre fases menstruales cíclicas, hasta que llegó un momento (cinco años después) en que adquirieron tal carácter, que la enferma se decidió a visitarse con un especialista de ginecología y más tarde por un segundo en esta capital, manifestando la enferma que ambos coincidieron en que era "víctima de una enfermedad muy delicada" y que no le recomendaban ser intervenida quirúrgicamente. Esta enferma pertenece al Seguro de Enfermedad, siendo tributaria de mi zona, por lo que acudió a visitarse, por uno de sus episodios hemorrágicos, pero sin relatar toda la historia que antecede, por lo que prescribí una medicación adecuada al caso. Mas al reaparecer en mi consulta, con idéntico motivo y tan apenas mejoría, fué enviada al servicio de Ginecología de la Entidad, en el cual ya tenían antecedentes, como puede apreciarse por la copia que realizó de la ficha, y con ello abrevió de paso el relato de sus incidencias posteriores. Ficha número 480. Fecha 8-3-45, enviada por el Dr. Simavilla.

Menarquia, a los catorce años; dismenorrea y leucorrea; reglas 7-8/23 y después cada quince. Partos, uno normal; abortos, uno. Motivo de la visita: hay veces que tiene la regla cada quince días. Diagnóstico: metritis crónica, con útero grueso. Tumoración: legrado, Anejo izquierdo como un

huevo; anejo derecho, normal. Tratamiento: ampollas de Anemol: ferrocé, irrigaciones vaginales con Alumbre. Hepal. Transfusión. Hepaserol vena y Fercobre Hierro.

En 25-2-47, útero grande: anejo izquierdo, ¿quiste? El 7-4-49, se hospitaliza por gran hemorragia. En 25-11-49, vuelve a ingresar en la clínica: débil, sangre por el recto: ¿oma? Es enviada al Dr. López Madrazo el 28 del mismo mes, para su examen, que resulta negativo con relación a la sospecha de una neoplasia. Análisis de sangre: rojos, 2.260.000 y leucocitos, 3.200, con índice de sedimentación de 90.

El 13-2-47 se le cauteriza cuello uterino. El 4-4-49 se le practica una laparatomía con histerectomía subtotal y posteriormente le cauterizan el muñón operatorio, dándole de alta por curación.

Esta enferma acude a mi consulta, estableciendo contacto con ella en Otoño de 1948, visitándola después en diversas ocasiones, hasta que en una de ellas, comprobando su intensa palidez, demacración y mal estado general, la remito al servicio citado para su intervención (véase ficha). Independientemente de su proceso genital me manifiesta en una ocasión que desde hace unos meses, aqueja cierto dolorimiento en hipocondrio derecho, con irradiaciones a escápula y en relación con las comidas, de preferencia cuando éstas son de grasas o productos similares, con molestias de tipo de pesadez postprandial, eructos con olor desagradable y algo de dolor tardo. En la exploración presenta un punto cístico de dos cruces, con una zona de Head débilmente positiva hacia escápula, y un discreto aumento del reborde hepático con sensibilidad dolorosa, aquejando, además, estreñimiento.

Diagnostico una colecistitis, y le prescribo medicación adecuada, con la que la enferma mejora, al menos, durante una temporada.

Encargándome yo de la vigilancia y tratamiento de su estado general, a la par que el especialista controla su proceso genital, acude con cierta frecuencia la enferma a la consulta, recetándole extractos hepáticos, vitamina C en dosis fuertes, poderosos tónicos, etc.; aquí quiero hacer un inciso, a mi juicio importantísimo en relación con la evolución posterior del caso. Me refiero a la extremada rebeldía, o mejor pudiéramos calificarla de "acusada resistencia pasiva", por parte de la enferma a someterse rigurosamente a la medicación, especialmente por vía bucal, de cuyos fármacos apenas si ingería nada, y aun con los inyectables.

Esta conducta anómala, que a primera vista pudiera atribuirse a desconfianza, descontento u otro cualquier sentimiento similar hacia el médico o hacia el organismo del Seguro, no tenía la más mínima relación con esta falsa apariencia, siendo la verdadera causa o causas mucho más trascendentales en el ánimo de la enferma y datando su origen de muchos años fecha. La primera de estas causas radica en un estado anímico de la paciente en virtud de los prolongados sufrimientos a que se había visto sometida por espacio de muchos años, y especialmente intensificados a partir de la fecha de su matrimonio por razones fáciles de comprender.

El día diez del mes de diciembre se presenta en la consulta aquejando gran debilidad, cansancio al más mínimo esfuerzo, anorexia casi absoluta

y algo de disnea, con palpitaciones en salvas de bastante intensidad, pero además me muestra unas manchas equimóticas, de tamaño de monedas de dos pesetas, en derredor de los puntos de aplicación de los últimos inyectables, y con una palidez cérea como raras veces se tiene ocasión de comprobar. Explorada, se comprueba un cuadro agudo de anemia y "algo más", haciéndome concebir todo ello la sospecha de si estaríamos en presencia de una anemia aplástica, pues antecedentes concretos en este sentido no disponíamos, ya que por mi parte la había mandado realizar un recuento que arrojó cifras de tres millones y pico y una cantidad de leucocitos ligeramente por debajo de la normal. Análisis frecuentes y muy documentados tampoco era factible hacerlos por razones obvias. El otro análisis ya lo hemos citado en la copia de su ficha ginecológica. Pues bien, la enferma en estas condiciones y siendo casi inexplicable cómo pudo llegar hasta la consulta en ese estado de gran postración, se le ordena que inmediatamente regrese a su domicilio y se encame, volviendo a visitarla horas más tarde, y ante el cariz que su cuadro clínico iba tomando y considerando necesaria y urgente una transfusión, indico a la familia que por esta razón y por haber estado ya en la clínica de la Entidad anteriormente mencionada, era lo mejor trasladarla a dicha clínica para ser sometida a los delicados cuidados que su estado requería, y que en el domicilio iban a ser muy obstaculizados. A las pocas horas, la paciente era ingresada allí. El día 26, si mal no recuerdo, del mismo mes (año 49) me avisan para que vea a la enferma en su domicilio, porque por lo visto ante el cariz tan sombrío que el cuadro tomaba, creyeron conveniente que el óbito no se produjera en ella. Es el caso también que, por razones que no vamos a analizar, no se le practicó transfusión alguna ni inyectables, quizás por temor a las hemorragias cutáneas, y la medicación que se le administró fué por vía bucal. El estado de la enferma era desesperado, con una palidez de piel y mucosas extremadamente acusado, hasta el punto de no diferir en nada de una coloración cadavérica, un estado de postración absoluta, completa demacración y manifestaciones petequiales, equimosis y algunas sugilaciones repartidas por diferentes zonas de la superficie cutánea, pero predominando la hemorragia por encías y algo menos por fosas nasales; en cambio no había en este momento, ni lo hubo posteriormente, pérdidas de sangre por vía genital.

Ante esta dramática situación clínica, comencé por ordenar una investigación hematológica y como primera medida practicar una transfusión en cantidad, cosas ambas que se llevaron a efecto a las pocas horas.

Aquí es donde nos encontramos ante el hecho más destacable de toda la trayectoria clínica de la paciente, pese a que su historia no sea parca en interesantes incidencias médicas, como puede apreciarse. El análisis dió el siguiente resultado: Hematíes, 80.000. Plaquetas, 70.000. Tiempo de hemorragia, 17 minutos, y tiempo de coagulación, 3 minutos. Se debe hacer constar que dejaron de practicarse la determinación de algunos otros elementos, por la premura del tiempo y lo angustioso del momento. Se le transfundió una cantidad de sangre de 450 c. c. y se inundó materialmente su aparato vascular de productos coagulantes, reforzadores y antagonistas de la fragilidad capilar (Trombyl, Cebión, en cantidad de gramo y medio por vía endovenosa; vitamina K, hierro y ácido fólico; como asimismo extractos hepáticos de la máxima garantía de que podemos disponer, Iloban Merck, amén de tónicos vasculares y otras medicaciones complementarias).

Ante "esta enferma moribunda", literalmente hablando y pese a todo lo realizado, volvimos al día siguiente, con la casi convicción de que el caso no tenía solución y que la paciente habría dejado de existir, mas esta sospecha no se realizó y encontramos a la enferma bastante mejorada, dentro claro es de su extrema gravedad. Aquel mismo día se le practica la segunda transfusión, en cantidad de 350 c. c., y continúa la mejoría iniciada, estacionándose las hemorragias cutáneas, manchas que al decir de los familiares "se veían aparecer por momentos", amortiguándose las gingivorragias y cesando caso las epistaxis. En vista de ello se pospone la tercera introducción de sangre para las cuarenta y ocho horas, administrándole nuevamente 350 c. c. y practicándosele un nuevo análisis (día 30), que da este resultado: Leucocitos, 2.000. Hematíes, 700.000. Hemoglobina, 16 por 100. Valor globular, 1. Planquetas, 93.000. Tiempo de hemorragia, 2'8. Resistencia hemática: mínima, 3'5; máxima, 3. Fórmula leucocitaria neutrófilos, 50. Cayado, 4. Monos, 10, y Linfos, 36.

Celebrada una consulta con el Dr. J. C., se confirma y ratifica el diagnóstico de pannmieloptisis de acentuada gravedad. A las siguientes cuarenta y ocho horas se le practica la cuarta transfusión, como las anteriores, de 350 c. c., y excusado es decir que se insiste con energía en la medicación bucal e inyectable, añadiéndole ampollas de un preparado de pentanucleótidos. No debemos debemos dejar de consignar el dato interesante, a nuestro juicio, de que el primer momento se aprecia en la exploración una zona dolorosa en reborde hepático, bastante acentuada, con algo de defensa muscular y aumento de matidez hepática en dos traveses de dedo, aproximadamente.

El pulso continúa siendo intensamente taquicárdico, por encima de 130, antes de 160 y en un comienzo filiforme: la temperatura asciende a 3 ó 4 décimas por la mañana, y la vespertina se aproxima a los 38. El día 2 de enero de 1950, se le instaura tratamiento con penicilina, a razón de doscientas mil U. O. cada veinticuatro horas, para evitar molestias y posibles hematomas y hemorragias capilares, debido a su intensa labilidad vascular; se practica la solución de penicilina en procaína (procilina). La enferma "semiresucitada" en estos días, vuelve nuevamente a decaer, declinando todas sus funciones, incrementándose su hemorragias y apareciendo intensas náuseas con algunos vómitos de carácter bilioso, y persistiendo su sintomatología hepática antedicha, por lo que se suspende la alimentación (había comenzado a ingerir bastantes alimentos) y se la somete a medicación antiemética y la adecuada a su proceso flogístico de hígado.

El tercer análisis, realizado el día 4 de enero, arroja el siguiente resultado: Leucocitos, 3.000. Hematíes, 400.000. Hemoglobina, 12 por 100. Plaquetas, 86.000. Neutrófilos, 45. Cayado, 2. Linfocitos, 40. Monos, 13. Tiempo de hemorragia, 4'5.

A tono con esta situación se eleva la dosis diaria de penicilina a cua-

trocientas mil U. y se le transfunden nuevamente 350 c. c. el día 7 de enero. La temperatura sigue manteniéndose en 3 ó 4 décimas por la mañana, y ascendiendo a 38 y algo más la vespertina, salvo el día 6, que llega a 39, coincidiendo con la aparición de unas hemorroides externas, inflamadas y ligeramente sangrantes, que ceden bien a la medicación tópica y lavados astringentes suaves, descendiendo la fiebre a las cifras anteriores. Los síntomas nauseosos y vómitos, particularmente estos últimos, han desaparecido, permitiendo a la enferma alimentarse, aunque con las debidas precauciones, pero continúa acusando sensibilidad dolorosa en región colecística, si bien con menor defensa y con la percusión del reborde inferior del hígado a un través de dedo por debajo del reborde costal. Dos o tres días se mantiene relativamente estable, al cabo de los cuales. aparece fiebre de 39'2, por la tarde, y cerca de 38, en la toma de la mañana, y, coincidiendo con ello, vuelven a recrudecerse los síntomas hepáticos, con marcada sensibilidad dolorosa en región colecística, vómitos más intensos que otras veces, nuevo descenso del borde hepático que se muestra muy sensible, hasta el punto de que la más ligera presión sobre el mismo y aun casi el contacto en esta zona, produce un espasmo doloroso en la enferma y un claro rictus en rostro. (Urotropina en vena, colagogos, etc.)

Hay que hacer constar, por increíble que parezca, que la interfecta se sigue mostrando acusadamente reacia a medicinarse, rechazando en muchas ocasiones los fármacos por vía bucal, resistiéndose a las inyecciones e incluso una clara actitud negativa ante las transfusiones, teniéndose que ver obligados los familiares en su desesperada lucha por colaborar y salvar a la enferma, a recurrir a múltiples engaños y estratagemas que finalmente tampoco dan el resultado apetecido. El análisis practicado el día 10 de enero da el siguiente resultado: Leucocitos, 2.200; hematíes, 90.000; valor globular, 11; plaquetas, 76.000; neutrófilos, 34; eosinófilos, 1; cayado, 3; linfos, 58; monos, 4. Tiempo de hemorragia, 5. m. En orina: albúmina, no contiene; pigmentos: positivo, una cruz; sales y urobilina, negativas; sedimento-cristales de oxalato de cal, escasos leucocitos y células de vías bajas.

El día 11 se suspende la aplicación de la penicilina, en vista de la inutilidad de su acción y llevando ya alrededor de los dos millones. La temperatura, después de la transfusión del día 8, ascendió a 39'5, pero el 9 y el 10 se mantuvo prácticamente normal, ya que solamente han aparecido dos o tres décimas. En cambio las hemorragias se han intensificado en gran escala, extensas equimosis han hecho su aparición en diversas partes del tegumento, en especial en nalgas en derredor de las zonas de aplicación de los inyectables; se aprecia también una infiltración edematosa que abarca ambos párpados, y con una coloración rojo-violácea en forma de cerco; el pulso es ahora de nuevo casi imperceptible, y el estado de abatimiento y postración, absoluto. El día 13 de enero continúa el dolorimiento, la defensa y algún que otro vómito; la temperatura no pasa de 37 y décimas tanto por la mañana como por la tarde. No se ha podido hacer nueva transfusión por la negativa de la paciente y en parte también por la dificultad de donadores, después de tantas extracciones a los familiares. Al

siguiente día, el desfallecimiento es total y la pobre enferma más da la impresión de un cadáver que de ser viviente, con una generalización de las hemorragias, tanto o más que las descritas el primer día, destacando las gingivorragias con un rezumamiento constante que hace preciso el dedicarse una persona le seque continuamente con una torunda; han aparecido equimosis de sábana en ambas conjuntivas, profusas manchas petequiales, equimóticas, sigilaciones y vibices, ocupan las tres cuartas partes del tegumento: frecuentes estados de vértigo, sensación de mareo intensísimo y de obnubilación de la vista, agobian todavía más a la enferma, que, por otra parte, conserva bien sus facultades cognoscitivas y se da cuenta de que su fin es inminente, como en efecto así acaece, el día 14 de enero, hacia el mediodía.

CONSIDERACIONES CLINICAS SOBRE EL CASO

Ya es sabido que fué **Ehrlich,** en 1888, quien describió por primera vez la anemia aplástica como una forma especial de anemia. Este autor halló una anemia grave arregenerativa con intensa leucopenia de 2.000 y especial disminución de los neutrófilos con linfocitosis relativa y extremada tendencia a las hemorragias, deduciendo de esta observación la probable existencia de una destrucción total del tejido medular activo, lo cual confirmó la autopsia. Fué denominada también aleucia hemorrágica por **Werlhof** y panumieloptisis, por **Pappenheim.**

La mayoría de los enfermos refieren anamnesis relativamente breves, pues desde semanas o las menos de meses, sienten gran sensación de astenia e incapacidad para el trabajo, con todo el cortejo de laxitud, cefalea, pérdida de peso, estados nauseosos, etc., y solapadamente aparece la anemia intensa, con dos síntomas muy acusados, tales como las palpitaciones y la disnea de esfuerzo, junto a un estado de palidez muy acentuado. Todos estos pormenores clínicos los manifestaba nuestra enferma, si bien con un período de incubación —valga la frase— más prolongado de lo que se suele citar en los tratados. En otras ocasiones son los primeros síntomas llamativos una gingivorragia espontánea o con motivo de una extracción dentaria o pequeño trauma bucal; unas epistaxis recidivantes, unas hemorragias menstruales acusadas e irregulares o la aparición de manchas purpúricas sobre la piel o la formación de un hematoma sin causa aparente. De toda esta gama de indicios patológicos era claro ejemplo el caso de nuestra enferma. El índice de resistencia de los tejidos suele ser deficientísimo, pero es un dato que se presenta siempre cuando la enfermedad está muy avanzada, manifestándose predominantemente en la cavidad bucal, por la hinchazón de las encías, que al inflamarse recuerdan la gingivitis escorbútica, harto evidente en el presente caso. No hemos tenido ocasión de constatar úlceras y necrosis especialmente bucofaríngeas.

Alteraciones del cuadro hemático se caracterizan por la tríada: anemia normocroma arregenerativa y anhemolítica, leucopenia y trombopenia, y por su notable resistencia a todas las terapéuticas. La anemia, por lo regular, alcanza grados muy elevados, citándose los casos con un 10 por 100 de hemoglobina como no raros. Los hematíes y la hemoglobina disminuyen

es escala paralela, de forma que el valor globular permanece alrededor de 1; además, de acuerdo con la normocromía, las dimensiones medias de los eritrocitos se mantienen en los límites de la normalidad. Rara vez se encuentran poiquilocitos, y destaca es el cuadro la ausencia de signos regenerativos, y de acuerdo con este derrumbamiento del poder regenerativo están siempre disminuídos los valores reticulocitarios. En cuanto a la leucopenia, alcanza a veces valores bajísimos —de 2.000 y hasta de 1.000—, afectando por lo general a los granulocitos, ya que éstos son producto de la médula ósea; en cambio los linfocitos están con frecuencia relativamente aumentados. Lo que sí puede afirmarse es que son sumamente raros los casos con leucocitemia normal, y jamás se tiene ocasión de observar leucocitosis. Faltan casi siempre igualmente los eosinófilos y los basófilos. Por lo que respecta a la cantidad de trombocitos, la cifra es generalmente inferior a 100.000, y no rara vez se halla por debajo del límite que se considera crítico, o sea de 30.000. La velocidad de sedimentación es un factor constante en el cuadro hematológico, y en ningún caso grave deja de presentarse, con valores alrededor de los 100, en la primera hora, y teniendo por causa, esta V. S. G. acelerada, la alterada composición de las proteínas del plasma y en último término dependiente quizás de una proliferación reactiva de las células reticulares. Lo que no ha podido determinarse ha sido la sideremia, por sus dificultades técnicas y de otra índole que no vamos a comentar.

Como puede apreciarse, están completos todos los requisitos necesarios para poder catalogar el caso como típica anemia aplástica, en su faceta hematológica.

Es evidente que el detalle culminante que a todos dejó altamente sorprendidos fué la increíble cifra de hematíes, que hace pensar en la absoluta incompatibilidad de tal eritremia con la vida, más allá de unas horas, pues casos inferiores al medio millón sí que se han publicado y que, sin dejar por ello de ser hallazgos extraordinariamente raros, no constituyen, sin embargo, un hecho insólito como el que forman el objeto de la presente publicación. Comprendemos que la duda y la desconfianza van implícitas a lo que antecede, pues igual nos sucedió a nosotros, mas este extremo creemos, a nuestro juicio, que queda aclarado, sin que puedan oponérsele razones de peso que inclinan la balanza en favor de dicha duda, por los dos motivos siguientes: En cuanto me fué comunicado este desconcertante recuento hemático, me puse al habla con el análista que realizó la determinación (el Dr. P. R,, uno de los más acreditados y de solvencia científica de esta capital), el cual me comunicó que ya al extraer la sangre para su investigación, llamó poderosamente la atención el aspecto de extremada dilución de la misma hasta el punto "de que parecía agua", empleando su frase. Al practicar el recuento y encontrarse con tamaña cifra, repitió el contaje hasta cuatro veces después de vencer múltiples dificultades. En segundo lugar, la cifra de 90.000 hematíes fué hallada de nuevo en el análisis del día 10 de enero, tomadas todas las garantías con la experiencia anterior, y ratificada a su vez por otro reputado analista. No analizaremos el mecanismo fisiopatológico de este hecho porque ello se saldría fuera

de los límites de este trabajo, y, sobre todo, por reconocer nuestra insuficiencia para dogmatizar sobre tal cuestión, limitándonos a someterlo al juicio de los lectores. Por lo que respecta a la cifra de plaquetas, se ve que no ha sido necesario alcanzar las 30.000 para que se hayan presentado gravísimas alteraciones del sistema hemopoyético, como parecen indicar **Stahelin, Bergman** y otros, y que basta con aproximarse o descender de las 100.000 para alcanzar el límite crítico hemorragíparo.

Distribución y frecuencia. — La pannmieloptisis, lo mismo que las agranulocitosis, se observa que son afecciones ante todo de los países civilizados, y sin ningún género de dudas se han incrementado en los últimos años, en que es frecuente comprobar, si no síndromes de esta naturaleza y envergadura, sí cuadros más o menos insinuados y larvados de los mismos. También se afirma que la distribución entre los sexos es mayor en el masculino; nosotros, en nuestra modesta casuística, entre todos los síndromes hemorragíparos hemos constatado, sin lugar a dudas, una mayor preferencia, tendencia e intensidad en el sexo débil.

Duración de la enfermedad y pronóstico.—Se hace difícil enjuiciar la duración de la enfermedad, pues el comienzo de la misma, en general, pasa desapercibido, hasta que debuta bruscamente el cuadro clínico, por una diátesis hemorrágica o una necrosis de mucosas, bien por un cuadro séptico agudísimo de los que se interpretan como leucemias agudas. En la mayoría de los casos es posible hallar un prolongado período premonitorio, crónico y pobre en síntomas, y en consecuencia el juicio sobre la duración de la afección, depende de la precocidad con que se ponga de manifiesto. Se afirma que, si se identifica precozmente, se puede contar con una evolución de uno o dos años, aunque no pueda asegurarse en ningún momento que una rápida descompensación de la médula dé al traste con la vida del enfermo en un plazo brevísimo. Por lo demás, tan pronto el diagnóstico de la pannmieloptisis se halla firmemente establecido, el pronóstico es totalmente infausto. Es cierto que en la última actualidad médica se citan casos de curación de este dramático síndrome con la aplicación intensiva de penicilina, pero la realidad es que estas curaciones continúan siendo, hoy por hoy, una excepción que no puede generalizarse, y creemos es elocuente a este respecto el caso que presentamos. Por el contrario, la acción altamente beneficiosa de dicho fármaco la corroboramos al igual que otros muchos clínicos en los casos de agranulocitosis solamente.

ETIOLOGIA.—1.ª **Acciones tóxicas exógenas.**—Es ya proverbial el citar, y con razón, entre la gama de venenos que pueden desencadenar este síndrome, la benzol, el tricloetileno, y el tetracloruro de carbono (Gunther Ganslen, etc.), lo mismo que los experimentos en animales con el compuesto distilestiboestrol, sin que hasta la fecha hayan sido observadas acciones nocivas sobre seres humanos con este sucedáneo de la hormona folicular.

2.ª **Efectos alérgicos tóxicos (idiosincrásicos), motivados por medicamentos.**—Mientras que los venenos antes mencionados, cuando se les per-

mite actuar durante un espacio de tiempo suficiente y a concentración adecuada, al cabo de más o menos tiempo siempre acaban provocando el desfallecimiento de la hematopoyesis. Existe, en cambio, otro tipo de sustancias que sólo ante constituciones peculiares desencadenan el grave derrumbamiento de la médula ósea, cuando en múltiples circunstancias son incapaces de provocar acciones nefastas. Entre ellos, y para no citar más que los más destacados, el arsenobenzol y los compuestos de oro.

Ahora bien: a menudo es posible demostrar que en estos casos, antes de emplear el tóxico ya existía una insuficiencia latente de la médula ósea, producida con frecuencia por una infección crónica, destacándose de entre ellas el reumatismo, la lues y la tuberculosis.

3.ª **Acción de las radiaciones.**—Se sabe ya de tiempo que bastantes radiólogos fallecieron a consecuencia de enfermedades aplásticas de la médula ósea (anemia de los radiólogos), y se citan casos de pacientes que han sido víctimas de ella por radiaciones intensas o sostenidas, como en carciomatosis difusas, o caso de pannmieloptisis, en un enfermo que se radió con motivo de una fístula anal, y otros muchos.

4.ª **Importancia de la infección.**—Las relaciones entre las enfermedades de la médula ósea y las infecciones suelen ser complejas, pero desde luego es evidente que los productos infecciosos son capaces de afectar seriamente al tejido formador de la médula ósea. El tifus y otras enfermedades infecciosas constituyen un ejemplo manifiesto, pero también es cierto que una médula que se halle gravemente afectada en su funcionamiento dejará de oponer la adecuada resistencia a la diseminación de las infecciones, no desempeñando su cometido como cuando el aparato defensivo leucocitario trabaja normalmente. Otro ejemplo típico lo constituye la diseminación tuberculosa (tifobacilosis de Landouzy). En lo que respecta a la importancia primaria de la infección, el tóxico infeccioso se comporta, con la médula ósea, por igual acción que los tóxicos exógenos. Las noxas infecciosas pueden paralizar a la médula ósea por acción directa: tal es lo que ocurre en algunas tuberculosis, sífilis, tifus, kala-azar, malaria crónica y malaria grave. Pero al lado de las pannmieloptisis producidas por efectos tóxicos simples, se conocen mielopatías infecciosas que se engendran sobre la base de procesos alérgicos, y de ello es una muestra típica la pannmielopatía que aparece en los procesos reumáticos de índole infecciosa. **Rohr** admite la existencia de pannmielopatías en las infecciones focales y cree que en la médula ósea de estos enfermos existe una inflamación crónica inespecífica que titula "mielitis crónica". A los trastornos mielopáticos reversibles, causados pro infecciones y que consiguen curar una vez vencidas éstas, los denomina **Büchmann** "crisis aplásticas".

5.ª **La pannmielopatía como enfermedad por carencia.**—Aquellos casos en que se descubre una médula repleta de células pero en una fase de maduración detenida, hace pensar que al igual que en la anemia de Biermer, faltaría aquí tal vez un factor de maduración, y a tal efecto poseen singular importancia los casos indudables de aplasias en los que realmente existió una "verdadera pannmielopatía por carencia". Las formas de anemia aplás-

tica que **Weil** y colaboradores observaron en sujetos con estenosis intestinales, deberían ser incluídas en el grupo de anemias por carencia de vitamina B-2.

Otras posibilidades etiológicas se han aducido, tales como la acción bastante hipotética de las llamadas **leucotoxinas;** la acción nociva de los **virus,** que en la actualidad han pasado a primer plano como posible factor en la constelación etiopatogénica de muchos cuadros de la patología, sus relaciones con procesos leucémicos puros, la posibilidad de reacciones secundarias provocadas por la acción invasora de la médula ósea por **tumoraciones,** etc.; pero de todo ello no vamos a ocuparnos, para no hacernos prolijos en demasía, y nos limitaremos a pasar somera revista al postrer capítulo, el que se refiere al factor heredoconstitucional.

Como en muchos casos de pannmieloptisis no nos es posible averiguar su verdadera causa y en otros debemos admitir la intervención de tóxicos, en general, de efectos relativamente pequeños para la mayoría de los seres, y sólo nocivos para escaso número de personas a los que pueden causar tan grave perturbación en su médula ósea, hay que atribuir y admitir la génesis de la enfermedad en ellos, a factores endógenos constitucionales. En esto abundan la mayoría de los autores, afirmando la presencia de un momento constitucional que califican de "debilidad de la médula ósea condicionada ingénitamente", pero sin aportar por otra parte pruebas concluyentes de la misma. Es también evidente la presencia de anemias constitucionales, pertenecientes al grupo de las anemias hipoplásticas.

Podemos sentar por último el siguiente postulado: una noxa infecciosa, tóxica u hormonal de pequeña cuantía de por sí pero que se sobreañada, puede determinar la evolución aguda de este cuadro, al principio latente. Cuanto más se investiga la anamnesis de estos casos, con mayor frecuencia se descubren los períodos iniciales de las pannmielopatías, y al proseguir su evolución se adquiere el convenciminto de que el desfallecimiento agudo es solamente una fase del estado crónico (la última) de una enfermedad ya de antiguo existente.

Es evidente que nuestra enferma no ingirió ningún tóxico de los mencionados ni que jamás tuvo contacto con ellos, como suele suceder con trabajadores que desempeñan su cometido en fábricas o instalaciones donde se manejan esta clase de compuestos, bien como materia prima, ya como integrantes en mayor o menor proporción de los productos habitualmente empleados en estos centros de trabajo mencionados. Por lo tanto, rotundamente descartado este factor, repetimos:

La paciente objeto de esta comunicación no ha sido nunca tratada de afecciones de tipo luético, tuberculoso o reumático, ni de otras infecciones de las antes citadas, y por tanto los fármacos mencionados en el aparato segundo tampoco pueden integrar un factor etiopatogénico.

Igualmente pudiéramos decir de las radiaciones, ya que por motivo alguno esta enferma ha estado en contacto con aparato de Rayos X.

Nosotros incluímos a esta paciente, con absoluta convicción, en el apartado de la herdoconstitución, y ello por las razones que se han hecho bien evidentes en el transcurso de esta narración, tales como la serie de epi-

sodios sospechosamente hemorragíparos del padre, y ciertamente tales en abuelos maternos especialmente en la del sexo femenino, por una parte, y por otra, toda su trayectoria hemorrágica desde la infancia, ¿no pregona suficientemente que en su plasma germinal alberga un "gene negro", según la terminología de los especialistas en estas materias, que muy temprano o relativamente temprano comenzó a desarrollar su acción perniciosa, provocando esos típicos disfuncionalismos hematopoyéticos, que ya no han abandonado a la enferma hasta su desdichado desenlace?

Ahora bien, pecaríamos de simplistas si nos conformáramos con encasillar el caso en el capítulo mencionado, ya que surge inmediatamente a nuestra consideración otro factor, cual es el de la infección. No cabe duda tampoco a nuestro modesto juicio, que esta enferma ha sido víctima de procesos crónicos con exacerbaciones agudas en fases, primero de tipo genital como en la ficha se constata, y en los comentarios verbales como ampliación de la misma nos ha confirmado el ginecólogo y después su afección flogística de vesícula biliar indudable para nosotros desde algún tiempo atrás y confirmado también por el compañero consultor en última instancia el día que ésta se celebró.

Por último y como remate patológico de la trayectoria de esta enferma, no hay que echar en olvido el factor anímico tan actualizado hoy día por la patología psicosomática, ya que esta enferma ha dado indubitables muestras con su pasividad y sentido negativo de la vida "de su desgana existencial", que databa de mucho tiempo atrás, obstaculizando con ello toda labor positiva e imposibilitándola más tarde, aunque de todas maneras nos inclinamos a pensar que se hubiera llegado a igual desenlace funesto, pese a no haber existido esta última faceta de conducta.

Por lo tanto y sintetizando la cuestión: sobre una base claramente constitucional de tendencia hemorragípara (debilidad ingénita de su médula ósea, como antes hemos dicho), y expoliada su insuficiencia medular, por las infecciones sufridas a lo largo de determinadas etapas de su vida y sobreañadiéndose a todo ello su voluntaria inhibición psicógena ha sido la resultante el desencadenamiento de un gravísimo síndrome aplástico medular, que ha dado al traste con la vida de la enferma en el presente caso.

Como advertencia final, queremos hacer constar que no nos ha pasado desapercibida en ningún momento la importancia que hoy día se concede a la práctica de un mielograma y que gustosos hubiéramos aportado si circunstancias ajenas a nuestra voluntad no nos lo hubieran impedido, y otro tanto podemos decir de la realización de la necropsia, aunque tenemos el convencimiento de que ésta no hubiera hecho sino confirmar cuanto aquí se ha expuesto, que creemos suficientemente demostrativo hasta para los más exigentes. Por otra parte creemos haber reunido suficiente cantidad de datos no tratándose de una enferma de la clientela privada, en que las facilidades para el trabajo son mayores.

INFORMACION GENERAL

Hemos recibido la 8.ª edición de "Tarifas de publicidad de la Prensa Médico Farmacéutica", correspondiente al ejercicio 1952-53 que, como en años anteriores, ha editado Publicidad Médica Garsi, con especial esmero y gusto.

Este folleto recoge en sus páginas los datos de mayor interés y necesidad para los laboratorios españoles, de especialidades químico-farmacéuticas, en cuantos anuncios se refiere. Continúa Publicidad Médica Garsi relacionando las revistas profesionales en tres índices: uno por orden alfabético, otro por provincias y el tercero por especialidades, para facilitar aun más el modo de hallar el dato deseado. Por su gran necesidad, repite la tabla de la Ley del Timbre sobre anuncios.

En distintos párrafos de su obrita, Publicidad Médica Garsi pone de manifiesto el valor que los anuncios tienen como apoyo económico a las revistas, lo que permite a éstas mantener su alto nivel científico, y poder hacer llegar al conocimiento de los médicos las novedades y experiencias científicas más recientes, acompañadas de una crítica objetiva e imparcial. Los laboratorios que anuncian en las revistas médicas están reconocidos por la mayoría de los profesionales como parte integrante de las mismas y siempre como el puntal económico que las mantiene.

Valoración de las indicaciones de la resección parcial o total del pulmón en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar

Por el Dr. JOSE ANDRES ASENSIO

Director del Dispensario y Sanatorio de Agramonte de la Caja de Ahorros de Zaragoza

Comunicación presentada a la Real Academia de Medicina de Zaragoza, el 13 de diciembre de 1951.

No es preciso que nosotros, entusiastas acérrimos de todos los problemas que crea la tuberculosis pulmonar (a ellos hemos consagrado toda nuestra vida profesional), pretendamos justificar la elección de este tema que vamos a someter a vuestra consideración y que si se nos autoriza, pensamos llevar durante todo el curso a términos exhaustivos, comenzando hoy por tratar exclusivamente de las indicaciones, para seguir en días sucesivos por la anatomía y patología segmentaria, por las técnicas y resultados, por las complicaciones de las reacciones pulmonares, etc.

El tema de la exéresis pulmonar se justifica por sí solo, por ser de palpitante actualidad; bástenos saber que en los dos últimos Congresos de Cirugía celebrados recientemente, uno internacional, el XIV de la Sociedad internacional de Cirugía, de septiembre en París, y el II Nacional de Cirugía a fines de octubre en Madrid, a los que tuvimos el honor de asistir, las ponencias oficiales de mayor trascendencia fueron las relacionadas con el tema que traemos a la Academia. Y se han actualizado estas cuestiones porque precisamente en estos cuatro últimos años se han asestado rudos golpes al mito que hasta época reciente existía en el ámbito médico. Uno de ellos, como decía magistralmente esta pasada semana el profesor De la Fuente Chaos en una de sus conferencias, es el de hacer desaparecer para siempre de la cirugía el concepto de órganos antiquirúrgicos a todos los que encontraban en la cavidad torácica, y el otro, el de la intangibilidad de la agresión directa de los tejidos que asentaban en un órgano tuberculizado.

Cierto que para que estos mitos desaparecieren y las exéresis pulmonares se hayan hecho una realidad clínica, ha sido necesaria la conjunción de una serie de factores que, aunque sea someramente, queremos analizar.

El alumbramiento a la luz de la cirugía cotidiana de las resecciones en la tuberculosis pulmonar no pudo hacerse de una manera más dolorosa

y trágica, como no creemos haya acontecido en ningún otro tipo de cirugía, pues **Blok,** en 1881, practicó la primera resección pulmonar por tuberculosis, que fué seguida, no sólo de la muerte de la enferma, sino también de la del propio cirujano, que se suicidó ante el fracaso de su intervención; a esta iniciación tan desastrosa siguió una gran época de abstención quirúrgica con algunos intentos aislados fracasados.

Después de estos fracasos aislados se vuelve, en los años 35 al 40, a intentar de una manera seriada las resecciones pulmonares, con una mortalidad que oscila del 30 al 60 por 100, y aun de los escasos supervivientes son pocos los que escapan de las terribles complicaciones de la fístula bronquial, las siembras contralaterales, las supuraciones de la cavidad residual, etc.

Fué precisamente en 1940 cuando la comunicación de **Brian Blades** y **Kent,** presentada en Claveland en la reunión de la Sociedad de Cirugía de Tórax con su técnica de la ligadura aislada de los elementos del pedículo en las lobectomías, se inicia la mejoría extraordinaria, que después se ha de aumentar en el pronóstico y resultados de las exéresis pulmonares, siendo por consiguiente en estos diez últimos años en los que se ha publicado el mayor número de comunicaciones y de estadísticas con resultados satisfactorios, y más concretamente en estos últimos cinco años, marchando a la cabeza los norteamericanos; así **Overhol** con una estadística que va desde 1934 a abril del 46, de 200 resecciones por tuberculosis pulmonar; **Swet** y **Lebrigand,** sólo de lobectomías superiores, realizadas en el Massachusetts General Hospital de Boston (U. S. A.) desde el año 1943 al 46, nos dan una estadística de 63 casos, de los que corresponde un 33'3 por 100 a indicación por lesión tuberculosa; **Sarot** publica la estadística del "Sea View Hospital" con 126 casos de exéresis por tuberculosis pulmonar, realizados desde 1946 al 48.

En París, **Robert** y **Olivier Monod,** en octubre de 1951, publican una estadística sólo de resecciones segmentarias, con 50 casos, de los que 23 son por tuberculosis, y **Maurer** y **Mateey** con sus colaboradores, los cirujanos del Centro de Cirugía Torácica del Hospital Tenon, exponen en una interesantísima monografía de **M. Tobe** 165 casos de exéresis por tuberculosis pulmonar operados desde el 21 de marzo de 1946 al 1 de enero del 51, y en Lyon, la escuela de **Santy** y **Berad** dan cuenta en una comunicación de 156 exéresis por tuberculosis. En España, en sus ponencias al último Congreso, muestran copiosas estadísticas de resecciones pulmonares, y en tuberculosis realizadas con éxito, **Duarte** presenta como ejemplos 4 casos, y **Caralps** 27.

La justificación de las exéresis en la tuberculosis pulmonar se hace por sí sola al ver los miles de casos (actualmente se puede hablar así) tratados con éxito desde hace ya algunos años con una escasa mortalidad operatoria y pequeña morbilidad postoperatoria, pudiendo añadir a este hecho incontrovertible, aun cuando no sea más que con un fin especulativo, pero del que podemos sacar consecuencias, varias hipótesis del trabajo que nos servirá para operar con una idea preconcebida que nos alejará de todo empirismo.

Sin olvidar que la tuberculosis pulmonar es una enfermedad general con un determinismo local, la realidad clínica es que existe en casi todos los tuberculosos una fase, una época en el curso de su enfermedad en que este determinismo local lo es todo, o casi todo, en el cuadro de su proceso y que, curada esta lesión localizada, el tuberculoso puede considerarse, y de hecho lo consideramos, como clínicamente curado. Es la fase o el momento en el que, como dice **Duarte,** el enfermo se ha convertido simplemente en un portador de cavernas y a la curación de éstas es a lo que dirigimos nuestras actividades, que hasta en época reciente quedaban reducidas a colapsarlas médica o quirúrgicamente, bien movilizando la pared costal (toracoplastia) o introduciéndonos entre ésta y la cara externa del pulmón (neumotórax extrapleural) o produciendo parálisis musculares y únicamente como procedimientos directos sobre las lesiones, los drenajes y las cavernostomías, pero siempre dejando la lesión **in situ** y conseguir su curación por cicatrización.

La principal ventaja y lo más sugestivo de las exéresis, al menos en teoría, es que, al contrario de la colapsoterapia, aquí se suprime el foco infectante e intoxicante por irradicación, por ablación del mismo, evitando las recaídas y recidivas, consiguiendo así una curación más rápida, atestiguada por la negativación instantánea de los esputos, la caída térmica, la desintoxicación del organismo y el mejoramiento de los **test** biológicos.

De este hecho se sacan varias sugerencias que hemos de plantearnos: ¿Sabemos con certeza cuándo una lesión es totalmente irreversible y por consiguiente tributaria de exéresis?

Tendremos, a su vez, que valorar, desde un punto de vista funcional, si la conservación de la zona enferma no es más perjudicial en ciertos casos que su extirpación por el cortocirtuito que puede producir en la hematosis al no absorber el oxígeno por el nulo valor funcional de esta zona enferma, sobrecargando así la circulación general.

Uno de los factores que más han contribuído a la difusión de las exéresis ha sido los errores de diagnóstico, puesto que son muchos los casos de bronquiectasias tuberculosas no diagnosticadas como tales, que han curado merced a lobectomías y resecciones segmentarias que demostraron anatomopatológicamente, después de la exéresis, su etiología y comprobaron la tolerancia de la intervención en los tuberculosos. Asimismo se citan en la literatura casos de tuberculomas no diagnosticados e interpretados como cánceres pulmonares y en los que la resección logró la curación de la lesión tuberculosa.

La conjunción de muchos factores ha hecho posibles las exéresis pulmonares, destacando entre ellos el mejor conocimiento de los elementos anatómicos del hilio, no sólo del pulmón, sino del lóbulo y del segmento, que han permitido la ligadura aislada de cada uno de estos elementos a la altura debida, desterrando la ligadura en masa por medio del torniquete que marcó una era en las resecciones, por las terribles complicaciones a que daba lugar: fístulas bronquiales, empiemas, siembras contralaterales, etcétera, que, si bien no han desaparecido totalmente, han llegado a reducirse a límites mínimos, aunque sigue siendo el punto negro en la técnica de las

resecciones pulmonares. Otro factor de importancia en la resecciones es el perfeccionamiento de la técnica de anestesia con el bloqueo del bronquio deseado, impidiendo las siembras aspirativas, controlando y dirigiendo la respiración del operado, según las exigencias del momento, consiguiendo la anestesia prácticamente por un tiempo indefinido que permite al cirujano operar sin ir contra el reloj, así como la recuperación del enfermo con los especiales cuidados en el preopera y postoperatorio.

Factores también coadyuvantes han sido las técnicas broncoscópicas y broncográficas que nos han permitido, junto con las radiológicas, tomográficas, el mejor conocimiento y localización de las lesiones, contribuyendo a su mejor tratamiento.

Intencionadamente hemos dejado para final el factor más decisivo en la contribución a las posibilidades de exéresis y que como el de las ligaduras aisladas de los elementos del pedículo, marcan un jalón en la historia de la resección del pulmón; nos referimos naturalmente al uso de los antibióticos, de tal forma que podremos muy bien dividir los resultados de la exéresis: 1.°, en la era del torniquete; 2.°, resultados en la era de la ligadura aislada de los elementos pediculares; 3.°, resultados antes del empleo de los antibióticos, y 4.°, resultados en la era de los antibióticos, ante el enorme descenso de la mortalidad y morbilidad que originó después de cada una de estas etapas. Pero esta última hermosa realidad estamos a punto de hacerla desaparecer si seguimos en el uso de los antibióticos con tan lamentable prodigalidad, usándolos sin que exista una indicación formal. Concretándonos al empleo de la estreptomicina, que es, al menos para el antibiótico, en el que se ha demostrado una mayor facilidad para que por su aplicación se creen en el germen unas condiciones de resistencia que hacen que su empleo sea totalmente ineficaz, es preciso que llamemos por todos los medios a nuestro alcance la atención del enorme perjuicio que su uso inadecuado puede producir.

Debemos advertir a la clase médica que todas las intervenciones en las tuberculosis pulmonares y con mayor motivo en las exéresis, deben de ir precedidas de un estudio de la sensibilidad del enfermo, frente a la estreptomicina y que un estreptomicino-resistente puede, por este solo hecho, no ser apto para una intervención, la mayor parte de las veces salvadora, por no tener hoy por hoy ningún otro procedimiento para su protección en el postoperatorio y si ésta la hemos inutilizado por un tratamiento previo intempestivo, le hemos ocasionado un gran mal, pues la estreptomicina por sí sola no nos lo va a curar y en cambio nos va a impedir el uso de procedimientos que podrían curarlo.

Nosotros nos permitimos aconsejar que se use exclusivamente la estreptomicina en el tratamiento de los brotes agudos y por un espacio de tiempo muy limitado, y siempre después de haber fracasado los tratamientos clásicos y los quimioterápicos; si no, nos exponemos a crear una estreptomicino-resistencia que nos impediría el uso tan maravilloso antibiótico en el momento de mayor necesidad.

Antes de entrar en el estudio de las indicaciones, es necesario que nos planteemos esta primera cuestión: ¿Se puede hacer de la exéresis pulmonar una operación de elección, o por el contrario es necesario considerarla únicamente como una intervención de recurso o de necesidad?

Hoy día las exéresis pulmonares podemos asegurar categóricamente que han adquirido carta de naturaleza en el arsenal quirúrgico, de tal forma que podemos contestarnos afirmativamente a las dos preguntas planteadas. Las resecciones pueden hacerse por indicación de recurso y por indicación de elección frente a otros procederes quirúrgicos.

Las intervenciones en el tratamiento por exéresis de la tuberculosis pulmonar son fundamentalmente seis: la lobectomía, que es una operación electiva y que para **Churchill,** desde un punto de vista funcional, es más conservadora que una toracoplastia de siete costillas, o que una frenicectomía; incluso parangonándolo con el neumotórax artificial la prefiere por la frecuente alternativa que presenta el mantenimiento indefinido o la recaída en el momento de su abandono y por las alteraciones pleurales que ocasiona, que no siempre dejan de tener importancia.

Este mismo criterio tiene **Overholt** y colaboradores, que han sustituído muchas intervenciones de colapso quirúrgico por las de exéresis, si bien hemos de pensar que los indiscutibles éxitos que obtienen quizá sea un poco pronto para juzgarlos desde un punto de vista estadístico.

Otro tipo de exéresis es la neumonectomía, que naturalmente no es selectiva sino intervención de salvamento no practicable más que cuando la lobectomía no es técnicamente posible, o las lesiones son más extensas; y que no es posible considerar más que ante la imposibilidad de no poder hacer, para curar el enfermo, ninguna otra cosa.

Un tipo de exéresis fundamentalmente más económico y en el que es preciso confiar mucho en futuro próximo, lo constituyen las resecciones segmentarias, intervención en la que los riesgos son reducidos no amputando más que la zona pulmonar, asiento de la lesión. De cuidados postoperatorios, aunque minuciosos, muy simples; la reexpansión del pulmón es rápida generalmente, sin derrame ni complicaciones y con un déficit funcional mínimo, hechos que no se dan tan fácilmente en las dos intervenciones anteriores.

Exéresis más limitada en extensión y en indicaciones son las amputaciones del vértice pulmonar, que se hace siempre tras toracoplastia y que consiste en despegar el vértice hasta el nivel de la segunda costilla y amputar penetrando en pleno parénquima pulmonar con bisturí eléctrico, y las resecciones parciales, que han sido realizados dos casos por **Inversen** y **Moeller.**

Y por último, como intervención de exéresis de máxima envergadura, están la pleuroneumonectomía y la costopleuroneumonectomía.

Analicemos ahora las indicaciones **obligadas o de recurso,** cuyo mayor número está integrado por los fracasos de la colapsoterapia, tanto quirúrgica como médica.

Exéresis por fracasos de la toracoplastia.—Consiste este fracaso en la persistencia radiológica o tomográfica de la cavidad, siquiera sea reducida a una simple hendidura y en la persistencia o no de baciloscopia intermitente o continuamente positiva, o bien en las recaídas, después de una tora-

coplastia eficaz, concepto este en muchas ocasiones difícil de poder diferenciar.

El fracaso de la toracoplastia en algunas ocasiones es achacable a imperfecciones técnicas por insuficiencia de las resecciones en altura o en longitud, existiendo ocasiones en las que una cavidad cura por simple resección a nivel del vértice de las apófisis transversas, mientras que otras necesitan de la desarticulación de la costilla e incluso de la resección de las apófisis transversas. Unas necesitan de dos a tres tiempos posteriores mientras que otras con uno sólo es suficiente; unas necesitan del complemento de una apicolisis tal como la caverna pequeña central y alta, siendo ésta peligrosa e ineficaz en las superficiales, voluminosas bajas y con mucha secreción.

No obstante, con una técnica irreprochable, con una indicación ideal y con unos resultados inmediatos que dejen al cirujano satisfecho del colapso operatorio obtenido, todos los que hemos hecho este tipo de cirugía desde hace años y tenemos por consiguiente alguna experiencia, hemos tenido que lamentar fracasos que para los más optimistas, **Santi** y **Berard** entre los franceses, y **Duarte** entre los españoles, calculan en un 20 por 100, y es que, indudablemente, a pesar de tener en cuenta el mayor número de factores biológicos y mecánicos que pretendemos influir por nuestra intervención, se nos escapan otros: la poca o nula retractibilidad del parénquima pulmonar enfermo, el volumen de la caverna, el espesor de la pleura, el mal momento alérgico del enfermo, el estado lesional del bronquio de drenaje, del segmento, o del lobar y tantos otros que no podemos aquilatar, hacen que fracasemos en un determinado número de casos y que han motivado la investigación y el hallazgo afortunado de otros procedimientos para tratar a estos enfermos, condenados antes de ahora a una inactividad absoluta y al exitus a no largo plazo por diseminación o bilateralización.

Entre estos procedimientos se destacan, con gran ventaja sobre los demás, las resecciones pulmonares, bien la segmentectomía o la lobectomía en los casos posibles, o bien la neumonectomía en los demás, pues los otros procederes, toracoplastias iterativas de corrección, drenajes cavitarios y cavernostomías, no pueden aplicarse a todos los casos y los tres tienen extensas contradicciones y riesgos, no pudiendo emplearse ninguno de ellos si las lesiones son extensas caseosas o con lesión bronquial.

Tenemos, pues, una primera indicación de exéresis, aceptada por todos, constituída por los fracasos de la toracoplastia, contando además en estos casos con factores que abonan en beneficio de la exéresis; uno de ellos es el buen estado inmunobiológico del enfermo, presupuesto al indicar la toraco; otro, las buenas condiciones mecánicas y circulatorias que ya se han puesto en gran parte a prueba, y en tercer lugar, la suplencia funcional del pulmón sano que no va a tener que aumentar en gran escala, sobre todo si se trata sólo de una lobectomía, porque prácticamente este lóbulo estaba afuncional bajo la toracoplastia.

Fracasos de la colapsoterapia gaseosa.—Existe un gran número de neumotórax en los que la presencia de bridas que van de la pared o del mediastino al lugar de máxima lesión, dificulta o impide el colapso de la misma. Esto nos plantea el problema de su sección, si ésta es posible, y continuación del neumo que se ha vuelto eficaz, o el de su abandono si el neumo no se ha transformado en eficaz, y subsiguiente tratamiento quirúrgico, neumotórax extrapleural, plastia o resección. Cada caso particular nos plantea su problema, pero no nos referimos a estos neumotórax fracasados para sentar la indicación de exéresis, sino a aquellos en los que el neumo ha sido desde su origen, o se le ha hecho por sección de bridas perfectamente colapsante, y sin embargo se muestra totalmente ineficaz por persistir la caverna y la baciloscopia positiva. Estos neumos vemos, después de su prosecución durante un tiempo prudencial, unos seis meses, que nos plantean el problema de su tratamiento quirúrgico. Analicemos someramente en qué condiciones se nos puede dar esta desagradable circunstancia:

1.° Puede suceder que el neumo resulte ineficaz porque, a pesar del colapso, las lesiones no pierden su carácter evolutivo, sino que persiste éste y aun se aumenta, sin que nosotros podamos persistir con el neumo por el peligro que esto entraña; sin embargo, estamos autorizados a simultanear este neumo durante algún tiempo con la administración de antibióticos, y si esto fracasa, es preciso cambiar de técnica, abandonando el neumo con la inseguridad de si el pulmón iría total o parcialmente a la pared y si perjudicaríamos más que beneficiaríamos la evolución de las lesiones con nuestro abandono; no obstante, una vez abandonado éste, no nos cabe posibilidad de instaurar un colapso quirúrgico porque la toracoplastia estará contraindicada en razón de la evoluctividad de las lesiones y el extrapleural en relación con la importancia y extensión de las mismas, no teniendo más recurso que el de la exéresis, aun con lo aventurado que en estas condiciones es el pronóstico de las mismas.

2.° **Neumotórax ineficaz por caverna inerte.**—Son cavernas que persisten en su forma y tamaño a pesar del neumo completo, generalmente localizadas en la parte central del lóbulo superior y en las que previamente hemos intentado hacer desaparecer su inercia, modificando el ritmo y cantidad en las insuflaciones administrando atropina, broncoaspiraciones, etcétera, fracasando con todo.

Entonces, previo abandono del neumo, se puede intentar una plastia según la localización de la caverna, pero si asienta en una porción pulmonar que presumimos poco accesible para la eficacia de la misma, es preferible sentar desde el principio la indicación de exéresis, que en este caso será seguramente suficiente una segmentectomía o todo lo más una lobectomía.

3.° **Cavernas insufladas.**—Son estas cavernas que las vemos aumentar de tamaño de una manera alarmante a cada insuflación, dándonos la impresión de que van a estallar en cualquier momento y cuya patogenia, unas veces, como dice **Carapls,** es por deslizamiento de la membrana piógena en el orificio de entrada del bronquio de drenaje que puede hacer de mecanismo valvular permitiendo un mayor aporte de aire en la aspiración dentro de la caverna que salida en la espiración creando un régimen de hipertensión

intracavitaria que distiende sus paredes o bien que este mecanismo valvular se crece por alteraciones patológicas del bronquio de drenaje, que parece ser lo más frecuente; el hecho es que, si fracasa el tratamiento médico de las alteraciones bronquiales (aerosoles, broncoaspiración, etc.), constituyen también indicación de resección, pues las lesiones bronquiales no pueden beneficiarse de ninguna manera por ninguna clase de colapsoterapia.

Una vez valoradas las indicaciones que podíamos considerar como de recurso ante el fracaso de la colapsoterapia, vamos a ocuparnos de las indicaciones que se sientan por sí mismas, bien porque podamos prever el mal resultado que nos habrían de dar otros procedimientos quirúrgicos, o porque de primera intención creemos que la exéresis es el único tratamiento a seguir.

En este grupo incluiremos:

Primero.—Lesiones de predominio pulmonar.

Segundo.—Lesiones de predominio bronquial.

Lesiones de predominio pulmonar.—Tenemos en primer término el llamado "pulmón destruído", concepto este un poco vago, que abarca, desde un punto de vista anatomopatológico, las más diversas lesiones, que van desde el fibrotórax descrito por **Vicenti** al pulmón opaco en curso de neumotórax, en el que a través del pulmón colapsado se aprecia la existencia de dos o tres cavidades de gran tamaño, pasando por el pulmón multiexcavado, pero que todas tienen en común el hecho de estar el pulmón anatómica y funcionalmente destruído por extensas lesiones, que comprenden gran parte de la totalidad del pulmón, formadas por nódulos tuberculosos en diferentes estadios, de volumen y número variables, con zonas caseosas extensas ampliamente excavadas, alternando con otras de esclerosis y atelectasías irreversibles y con alteraciones bronquiales que van de la estenosis completa a la persistencia de un calibre normal.

Ciertamente que este tipo de condensación total crónica tuberculosa que da el fibrotórax, en raras ocasiones, no se acompaña de cavernas ni de baciloscopia positiva, pudiendo el individuo desarrollar alguna actividad conservando un buen estado general; naturalmente que estos casos excepcionales no necesitan de una terapéutica activa, sino de una estrecha vigilancia, siendo excepcional el que las atelectasías sucesivas y las esclerosis consecutivas lleguen a curar las lesiones ulceradas que les precedieron; lo corriente es que la presencia de zonas caseosas ulceradas y las lesiones bronquiales existentes, aunque se toleren bien durante algún tiempo, den lugar a siembras contralaterales que ocasionen la muerte del enfermo, ocurriendo lo que dice de estos enfermos **Stepahani**: "Los portadores de fibrotórax mueren por el lado sano".

La gravedad de estas lesiones está, pues, admitida por todo el mundo y reclaman un tratamiento quirúrgico activo que no puede ser más que la toracoplastia o la resección.

La toracoplastia rara vez está indicada, porque lo que ésta pretende es la detención de las lesiones, permitiendo su retracción y cicatrización, y en el fibrotórax en el que la tendencia retráctil de las lesiones es enorme, ésta fracasó; por otra parte, toda colapsoterapia para ser eficaz necesita que junto a lesiones retráctiles, existan zonas de parénquima sano que permitan que la retracción sea suficiente, y como en el pulmón opaco del fibrotórax todo el pulmón es retráctil y las zonas sanas son mínimas, no pueden realizarse estas condiciones, de aquí todo tipo de colapso está condenado al fracaso.

A mayor abundamiento, las lesiones bronquiales de carácter estenótico que casi siempre existen y el tamaño casi siempre grande de las lesiones, contraindican las toracoplastias y que de poder hacerse tendrán que ser extraordinariamente extensas y mutilantes.

Nos queda, pues, como único recurso las exéresis para tratar estas condensaciones totales crónicas del pulmón tuberculoso y que, aun a pesar de ser la más grave de las neumonectomías por tuberculosis, es la más legítima de las indicaciones por la gravedad del proceso y porque no modifica el equilibrio respiratorio del enfermo que ya lo tenía equilibrado con su pulmón afuncional y definitivamente inútil.

Otra lesión de predominio pulmonar la constituye el **tuberculoma,** cuya patogenia es la común a todos los focos redondeados de la tuberculosis postprimaria y que anatomopatológicamente está constituído por una masa caseosa redondeada, encapsulada por una capa fibrosa aislada en pleno parénquima pulmonar sano y sin relación, al menos por algún tiempo, con ningún bronquio.

Esta entidad plantea un problema previo de diagnóstico en ocasiones de difícil solución, pues, por la ausencia de datos clínicos, casi siempre nos atenemos al hallazgo radiológico, hacen que sea tan difícil que únicamente el análisis anatomopatológico después de la exéresis, es el que nos lo aclara; de todas formas es preciso diferenciar el tuberculoma con toda suerte de infiltrados redondos, con el quiste hidatídico, con los aneurismas intrapulmonares, abscesos de pulmón y sobre todo con el cáncer bronquial periférico, aun cuando con este último, al igual que si se tratase de una metástasis por cáncer ignorado, la conducta a seguir en cuanto a tratamiento habría de ser la misma: la resección.

Cierto que se cita algún caso de tuberculoma curado espontáneamente por calcificación, pero prácticamente no podemos tomar en consideración esta contingencia en vista al potencial evolutivo que guarda en su seno el tuberculoma, y como ni la cura de reposo, ni los antibióticos ni la colapsoterapia pueden influir lo más mínimo, no tenemos más tratamiento que el de la resección, que aquí podemos llevarla al límite más extremo: segmentectomía.

Por último, en este apartado de lesiones de predominio pulmonar nos encontramos con un grupo de ellas en las que la indicación de exéresis es ya más discutible; son aquellas cavernas en las que, aun siendo tributarias de colapso por sus características anatomopatológicas, dejan de serlo porque su tamaño o localización es tan desfavorable, sobre todo para la colapsoterapia quirúrgica, que podemos prever su fracaso y porque cuando se ha empleado ha resultado generalmente del todo ineficaz.

Este grupo está integrado por las cavernas gigantes y por las que sin

serlo están localizadas en los segmentos paravertebrales de los lóbulos superiores, en la língula del izquierdo, y en el lóbulo medio del derecho, las parahiliares y las localizadas en ambos lóbulos inferiores.

Al hablar de estas localizaciones no nos referimos, naturalmente, de una manera absoluta al empleo de la resección sin antes haber puesto en práctica, procedimiento de colapso reversible, neumotórax, parálisis temporal frénica sola o acompañada de neumoperitoneo, etc., pues la mayor parte de las indicaciones de exéresis en estas localizaciones está principalmente justificada ante los problemáticos resultados a conseguir por medio de colapso, siendo por esto, el que sólo nos vamos a ocupar de las localizaciones basales por ser las que tienen más motivos para que fracase la colapsoterapia.

Estos motivos son fundamentalmente el traumatismo respiratorio, que influye perniciosamente a todas las cavernas y que se deja sentir con más intensidad en las de la base por la acción del golpe de bomba diafragmático, motor esencial de la respiración; a esto se añade la mayor dificultad de drenaje por la posición de su bronquio y la mayor dificultad de retracción hacia el hilio en caso de neumotórax del lóbulo inferior, sobre todo si comparamos estas dos dificultades con las facilidades que se encuentran en las cavernas del lóbulo superior; en aquéllas es la propia acción de la gravedad la que aumenta las dificultades, y en éstas es la misma acción la que en lugar de dificultarlas las favorece.

Por otra parte, es un hecho positivo el que exista una mayor proporción de lesiones bronquiales, quizá por las causas apuntadas en las cavernas del lóbulo inferior que en las de los lóbulos restantes.

Analicemos ahora, en el caso probable del fracaso del neumotórax artificial qué tratamiento quirúrgico podemos poner en práctica en las cavernas de localización basal.

La frenicectomía, así como la alcoholización del frénico que encontraría aquí su indicación más lógica, hace tiempo que está prescrita del arsenal quirúrgico de la tuberculosis pulmonar a causa de sus insconstantes resultados y principalmente por el deplorable resultado funcional que origina, pues llegan a reducir el 80 por 100 del valor funcional de un pulmón. Así, pues, no estamos autorizados más que para producir una parálisis temporal por aplastamiento del frénico, asociándole o no a un neumoperitoneo, cuyo fracaso nos permitiría volver a la posición inicial.

El neumotórax extrapleural no puede ser eficaz más que para las cavernas del segmento apical del lóbulo inferior, pues si éstas son francamente basales tendríamos que llevar el despegamiento hasta liberar el pulmón de la superficie diafragmática, y esto sabemos las dificultades que encierra en la mayor parte de las ocasiones si no lo realizamos por vía intrapleural.

Las toracoplastias parciales inferiores, a pesar de los grandes desosamientos de las costillas en sus regiones anteriores y posterior, la experiencia ha demostrado que resultan muy poco eficaces, y la toracoplastia total, susceptible de colapsar bien una caverna de base, sacrifica inútilmente todo el parénquima pulmonar suprayacente, es extraordinariamente chocante y en el caso de lesión del bronquio lobar inferior está formalmente contraindicada.

No nos queda, pues, más recurso para tratar las cavernas basales que el de la resección, que generalmente podrá limitarse a la exéresis de los segmentos que constituye la pirámide basal y que todo lo más se reducirá a una lobectomía del lóbulo inferior.

Lesiones de predominio bronquial

La participación lesional bronquial en el curso de la tuberculosis pulmonar es mucho más frecuente de lo que hace años se podía sospechar y ha sido puesta en evidencia por el uso sistemático de las exploraciones broncoscópicas, que han obligado a hacer que esta técnica se incorpore por derecho propio a todos los servicios de tisiología.

Las lesiones bronquiales agudas inflamatorias o ulcerosas por su carácter de reversibilidad no pueden constituir indicación de exéresis; antes por el contrario, la contraindican, teniendo que hacer un tratamiento médico preparatorio (tópico local, aerosoles, penicilina, estreptomicina, etc.), y únicamente cuando se han hecho irreversibles dando a lugar a estenosis y a bronquiectasías no tienen más tratamiento, especialmente cuando van acompañadas como sucede casi siempre de lesión pulmonar, que el de la exéresis, pues fácilmente se comprende que por su constitución anatómica no pueden beneficiarse de ningún género de colapsoterapia.

Generalmente, cuando las lesiones bronquiales están asociadas a lesiones parenquimatosas, influyen perjudicialmente unas de otras con el consiguiente peligro de la formación de círculo vicioso que no puede romper más que la exéresis; de tal forma esto es así que la estenosis bronquial cerrada por sí sola cuando asienta en lóbulos inferiores, sienta la indicación de resección y contraindica toda colapsoterapia; por otra parte sabemos que la estrechez del bronquio principal o de los bronquios lobares originan constantemente bronquiectasías y fenómenos infecciosos con su cortejo de supuraciones inagotables. Cuando la estenosis incompleta está localizada en el lóbulo superior puede llegar a beneficiarse de la toracoplastia parcial superior.

El otro sector de afecciones pulmonares de predominio bronquial lo forman las bronquiectasías tuberculosas; en realidad pasan a ser un capítulo más de las bronquiectasías en general que tan extraordinariamente se han beneficiado de las exéresis pulmonares; por esto no es de extrañar que la mayor parte de los autores se hayan declarado partidarios de las distintas modalidades de las exéresis como tratamiento de elección en esta forma clínica de la tuberculosis pulmonar.

Las indicaciones de las exéresis en las complicaciones pleurales de la tuberculosis pulmonar se han afianzado enormemente en estos últimos años después de los trabajos de **Berartd** y **Sarot,** teniendo una indicación precisa de resección los casos de empiema tuberculoso con fístula broncopleural fundamentalmente porque no tenían hasta ahora un tratamiento quirúrgico eficaz y porque la pleuroneumonectomía con la técnica extrapleural

preconizada por **Sarot,** de no difícil realización, ha logrado un número de curaciones muy respetable. Más discutible es la indicación de exéresis en los casos no fistulizados, en los que la decorticación, acompañada o no de toracoplastia extrapleural, puede conseguir la curación.

Por último, existen indicaciones de urgencia de las exéresis pulmonares, que podemos considerar como vitales; son los casos de perforación accidental de las cavernas, generalmente al hacer los extrapleurales y cuyo pronóstico se puede considerar totalmente fatal, de no acudir a la resección. El otro grupo de resección de urgencia lo constituyen las hemorragias recidivantes, no cohibibles por otro mecanismo.

Para terminar queremos hacer alguna consideración acerca de las indicaciones que hace **Monod,** siguiendo a las escuelas norteamericanas, al sentar las indicaciones de la resección segmentaria que a nosotros nos causó una gran impresión y que seguramente también a vosotros os la causará.

Monod se pregunta: ¿Es legítima la resección segmentaria en los infiltrados limitados recientes?, para contestar que sí, siempre que un tratamiento médico y una cura seria de reposo de tres a seis meses de duración no haya conducido a la mejoría.

El problema, pues, de las indicaciones de las exéresis en el tratamiento pulmonar es muy complejo y es preciso centrarlo entre un negativismo paralizante que puede privar a los enfermos de un tratamiento salvador y una confianza excesiva en la solución de todos los problemas, que el tiempo y el mejor conocimiento de los fenómenos biológicos se encargarán de justificar ciertas audacias o de limitar excesos abusivos; por otra parte, las exéresis no creemos sean un método que pueda usarse en los casos recientes, ni tampoco en los casos desesperados, ni tampoco es un proceder que venga a usurpar ningún puesto a los procedimientos clásicos de cura de reposo, antibióticos y colapsoterapia médica y quirúrgica; más bien viene a complementarlos y a proporcionarnos una nueva arma para luchar contra la tuberculosis.

Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial de Zaragoza

Director: Prof. Dr. Joaquín Aznar Molina

TIROIDITIS BRUCELOSICA

UN CASO EXCEPCIONAL

Por el Dr. JOAQUIN AZNAR GARCIA

Médico de la Beneficencia Provincial

El tiroides puede sufrir procesos inflamatorios, como consecuencia de la localización de ciertos gérmenes, o bien, como resultado de la acción de ciertas sustancias de origen toxi-infeccioso.

Por lo general, estas reacciones inflamatorias cursan muchas veces sin signos clínicos, por no ser de gran intensidad, pero se comprueban en los exámenes histológicos como indican **Wegelin, Lucien, Parisot** y **Richard.**

Es evidente que tiroiditis es el proceso inflamatorio en el mesenquima de la glándula y que no hay que confundir este aspecto inflamatorio con aumento de volumen, con las modificaciones morfológicas en los procesos funcionales (hiperplasias, bocios), si bien en las tiroiditis puedan influenciarse ambos aspectos.

Desde luego, las tiroiditis son raras. Las descripciones son muy ambiguas: aguda, crónica, linfocitaria, etc., o bien la especificidad: tuberculosa, sifilítica, actinomicósica, pero sin un criterio anatomopatológico.

Lo real es que puede haber procesos inflamatorios en el estroma tiroideo; por tanto, aunque raras, todas las variaciones o modalidades inflamatorias conocidas son posibles.

Las descripciones varían mucho, ya que, dada su rareza, están todas marcadas por un criterio muy individual (cada caso de cada autor).

El reconocimiento y diagnóstico de las tiroiditis con signos clínicos no suele ser difícil. Lo difícil es sentar el diagnóstico etiológico, excepto en las formas supuradas, en las que el análisis bacteriológico puede dar la clave y se tiene que conjeturar la etiología por el cuadro clínico conjunto.

Es clásico dividir las tiroiditis en agudas y crónicas. Pero esto es sólo el carácter evolutivo del proceso.

Lo interesante es dejar sentado que todos los procesos inflamatorios o infecciosos pueden ocasionarlas. El que el curso sea agudo o crónico puede depender de muchas circunstancias, pero en general todas ellas englobadas en la relación entre la virulencia del agente causal y la forma de reacción del organismo.

Aparte de las formas agudas o crónicas, es clásico también separar otro grupo de tiroiditis con carácter especial, como son: la tiroiditis crónica de **Riedel,** que se llama, según los autores, estrumitis crónica (**Riedel**); tiroidi-

tis crónica de Riedel (**Kent**); enfermedad de Riedel (**Barlaro**); estrumitis leñosa; tiroiditis canceriforme; tiroiditis de **Woody**; infiltración fibromatosa del tiroides (**Bovoly**); inflamación crónica primaria del tiroides; granuloma benigno del tiroides (**Ewing**).

Toda esta sinonimia para designar un caso que describió **Riedel**, en 1896, bajo el título de "Una inflamación crónica de la glándula tiroidea, que la conduce a la formación de un tumor duro como el hierro".

La enfermedad de **Hashimoto.**
La tuberculosis del tiroides.
La tiroiditis sifilítica.
La actinomicosis del tiroides.

La tiroiditis tripanosómica (enfermedad de Chagas). Aunque no parece ser una tiroiditis pura en realidad.

En cualquiera de estos casos, el tiroides puede ser asiento de manifestaciones hiper o hipofuncionales, pero siempre como consecuencia del proceso morfológico.

Historia Clínica número 13.683.—N. Bailo. 42 años. Casada.

Paciente anteriormente sana. Comienza en marzo de 1948 con un cuadro indefinido de astenias, malestar general, febrícula al principio y fiebre moderada después de 37, 5-, 38, 5° C.

Días después se va acentuando este cuadro, al cual se añaden algias articulares y musculares, variadas y erráticas. Estreñimiento acusado y lengua saburral.

Se piensa en una brucelosis y se obtiene una aglutinación a títulos muy bajos. A pesar de ello, como el cuadro clínico es brucelar, es tratada con diversas vacunas brucelares por vía oral o hipodérmica, arsenobenzoles a pequeñas dosis, vit. C, etc.

El cuadro varía muy poco.

13-7-48.—La enferma es vista por nosotros en esta fecha. Ha sido enviada porque desde hace unos quince días, dentro del cuadro descrito arriba, comenzando bruscamente, aparece un "bocio" que crece rápidamente, con dolor local, disfagia, ligera afonía, escalofríos, elevaciones de temperatura más altas que hasta ahora, empeoramiento del estado general. La enferma tenía anteriormente una hiperplasia nodular izquierda tiroidea poco apreciable, pero del tamaño aproximado de una nuez que no ocasionaba molestias. El aumento del tiroides en estos días ha llegado al tamaño de un puño, ocupando toda la glándula, pero más apreciable hacia el lado izquierdo. El médico de cabecera ha pensado en la posibilidad de la intervención quirúrgica y antes es enviada para su estudio.

Exploración

En cabeza, abdomen y extremidades, nada objetivo a la inspección o palpación.

En cuello se observa un abultamiento tiroideo, del tamaño de un puño, central, difuso, algo lateralizado hacia la izquierda, correspondiendo a un aumento de volumen tiroideo, dentro del cual, con una consistencia más dura, se aprecia una nudosidad del tamaño de una nuez. El abultamiento tiroideo duro, terso, doloroso a la presión; se desplaza con los movimientos de deglución; no hay aumento de la vascularización venosa, pero sí se observa de aspecto hiperhémico. No se oyen soplos tiroideos.

Aparato digestivo: Lengua saburral uniforme blanquecina. Caries en varias piezas dentarias. No hay piorrea ni focos en amigdalas, ni criptas ni signos de infección. Ligera rubicundez faríngea. Anorexia. El examen radiológico de estómago da una hipotonía ligera con vaciamiento normal. No defectos de repleción. Hígado no se palpa. No puntos dolorosos.

Aparato circulatorio: Tonos cardíacos normales. Latido punta 5° espacio, línea mamilar. Pulso, 80 p. m. rítmico, lleno. Tensiones, 135, 80 E. C. G. normal. Radiológicamente, silueta cardíaca normal correspondiente a su hábito corporal.

Aparato respiratorio: Normal a la auscultación y al examen radiológico. No se aprecia sombra intratorácica de bocio.

Aparato urinario: Normal a la exploración. Orina: densidad, 1022. Albúmina: no; glucosa: no. No hay elementos anormales. El sedimento es normal.

Aparato locomotor: Algias ligeras, sin signos inflamatorios y con movilidad activa y pasiva normales.

Aparato genital: Menst.: 4/28-30, sin episodios dolorosos.

Sistema nervioso: Nada anormal a la exploración.

Metabolismo: Peso, 50,500. Talla, 1.460 mm. Ligera pérdida de peso durante la enfermedad. Metabolismo basal, más 34-.

Discusión

Es evidente en la enferma la existencia de una infección brucelar. El curso clínico desde el comienzo lo evidencia y los resultados de las pruebas inmunológicas lo comprueban.

No pasa la infección de la fase de estado, sin hacerse ostensible una localización (caso poco frecuente en las brucelosis), aunque según nuestra experiencia es más frecuente la infección brucelar sin grandes localizaciones en la mujer que en el hombre.

La enferma era portadora de un bocio nodular normofuncional desde hacía años, sin que hubiera sufrido anteriormente cambios en su volumen en ninguna circunstancia.

En el curso de su infección brucelar, de manera brusca se hace ostensible su tiroiditis, con una sintomatología evidente: dolor, inflamación, aumento de temperatura, disfagia y sin signos hiperfuncionales ni hipofun-

cionales. A lo sumo, al principio, un aumento ligero de la cifra de metabolismo basal, imputable por otra parte a la fiebre. La sintomatología humoral también nula para apoyar una hiperfunción pura.

Es decir, podemos hablar de una tiroiditis en el curso de una infección brucelar. Pero ¿es de etiología brucelar?

Que la tiroiditis es secundaria a un proceso inflamatorio o infeccioso no es discutido. Como dicen **Hagenbuch, Robertson, Burhans,** es mucho más frecuente cuando la glándula es portadora de un bocio, circunstancia que se da en este caso. Ahora bien, esta enferma no padecía ninguna otra infección, ni general ni focal, ni había antecedente alguno valorable.

El antecedente traumático que valora mucho **Link** tampoco existe.

Por otra parte, los signos clásicos de las tiroiditis agudas con su leucocitosis, y la tumefacción que llega a la supuración en muchos casos no existe aquí, como corresponde en general a los procesos agudos locales en las brucelosis, sino que, por el contrario, coincidiendo con la tiroiditis se exagera la leucopenia y aumenta la linfocitosis absoluta con aumento correspondiente de la neutropenia, tanto absoluta como relativa. El título de aglutinación desciende, cosa que sucede con frecuencia en las agudizaciones de los procesos locales brucelósicos.

Pero sobre todo el curso de este proceso agudo con el tratamiento específico por vacuna brucelar endovenosa, sin estar sometida a otra terapéutica, y sin que las elevadas reacciones febriles post-vacuna empeorasen el cuadro, sino que mejorase ostensiblemente, llegando a su "restitutio ad integrum", convencen para pensar que la brucelosis era el agente etiológico.

Comentario

Las tiroiditis o estrumitis son evidentemente una afección rara, poco frecuente. Nosotros, entre unos 600 casos de afecciones tiroideas, solamente hemos observado tres casos. Uno en una septicemia, que falleció, además de otras localizaciones. Otro tras una amigdalitis mal tratada que no llegó a supurar y fué tratada con antibióticos y el que mencionamos.

Pero la tiroiditis brucelósica es absolutamente excepcional. Hasta ahora en toda la literatura mundial solamente se citan dos casos (al menos así coincide **Birrer**) cuando relata los dos únicos conocidos, que son los de **Schuppbach** y de **Brunner,** cuyas historias adjunto.

Sin embargo hay diferencias fundamentales entre los dos casos publicados y el que nosotros exponemos.

En los dos casos citados fué necesaria la intervención quirúrgica para drenar y la estrumectomia. El curso fué largo. En los dos casos la leucocitosis fué elevada, aunque no lo que suele dar en los casos agudos en otras infecciones cóccicas.

Historia clínica del caso de BRUNNER (citado por BIRRER)

G. J., nacido en 1886. Empleado.

Anamnesis familiar: dos hijos muertos de Tub. Pul.

Anamnesis personal: Nada especial.

Enfermedad actual: Desde hace varios años, bocio nodular. Desde 5 abril 1941, tos. Desde mitad de abril 1942, crecimiento del bocio con fenómenos progresivos locales y generales inflamatorios.

2 mayo 1942: hospitalización.

Exploración general: Aspecto enfermizo. Temp.: 38° C. Pulso, 96. Respiración disneica con estridor inspiratorio. Leucocitos, 13.000.—Vel. sed. 82/110. Exploración local: En región lateral izquierda del cuello, inflamación del doble del tamaño de un puño que produce un estasis del aflujo venoso de la cabeza y cara produciendo un aspecto abotargado. La piel sobre la inflamación está tersa y lisa, y de color rojo oscuro. Se observa fluctuación en este sitio. Incisión inmediata. Vaciamiento de un pus cremoso, abundante. Investigación por cultivo del pus: Bacilos de Bang. Las pruebas de aglutinación con bacilos de Bang fuertemente positiva en todas las diluciones. Curso, 18 mayo: Leucocitos, 10.000; Vel. sed. 55/86. Necrosis del tejido alrededor de la herida operatoria y formación de otros abscesos. Tratamiento: Vacuna Bang sin éxito local importante. En 15 septiembre estrumectomia con inclusión de las fístulas y de las partes inflamadas. Curso postoperatorio normal. Alta, 13 octubre 1942. Control del 24 julio 1946: Cicatriz de la estrumectomia normal. Estado general bueno. Pruebas de aglutinación al Bang: fuertemente positivas en todas las diluciones.

Al faltar una infección de Bang precedente clínicamente manifiesta y un cuadro hematológico típico de ella, solamente una investigación sistemática podía aclarar la etiología de la estrumitis. Lo atípico del resultado del cuadro hemático para una enfermedad de Bang, parece dar razón a la opinión de **Schupbach,** que cree en una transformación del cuadro hematológico de la brucelosis Bang al producirse la metástasis purulenta. A pesar de la aparición simultánea de la estrumitis Bang con la reacción general inflamatoria y la desaparición de la misma, después de la estrumectomia y a pesar del curso postoperatorio inalterado, no queremos (dice **Birrer**) participar de la opinión de **Brunner** de que la estrumitis, como foco de dispersión secundario, ocasionó una recidiva de la enfermedad de Bang. Los fenómenos inflamatorios generales parecen ser más bien la expresión del proceso abscesificante que fué también el que modificó el cuadro hemático en este sentido. Asimismo el título de aglutinación positivo alto a los cuatro años, parece coincidir con esta opinión.

Este caso es citado por Birrer. Schw. Med. Wsch. p. 1083-1948.

El caso original se publicó según esta cita:

BRUNNER (W).

Schw. Z. Path. u. Bakt. 2-2 (1939).

Historia clínica del caso de SCHUPBACH (citado por BIRRER)

Sp. R., nacida en 1922. Sirviente.

Anamnesis personal: Poliartritis a los catorce años.

Enfermedad actual: En 29 octubre 1943, aparece una inflamación en el lado derecho del cuello. Localmente dolor al tragar y toser. Temp. 37,5° C. En 1 noviembre 1943, ingresa hospital.

Exploración general: Estado general bueno. Leucocitos, 9.000. Linfocitos, 38 %. Vel. sed. 35/80. Pruebas de aglutinación al Bang fuertemente positivas en todas las diluciones. Estrumectomia total el 4 noviembre 1943; el lóbulo derecho es del tamaño de manzana pequeña y adherido alrededor; el izquierdo del tamaño de un huevo. Por punción del nódulo estrumoso derecho se pudieron demostrar sembrando bacilos de Bang, que aglutinaban fuertemente con el suero de un enfermo de Bang. La investigación histológica de un quiste en el nódulo del estruma derecho dió ..."un tejido de granulación rico en fibras conjuntivas y en capilares jóvenes, con abundantes linfocitos y aun Plasmazellen, pocos leucocitos, células epitelioides y fibroblastos; ambas clases de células colocadas en parte en hileras y en parte desordenadamente".

Diagnóstico: Estrumitis sub-crónica por Brucella abortus.

Tratamiento: Operatorio. Curación de la herida operatoria. Alta. Después de un año, en el que la paciente estuvo en tratamiento por la enfermedad de Bang, curada, y las aglutinaciones se hicieron negativas.

El curso favorable, contrariamente al descrito anteriormente (el de **Brunner**, se explica por las condiciones favorables de inmunidad según comenta el autor **Birrer**), que produjeron una rápida fusión y también el evitar el cambio del cuadro hemático, que impidió la metástasis purulenta, de tal modo que se pudo hacer la estrumectomia antes de que apareciese la fusión purulenta. El hecho de seguir adelante la infección de Bang, después de la curación de la enfermedad local, indica que la enfermedad orgánica es solamente un aspecto parcial de la enfermedad de Bang y que como tal no tiene influencia sobre el curso de la enfermedad.

Este caso es referido por **Birrer** en Schw. Med. Wsch. p1083-1948.

El caso original fué publicado según esta cita:

Schupbach (A).

Helvet. Med. Act. 7- 5/6- (1940-41).

Resumen.

Se expone la historia clínica y el curso evolutivo de una tiroiditis (estrumitis, pues había un bocio nodular previo pequeño) aguda, de etiología brucelósica, tratada exclusivamente con vacunoterapia endovenosa brucelar, curada.

Se hace resaltar que solamente han sido publicados dos casos de tiroiditis brucelar hasta la fecha en la literatura mundial, ambos con intervención quirúrgica por supuración.

El que aquí se cita es el único caso curado sin intervención quirúrgica.

CASO NUESTRO. — DETALLE

Primera observación:

Exámenes de laboratorio:

Hgb. 75 por 100. H. 4.220.000 mm. c. Leuc. 4.400-Cayados 5 por 100; Seg. 59 por 100; Linfoc. 34 por 100; Monos. 0 por 100; Eos. 2 por 100.

Vel. sed. 38- 72; Urea, 0'346 grs. por mil; Glucemia, 1'10 grs. por mil.

Aglutinación 1/200 melitensis; 1/200 Bang. Yodemia 34 gammas %. Colesterol, 180 miligrs. por 100. Metabolismo basal más 34.

Weltmann, 8. Cadmio-reacción: - ; Takata, 00000000. Proteínas totales, 7'3 grs. por 1.000.

La inyección de 20 millones de gérmenes de vacuna brucelar produce una reacción febril de 39'8° C.

Diagnóstico:

Brucelosis (período de estado). Estrumitis difusa, probablemente brucelar.

Tratamiento:

Se indica la vacunoterapia endovenosa cada diez días, empezando por 20 millones de gérmenes y aumentar lentamente para conseguir una reacción febril por encima de 39 grados. Vitamina C. 0'50 grs. cada tres días. (Véase gráfica.)

Curso clínico:

10-8-48.—Mejor a subjetiva. Disminución del dolor tiroideo. Disminución del abultamiento muy apreciable. Fiebre con tendencia a disminuir.

Exámenes de laboratorio:

La disfagia cedió completamente.

Hgb. 70 por 100; H. 4.320.000; Leuc. 6.000; Cay. 4 por 100;; Eos. 0 %: Seg. 39 por 100; Linfoc. 53 por 100; Mon. 4 por 100.

Vel. sed., 100-120; Glucemia, 1'20 por 1.000; Aglut., 1'50; melitensis. 1'50 Bang.

Metabolismo basal más 21; Yodemia, 18 gammas por 100. Colesterol, 205 miligramos por 100.

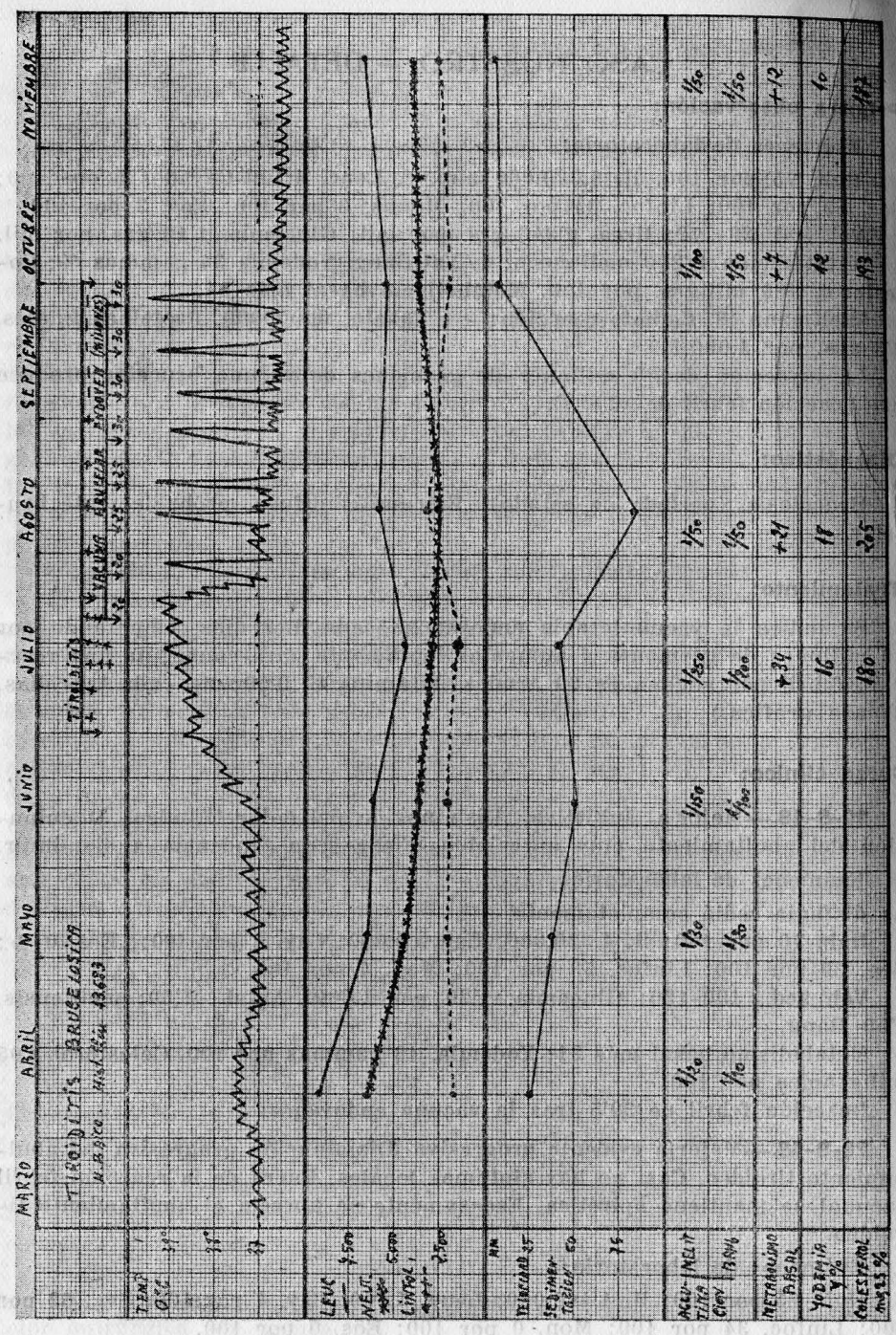
Reacción febril de 39'5 tras la vacuna endovenosa.

29-9-48.—Mejoría evidente progresiva. Disminución progresiva del abultamiento tiroideo. Casi no hay síntomas locales. Fuera de la reacción febril vacunal se mantiene apirética. Escasamente se aprecia el abultamiento tiroideo.

Exámenes de laboratorio:

Hgb. 65 por 100; H. 4.440.000; Leuc. 5.600; Cay. 4 por 100; Seg. 62 por 100; Linfoc. 34 por 100; Mon. 0 por 100; Eos. 0 por 100.

Vel. sed. 4-8; Aglutinaciones 1'100; melitensis, 1'50 Bang.



Metabolismo basal más 7; Yodemia 12 gammas por 100; Colesterol 193 milígramos por 100.

15-11-48.—Mejoría subjetiva total. Ligera astenia. Apirética. El abultamiento tiroideo ha desaparecido totalmente, apreciándose únicamente el nódulo izquierdo como anteriormente.

Exámenes de laboratorio:

Leuc. 6.700; Cay. 4 por 100; Seg. 59 por 100; Linfoc. 37 por 100; Monos 0 por 100; Eos. 0 por 100.

Vel. sed. 3-6; Aglutinaciones 1'50; melitensis 1'50 Bang.

Metabolismo basal más 12; Yodemia 10 gammas por 100; Colesterol 187 por 100.

En el gráfico adjunto puede verse la evolución del caso.

Con esta fecha la enferma es dada de alta. Siguió un curso favorable.

Cuatro meses después es examinada de nuevo. Su estado es bueno, sin sentir la menor molestia. Se aprecia únicamente el nódulo tiroideo del tamaño de nuez mencionado.

Exámenes de laboratorio:

Hgb. 85 por 100; H. 5.400.000; Leuc. 5.800; Cay. 2 por 100; Seg. 42 por 100; Linfoc. 54 por 100; Mon. 2 por 100; Eos. 0 por 100.

Vel. sed. 2-4; Metabolismo basal más 5; Colesterol 203 miligramos por 100; Yodemia 9 gammas por 100.

Aglutinaciones 1'10; melitensis 1'10 Bang.

Posteriormente no ha vuelto a sentir nada anormal después de cuatro años en que persiste el nódulo tiroideo.

CIRUGIA DEL CORAZON

Por los Doctores

ANTONIO VAL-CARRERES ORTIZ

Profesor de Sala. Jefe de los Servicios de Cirugía de la Beneficencia Provincial de Zaragoza

y

ANGEL DUPLA MARCO

Jefe clínico de la Beneficencia Provincial

ANEURISMAS DEL CORAZON

Apareciendo como secuela de un traumatismo por dilatación de la cicatriz parietal o consecutivos a miocarditis arterioescleróticas o luéticas, los aneurismas cardíacos ofrecen escasas posibilidades quirúrgicas. Un aneurisma del ventrículo derecho, operado por **Sauerbruch,** es el único caso registrado de éxito; se trataba de un aneurisma del ventrículo derecho, consecutivo a una miocarditis gripal, diagnosticado de tumor mediastínico.

Abierto el saco, la hemorragia fué cohibida por taponamiento digital del orificio de comunicación con el ventrículo, ocluyendo después mediante algunos puntos colocados alrededor del saco y ajustándolos a medida que se retiraban los dedos. Lograda la hemostasia, se efectuó la extirpación del saco. **Beck,** sin embargo, indicó que no ha sido consignada la presencia de fibras miocárdicas en las delgadas paredes del saco, y por lo tanto supone que estaban presentados por el pericardio parietal. La extirpación de un aneurisma verdadero ventricular le parece impracticable.

Este último ha descrito una técnica original, realizada en el hombre por aneurisma del ventrículo izquierdo, que esencialmente consiste en injertar un trozo de fascia lata o de pericardio parietal sobre el aneurisma, con el fin de evitar su ruptura. El injerto fué unido al pericardio parietal mediante una sutura a puntos sueltos, verificado después de una plegadura del injerto con una serie de puntos. El enfermo falleció a las cinco semanas, pero **Beck** indicó que la intervención en sí no constituye un procedimiento difícil ni agresivo si se practica en enfermos sin trastornos degenerativos tan acusados como presentaba el caso tratado.

El procedimiento realmente ingenioso necesita de ulteriores comprobaciones para resolver su eficencia clínica.

CIRUGIA DE LAS CARDIOPATIAS

Lesiones valvulares

A partir de 1902, en que **Brunton** entrevió de una manera teórica la posibilidad de tratar mediante sección las estenosis de la válvula mitral, la cirugía de las lesiones valvulares del corazón ha sido objeto de atención por parte de los autores; entre otros, **Von Hacker, Schepelmann, Tuffier** y **Carrel** han estudiado en los animales los medios de verificar esta sección, pudiendo decirse que la intensa labor experimental realizada no ha suministrado bases sólidas sobre las que se pueda fundamentar la cirugía de los estrechamientos orificiales.

La sección valvular de fuera a dentro, aconsejada por **Tuffier** y **Carrel**, no tiene aplicaciones clínicas, ya que requiere una interrupción momentánea de la circulación. La sección de dentro a fuera mediante la introducción en las cavidades cardíacas de un instrumento cortante por punción, sea del ventrículo, de la aurícula o de un grueso tronco venoso (el modo de los fisiólogos), ha sido intentada en el hombre especialmente por parte de la escuela norteamericana (**Cushing** y **Brauch, Levine** y **Beck, Cutlet, Allen**).

La técnica más simple y con más frecuencia empleada según el método de **Allen**, ha consistido en introducir por punción del ventrículo izquierdo un tenotomo, que un tanto a ciegas es llevado al orificio mitral para seccionar sus válvulas.

No obstante su simplicismo técnico, el método presenta una serie de dificultades, puesto que al actuarse a ciegas no siempre se alcanza la válvula y aun esto logrado, la sección de la misma requiere un esfuerzo considerable, lo que hace que la solución de continuidad sea de algunos milímetros; esto es insuficiente.

Para obviar en lo posible estos inconvenientes, **Cutler** sustituye el tenotomo por un cardio-valvulotomo o sacabocados, y **Allen** mejoró su técnica con el uso de cardioscopio, a fin de trabajar bajo el control de la vista.

Habida cuenta de una parte de las dificultades técnicas anotadas y de otra las inherentes a la indicación operatoria, se concibe que los hechos clínicos registrados en la literatura sean escasos. A propósito de las indicaciones quirúrgicas, **Váquez** indica que, dados los caracteres anatómicos de la válvula mitral, no hay que esperar mucho de las intervenciones directas sobre el orificio; **Allen**, al mismo fin, señala que las estenosis apretadas antiguas en ojal son poco favorables al tratamiento quirúrgico porque se acompañan de alteraciones profundas y definitivas del miocardio, considerando como las indicaciones mejores los casos de estenosis reciente y progresiva con un miocardio íntegro.

La casuística de intervenciones realizada en las estenosis mitral, pulmonar y aórtica a fin de disminuir su grado, es realmente escasa, elevándose a doce observaciones, que corresponden siete a **Cutler** y una a cada uno de

los siguientes autores: **Allen, Graham, Pribram, Souttar, Touffier, Doyen** y **Griffin**. En lo que concierne a los resultados, ofrecen estas intervenciones una particular gravedad: de 13 intervenidos, 9 sucumbieron antes del final de la primera semana; de ellos, 4 en la mesa de operaciones o en las primeras horas, dos la tarde de la intervención o la mañana siguiente; en fin, 3 sobrevivieron hasta el tercero, cuarto y quinto día. De estas cifras, en verdad impresionantes, deben todavía separarse los casos de **Tuffier** y **Griffin**, quienes, mediante la introducción del dedo a través de la pared invaginada de la aorta, intentaron dilatar una estrechez aórtica; el pronóstico de estas tentativas cerradas no puede, en realidad, parangonarse con los métodos cruentos antes citados.

El tratamiento quirúrgico de las lesiones valvulares, hasta el presente no ha proporcionado ningún resultado en clínica humana, lo cual se explica teniendo en cuenta que las tentativas han sido en enfermos graves descompensados, puesto que las cardiopatías valvulares compensadas son tributarias del tratamiento médico.

Hipertrofia cardíaca

La primera sugerencia de tratar una hipertrofia cardíaca por movilización de la pared esterno-costal se debe a **Treupel**, que hizo practicar una toracectomia precordial para un corazón voluminoso a **Bockenheimer**. Posteriormente, intervenciones análogas fueron practicadas por diferentes autores (**Bewley, Morison, Schmieden, Haime, Tuffier**, etc.).

En las hipertrofias cardíacas, la indicación quirúrgica nace de la desproporción entre el volumen del corazón y las dimensiones de la caja torácica, cuyo resultado es un trastorno mecánico del funcionamiento cardíaco.

La resección del plastrón cardio-esternal, a fin de liberar y facilitar mecánicamente el trabajo del corazón, no difiere de la técnica seguida en las pericarditis. No obstante, los resultados no son tan halagüeños como en los procesos del pericardio; las indicaciones no bien precisadas, la frecuente concomitancia con lesiones valvulares, etc., explican que la toracectomia precordial por hipertrofia cardíaca da resultados inferiores a las que proporciona en las sínfisis.

Deformidades torácicas

Algunos procesos que conducen a una deformidad y estrechamiento de la jaula torácica con signos de fatiga del miocardio, han sido objeto de tentativas quirúrgicas.

Las gibosidades pótticas y escolióticas, como es sabido, determinan trastornos cardíacos que pueden evolucionar con fenómenos graves y conducir a la asistolia. Ciertas formas avanzadas de tórax embudo provocan una disminución a veces considerable de la capacidad torácica. Estos "gi-

bosos del esternón", como los llama **Ombredanne,** aquejan trastornos de origen sobre todo pulmonar, pero a veces también del lado del corazón.

Los varios ensayos de cirugía ortopédica para modificar el resentimiento cardíaco, actuando indirectamente sobre el órgano, no han sido muy prometedores. Las condrectomias movilizadoras, las resecciones condro-esternales y las esternotomias seguidas de extensión continua, conducen a resultados tan mediocres que no legitiman la utilidad de su empleo.

En fin, podría citarse la hendidura congénita de la pared anterior, que puede dar lugar a que el corazón quede materialmente bajo la piel. **Sauerbruch** operó con éxito un caso de este género utilizando un injerto óseo de tibia, consiguiendo reducir y mantener la ectopia cardíaca.

Tumores del corazón

Aun cuando el corazón puede ser asiento de neoplasias, como todos los restantes órganos, y teóricamente puede admitirse una acción directa sobre los mismos, las dificultades que encierra su diagnóstico y las condiciones anatómicas de estas lesiones los dejan casi imposibles de tratar quirúrgicamente. La literatura registra observaciones excepcionales, entre ellas un caso de quiste hidatídico del español **Vara López,** que sucumbió al tercer día, y un sarcoma de aurícula derecha, de **Leriche** y **Bauer,** muerto a las dos horas de intervenido.

PALUDISMO TRANSFUSIONAL

Por el Dr. M. ROYO MONTAÑES
Médico Puericultor
Zaragoza

No tanto para recoger un caso más de paludismo de origen transfusional, que en sí no merecería el que le dedicásemos más tiempo que el que se invierte en mencionarlo, como por las circunstancias que median en la historia del mismo, es por lo que nos proponemos recogerlo en esta nota clínica.

Niña N. Baraza, de cinco años. Ningún antecedente patológico de interés hasta el momento actual. Hace dos meses presenta un episodio infeccioso que indujo a su médico de cabecera, ante la posibilidad de que se tratase de una poliomielitis, a inyectarle sangre, utilizando como dador al padre de la enfermita. Solamente se le hizo una transfusión con 150 c. c. de sangre, que no se repitió ante el curso favorable de los días subsiguientes, durante los cuales hizo la niña su vida ordinaria

Pero, transcurridos quince días desde aquella transfusión, la niña empieza a tener fiebre, que adopta desde el primer día un carácter intermitente: a una hora determinada, con escasas variantes entre un día y otro, y sin que deje de ocurrir un solo día de los cuarenta y cinco que han transcurrido desde el comienzo, la niña es afectada de escalofrío en grado suficientemente intenso para que la madre se vea obligada a envolverla entre mantas, persistiendo en tal estado de escalofrío durante una hora como mínimo; aliviado éste, comienza a subirle la temperatura alcanzando, de ordinario, los 39 grados, y en ese estado febril se mantiene durante seis a ocho horas. Seguidamente queda apirética (entre 36 y 37 grados), con buen estado general, hasta el momento en que se inicia un nuevo episodio por el correspondiente escalofrío.

Durante ese tiempo ha venido siendo objeto de tratamiento con antibióticos diversos, y en dosis suficientemente amplias, sin que hayan resultado influídos aquellos accesos febriles en el menor grado.

De fecha dos de agosto, o sea, de cuando llevaba veinte días de evolución el proceso febril, nos presenta un dictamen de laboratorio con el siguiente resultado: Hm., 4.150.000; Leuc., 8.200; Hg., 79 por 100; Seg., 41; Bast., 5; Eos., 1; Linf., 51; Mon., 2.

Presenta también un informe radioscópico acusando negatividad completa.

Y con tales antecedentes, procedemos a explorar a la enferma:

Llama la atención ante todo, y no sólo al médico, quien la primera impresión que recibe es la de encontrarse ante una piel norafricana de un palúdico más, sino también la de personas de la calle que mortifican a la madre más y más con interrogatorios sobre el color pálido amarillento

que ofrece la niña. Esta tonalidad resalta tanto más ante la blancura de las córneas, bien ausentes de todo tinte ictérico. Las mucosas conjuntiva y labio bucal, no se corresponden en su ligera palidez con la más acusada de la piel. Buen estado general (la niña concurre al consultorio por su pie) y de nutrición. No se aprecia reacción ganglionar en ningún sector. Boca y faringe normal, con un molar careado no séptico. La exploración de los tonos cardíacos en la que nos detenemos con especial interés, no logra descubrirnos ninguna anomalía, como tampoco la pulmonar. Pulso, 85. Tensión arterial, 11-7. En la palpación del vientre recogemos una clara esplenomegalia con bazo que en su límite anterior alcanza el borde externo del músculo recto. El hígado rebasa apenas un través del reborde costal. El resto de la exploración es igualmente negativa. La temperatura en ese momento es de 36'6, y la última temperatura febril procede de las cinco de la mañana, en la que había permanecido desde las ocho de la tarde del día anterior.

La posibilidad de que nos encontremos ante una enferma palúdica adquiere ante nuestro razonamiento carácter de evidencia cuando conocemos la circunstancia de que el padre, donador de la sangre, durante su permanencia en Africa, hace ¡veinticinco años!, había padecido paludismo, si bien, y aquí el interés del caso, desde entonces no ha vuelto a tener ningún nuevo episodio con el carácter palúdico.

Interrogado posteriormente el padre, nos participa que en el año 1926 permaneció en Africa y que con frecuencia, y a lo largo del último año de su permanencia allí, tuvo accesos palúdicos frecuentes que motivaron el que hubiera de aplazarse el momento de su licenciamiento, permaneciendo un mes más que sus compañeros, en régimen de hospitalizado, en un campamento de San Gregorio. En los veinticinco años siguientes no ha vuelto a tener ningún episodio infeccioso, y, tras insistirle en que haga memoria, concluye en que, salvo un cólico nefrítico con expulsión de cálculo, no recuerda haber padecido fiebre durante ese período de tiempo.

Tan evidente nos resulta tal diagnóstico ante el período transcurrido desde la inyección de la sangre hasta la iniciación de los accesos (quince días), lo característico de éstos y los datos de la exploración clínica, que decidimos iniciar un tratamiento específico sin pérdida de tiempo; no obstante, y más que nada a título de confirmación documental, ordenamos se le haga una investigación de hematozoarios con toma de sangre anterior a la iniciación de aquél, acompañando una nota al analista para que preste toda su atención al caso, sin escatimar tiempo en la búsqueda sobre extensión y gota gruesa. En esa misma tarde se le hizo la toma de sangre, y dos horas después se le inyectaba a la niña, casi recién iniciado el acceso correspondiente a ese día, una primera dosis de 0'50 gr. de qq. (Solvochín) y otras dos, con la misma dosis, con intervalo de doce horas, continuando desde ese momento inyectándole cada veinticuatro horas una ampolla de Salvochín durante seis días consecutivos.

La respuesta terapéutica no pudo ser más eficiente. El acceso que se produjo el día en que verificamos la exploración, y en el curso del cual se le puso la primera inyección, fué el último de los que ha tenido y, transcurridos en el momento actual tres meses, la niña no ha vuelto a presentar fiebre.

El dictamen del analista, realizado con toda meticulosidad y orientado hacia un objetivo concreto, resultó, sin embargo, negativo, y literalmente dice así: "No se encuentra plasmodium ni en las extensiones ni en la gota gruesa".

* * *

Ante la historia clínica que queda transcrita, queremos hacer objeto de nuestro comentario dos aspectos con ella relacionados: primero, el de diagnóstico de paludismo que damos por cierto, y segundo, el de la patogenia del caso particular que es este enfermo.

En una región como la de Zaragoza, en la que el paludismo no existe, sería realmente sorprendente el que ante un caso esporádico y anómalo en su origen se le diagnosticase como se hace con una tifoidea o una amigdalitis. Sólo a los cuarenta y cinco días de evolucionar su enfermedad con acceso diario, la clínica de esta enfermita resultaba tan demostrativa que, tras haber convivido durante quince años como médico en regiones palúdicas, pensamos fuera craso error el no diagnosticarle.

Y nos daba luz a nuestro razonamiento, ante todo, el tiempo transcurrido desde la inoculación de la sangre del padre hasta la iniciación de los accesos febriles. Los quince días que, como período de incubación, habíamos comprobado personalmente en algún caso de impaludización efectuada en nuestra clínica de Tetuán sobre niños con neurolúes, constituían un dato muy significativo.

La intermitencia de la fiebre, con forma accesual iniciada con largo escalofrío de una hora como mínimo de persistencia, nos permitía descartar bastantes procesos sépticos en los que la fiebre más bien es remitente sin llegar en su descanso a los 37 grados, como en las del grupo tífico, o si remite hasta la apirexia, adoptando la forma típica en sierra, difícilmente podremos observar que la permanencia del enfermo en estado afebril sea tan prolongada como ocurría aquí.

Pero contra la existencia de una sepsis bacteriana teníamos otro dato de interés, cual es el del buen estado general que, fuera de las horas de pirexia, adoptaba la enferma, con ánimo y humor para entregarse a sus juegos y hacer su vida ordinaria hasta que el nuevo escalofrío obligaba a envolverla entre mantas. ¡Cuán distinto ésto del enfermo septicémico, niño o adulto, obligado a permanecer postrado en la cama y dándonos siempre la impresión del enfermo grave!

Las facies, ese detalle con el que primero se enfrenta el clínico, y que es también con el primero que cuenta para formar incluso un juicio anticipado, tantas veces cierto, sobre la naturaleza de la enfermedad de cada enfermo, venía en este caso a recordarnos a nuestros palúdicos de otrora. Pero aquí no podía ser. En Zaragoza no había paludismo. Y ante aquella palidez no exenta de tristeza; ante aquella pigmentación en la que resultaba más el componente melánico que el bilirrubínico; ante aquellas escleróticas tersamente nacaradas, hubimos de derivar el pensamiento hacia otros

derroteros y los diversos cuadros leucémicos y anémicos pusiéronse en guardia.

Pero el hemograma que se nos ofrece, realizado por ojos expertos con veinte días de evolución de la enfermedad, nada nos dice en tal sentido: un discreto grado de anemia y ninguna anomalía de la serie blanca, y veinte días de enfermedad ya eran suficientes para determinarlas si allí estuvieran presentes.

La vertiente tuberculosa, siempre a considerar ante todo enfermo que nos inspire perplejidad diagnóstica, podía descartarse ante un informe radioscópico reciente, negativo por completo (no lo hubiéramos hecho si en él existiera algún elemento positivo aunque impreciso), y el resultado de la exploración y antecedentes que nos permitía seguir adelante sin mayores indagaciones en tal sentido.

Nos restaba como único elemento positivo obtenido en la exploración, una esplenomegalia bien acusada que, para la edad de cinco años de nuestra enferma, había que relacionar con el proceso infeccioso en evolución y que, en armonía con el resto de la sintomatología palúdica que se nos ofrecía, catalogamos como de ese origen.

Clínicamente, pues, concluímos en formular tal diagnóstico de paludismo de origen transfusional y ello sin la confirmación del laboratorio o contra el dictamen negativo, mejor dicho, de éste, ya que en las extensiones practicadas hacía veinticinco días para determinar la fórmula leucocitaria, pudieron descubrirse los hematozoarios, de existir tal parasitación, ofreciéndolos a la consideración del clínico como hallazgo inesperado. Pero no es así, y ante tal negatividad indirecta, queremos hacer su investigación expresa y remitimos al enfermo al laboratorio con la indicación de que se buscasen en extensión y en gota gruesa hematozoarios del paludismo, investigación ésta que, como ya dijimos, fué también negativa.

Pero afortunadamente, cuando este dictamen llegaba a nuestro poder, habíamos obtenido ya la plena confirmación diagnóstica en aquel sentido, pues cuando se nos entrega, setenta y dos horas después de tomada la sangre, ya que no habíamos dado ninguna prisa a los familiares para que nos lo presentasen, la enfermita llevaba ya dos días sin que hubiera tenido ni escalofrío ni fiebre y tres inyectándole quinina. Adquiríamos por tanto la evidencia de tal diagnóstico sólo merced a la prueba terapéutica, con terapéutica específica a la que le habíamos sometido sólo con el enjuiciamiento clínico, prueba terapéutica que no pudo ser más brillante.

Veíamos a la enferma entre cinco y seis de la tarde, y desde nuestro consultorio marcharon directamente al laboratorio, ante el interés que se les mostró de que se le hiciese la toma de sangre antes de que se le pusiese la primera inyección del medicamento recetado. La toma de sangre se le practicó a las siete y, hecho que queremos hacer resaltar, cuando acababa de iniciarse el cotidiano acceso, pues cuando de regreso llegaban al domicilio de la enferma, ésta se encuentra en período de ascenso de la temperatura. Entre nueve y diez de esa misma tarde se le puso la primera inyección con 0'50 gr. de qq. (Salvochín). A las tres de la madrugada

había quedado de nuevo afebril y en ese día se le pusieron dos dosis de 0'50 gr. del mismo medicamento, a las diez de la mañana y por la tarde, sin que se presentase ya en este día el más ligero ascenso febril ni el precursor escalofrío. En los días consecutivos se continuó con una dosis diaria de 0'50 gr., según ya hemos indicado y, posteriormente, se le suministraron durante seis días dos comprimidos día de Atepe.

Tocante al diagnóstico, debemos ampliar nuestro comentario aun al aspecto que pudo ser generador de dudas, cual es el de los dos dictámenes negativos, uno de una forma indirecta y el otro directa sobre la presencia de hematozoarios en la sangre periférica de este enfermo. No debe ser muy dilatado el que nos inspira el primero, por cuanto en un análisis de rutina en el que sobre una extensión de sangre se trata de obtener una fórmula leucocitaria en el menor tiempo posible, cual demandan otras múltiples preparaciones que esperan su turno, no cabe pedir el que se dedique mayor atención a si los hematíes aparecen o no parasitados ante la posibilidad de un hallazgo inesperado.

Lo merece por el contrario más amplio el segundo análisis, en el que de una forma expresa van a buscarse tales parásitos lo que nos consta fué realizado con toda minuciosidad y esmero por el competente analista que lo verificó, a pesar de lo cual no fueron hallados. Y no fueron hallados, casi podemos asegurarlo, porque no se encontraban presentes. Ciertamente que cuando se investigan hematozoarios sobre una extensión, si la parasitación no es muy intensa, ocurre con frecuencia el que tras un cuarto de hora de búsqueda no se haya localizado un solo parásito, o también el que sólo nos sea dado contar un exiguo número de ellos, y esto en contraste con otras sangres en las que es raro el campo que desfila ante el ocular del observador sin algún hematíe parasitado. Pero diríamos de nuestra experiencia personal que fueron en mayor número aquéllas que éstas. Y esta es la razón de la gota gruesa impuesta para toda investigación de hematozoarios: con la gota gruesa realizamos un enriquecimiento de la preparación que suponemos parasitada, al igual que con otras técnicas se enriquecen otros medios orgánicos: esputo o jugo gástrico, en los que perseguimos la visualización del B. de Koch, o unas heces en las que se investigan huevos de parásitos intestinales. Pero en la gota gruesa es mucho más difícil, para ojos no habituados, aun estando enriquecidos los campos, el localizar los parásitos del paludismo, y ello así por cuanto no es el parásito íntegro, perfectamente delimitado y teñido que observamos en el interior del hematíe de la preparación extendida, lo que se nos dará ver en la gota gruesa, sino que en el magma de la masa hemática, que son las múltiples capas superpuestas de hematíes de una gota gruesa, deshemoglobinizada y teñida, lo que nos revelará la existencia de hematozoarios, no es el parásito íntegro que veíamos en la extensión, sino una fracción del mismo: el pigmento parasitario que en forma de granitos de hemozoina aparecen en agrupaciones bien diferenciadas, cada una de las cuales corresponde a un parásito.

Ante el dictamen negativo de un análisis, en este o en otro sentido, el clínico no puede ni debe ser categórico, y ésto que es axiomático en me-

dicina clínica, todos los médicos lo hemos comprendido perfectamente cuando los años de ejercicio van encaneciendo nuestras sienes.

Pero en el caso que comentamos se da una circunstancia que debemos poner también en la balanza a la hora de decidir. Hemos dicho que casi podíamos asegurar que en las preparaciones de sangre que se le hicieron a esta niña no se observaban parásitos porque en aquel momento no estaban presentes (se sobrentiende, en forma visible), y ello lo deducimos del momento en que le fué tomada la sangre y de lo que conocemos del ciclo evolutivo del parásito intrahemático.

Fijándonos en éste, y partiendo del esporozoito inoculado por el mosquito o por la transfusión en nuestro caso, vamos a llegar a un momento, distinto para cada plasmodio, en que completaba su esquizogonia en el interior de los glóbulos rojos, cuando el parásito ya adulto llega a su fase de partición, los hematíes parasitados, todos los hematíes en que se da esta circunstancia, quedan completamente destruídos y, simultáneamente, una amplia generación de merozoitos queda en completa libertad en el plasma, ocasionando, precisamente en ese momento, el acceso febril con su escalofrío inicial. Es, pues, ese momento en que acaba de producirse la dehiscencia de los hematíes parasitados, cuando los hematíes acaban de vaciarse de su contenido parasitario, cuando nuestra analista hace las tomas de sangre, y de esa forma nos podemos explicar el que su búsqueda resultase infructuosa. La evolución cronológica de los acontecimientos que hemos tenido interés en puntualizar y de la que antes dejamos reseña horaria, nos parece suficientemente demostrativa.

* * *

El segundo aspecto que nos proponemos comentar, y creemos que el que sugiere mayor interés científico, es el de la patogenia de este caso particular.

Resalta ante todo el hecho de que, transcurridos veinticinco años desde que el padre había padecido paludismo, y sin que durante ese lapso de tiempo haya presentado, según hemos tenido interés en puntualizar, ningún episodio infeccioso que haga pensar en la actividad de su antiguo paludismo, haya podido transmitirlo engendrado en el inoculado un estado de enfermedad activa con evolución característica.

En segundo lugar, cómo este palúdico, que hace veinticinco años no presenta ningún síntoma de tal, ha podido transmitir la enfermedad sin que a su vez él haya ofrecido subsiguientemente ninguna manifestación de actividad.

Debemos considerar estos problemas a la luz de las nuevas adquisiciones que se han sucedido desde que, en 1937, **James** y **Tate** plantearon como hipótesis para el paludismo humano el descubrimiento que hacen de un ciclo esquizogónico apigmentado que denominan "exoeritrocítico" en el paludismo aviar. En la infección humana, según estos autores, al igual que en el caso de la afectación por el "plasmodium gallináceum", los esporozoitos introducidos en la sangre, tras una permanencia fugacísima en ésta, serían captados por las células del sistema R. E. y depositados en todos los órganos que poseen células de este sistema. El esporozoito no

penetraría inmediata y directamente en el glóbulo rojo, como se ha pensado hasta ese momento, sino que comienza por alojarse en células del sistema conjuntivo y S. R. E.

Sucesivas investigaciones de carácter experimental: **Missiroli** y **Schulemann, Raffaele, Kikuth, Mudrow, Reichenow** y **Nauk,** han puesto en evidencia este ciclo exoeritrocítico para el paludismo aviar. Transcurridos siete u ocho días desde que se hace la inoculación, y durante los cuales los parásitos inoculados no pueden comprobarse en la sangre ni por reinoculación ni por microscopía, se puede observar en el citoplasma de las células del S. R. E. formas del parásito con un número de núcleos variable. Los esporozoitos, una vez que han parasitado estas células reticuloendoteliales, se multiplicarían en su interior originando formas de división con abundantes merozoitos que para **Raffaele** serían de dos tipos: histótropos, que pasarían a parasitar nuevas células retículoendoteliales, y hemótropos, que parasitarían a los hematíes; a los primeros se les comprueba como macroesquizontes, menores en número, con formas de partición hasta de 64 núcleos, cuyos macromerozoitos resultantes estarían encargados de mantener el ciclo intrarretículoendotelial; a los segundos, como microesquizontes, con formas de partición hasta de 200 núcleos, de menor tamaño, y cuyos micromerozoitos en mucho mayor número, y más pequeños, estarían encargados de llevar la infección a la sangre. Esta diferenciación de dos tipos de esquizontes comenzaría a partir de la segunda generación y, en las sucesivas, se produciría un aumento, siempre creciente, de los microesquizontes a expensas de una disminución proporcionalmente paralela de los macroesquizontes.

Estos conceptos que, en lo esencial, se consideran hoy como absolutamente ciertos en lo que afecta al paludismo aviar, si bien no han sido suficientemente demostrados en el paludismo humano hasta el momento actual, dejan ya poco margen de duda de que puedan ocurrir en la misma forma.

Shortt, Garnhan y **Malamos** (1948) llegan a la comprobación de aquellos hechos en experimentos realizados con mamíferos. Inoculando a monos P. cynomolgi, cuya semejanza con el P. vivax se sabe muy estrecha, y sacrificando a los animales a los siete días, han podido demostrar la presencia de esquizontes en el parénquima hepático, y esta localización hepática de los parásitos aclara, por lo tanto, cuál sea el lugar de residencia de los mismos antes de su entrada en los hematíes.

Estos hallazgos son confirmados por **Hawking, Perry** y **Thurston** trabajando con el mismo P. cynomolgi. Tras la inyección de esporozoitos en el mono, controlan su existencia durante dos-cuatro horas en la sangre y tejidos subcutáneos por subinoculación y microscopía; después desaparecen, no pudiéndolos demostrar en el espacio de ocho días, tras los cuales la sangre se hace nuevamente infectante. El paso de parásitos de los tejidos a la sangre pudo determinarse primeramente a los siete días y veintitrés horas después de la inyección de esporozoitos al animal, y parece continuar asincrónicamente por varios días. Encuentran formas plasmodiales, similares a las referidas por **Shortt** y **Garnhan** en el material extraído de monos;

cinco días, siete días y quince horas, y siete días y veintitrés horas después de la inyección de esporozoitos. Estas masas que representan estadios del desarrollo precoz del parásito, se encuentran dentro de las células parenquimatosas del hígado que se distienden enormemente al crecer los parásitos.

Haremos referencia, por último, a los trabajos realizados por **Fairle** (citados por **Aguirre Jaca**) sobre material humano, publicados con dos años de anterioridad (1946) a los que acabamos de citar y que en consonancia con ellos dejan poco margen de duda acerca de la existencia de un estadio de desarrollo del parásito en las células fijas del S. R. E., similar al que pudo ser demostrado primeramente para la malaria aviar. Sobre voluntarios picados por mosquitos ciertamente infectados, observa **Fairley** que los esporozoitos desaparecen de la sangre a los treinta minutos de la picadura y posteriormente no se pueden demostrar parásitos circulantes hasta pasados siete días de la inoculación en el caso del P. vivax, y nueve días si la inoculación se hizo con P. falcíparum, viniendo a demostrar tal precisión en la reaparición de los parásitos en la sangre circulante, la existencia de un ciclo uniforme de desarrollo.

El problema patogénico que nos plantea este caso, con todas las deducciones que se desprenden de tales investigaciones, es, sin embargo, algo más vasto que el que se ha planteado y en cierto modo aclarado en relación con las recidivas tan frecuentes en todo palúdico.

La existencia de formas apigmentadas exoeritrocíticas, concluyen todos los autores, en que vienen a explicar tales recidivas, y el hecho de que aquéllas no sean atacadas por los medicamentos antipalúdicos conocidos hasta el momento actual, hace sospechar el posible papel que juegan en el desencadenamiento de las mismas. Aquellas formas perviven acantonadas en el retículo endotelio y una circunstancia por la que éste resulta, diríamos, conmocionado: un choque emotivo, un episodio infeccioso, la esplenocontracción provocada por una dosis de adrenalina, permiten el que se viertan a la sangre aquellos microesquizontes cuyos micromerozoitos engendrarán el nuevo acceso palúdico.

Pero el caso que comentamos, en el que se dieron circunstancias que apoyarían tal directriz del raciocinio: un choque emotivo cual supone la impresión para el padre de que su hija padece una poliomielitis, tras el cual se hace la toma de sangre que transmitirá el paludismo a la hija, aquel supuesto no tiene, aparentemente al menos, confirmación, por cuanto en el padre no se produce la más mínima muestra de recidiva, a pesar de lo cual su sangre estaba infectada. El padre debió sufrir una recidiva.

Y decimos que aparentemente porque, en realidad, lo que nos evidencia tales hechos es que en el palúdico, que en este caso transmite la infección sin padecerla, existe un estado de inmunidad específica que impide el que su organismo se vea afectado por manifestaciones activas de la enfermedad que, hace veinticinco años, con sus múltiples recidivas, con el carácter de gran enfermedad palúdica que padeció, la ha engendrado.

He aquí, a nuestro juicio, el máximo interés que ofrece este caso y que justifica su publicación: el de patentizarnos la realidad de una inmunidad

persistente y, tanto o más que esto, el que ese estado de inmunidad no sea óbice para que transmita la enfermedad; la comprobación diríamos que se obtiene de un portador sano de infección palúdica.

La inmunidad contra el paludismo es hecho comprobado, aunque no suficientemente explicado, tanto en su modalidad congénita o natural como adquirida. Todos quienes hemos vivido en zonas intensamente paludizadas hemos comprobado la existencia de personas que habían llegado a la senectud sin haber padecido un solo acceso palúdico, deduciendo el congenitismo de su inmunidad, no muy frecuente pero real.

Pero la inmunidad adquirida, con sus características diríamos morfológicas y sus fundamentos, permanece hoy aún bien distante de haber sido interpretada. Los intentos de ponerla de manifiesto con pruebas biológicas, cual la propuesta por **Henry,** con reacción que lleva su nombre, en la que se utiliza una hipotética propiedad floculante del suero de palúdicos frente al pigmento melánico, y otras basadas en el principio de la desviación del complemento, cuales la de **Thompson,** que utiliza cultivos de hematozoarios; la de **Savitchenko** y **Boronof,** con extracto de hígado de palúdicos; la de **Blasi** con sangre rica en parásitos; así como otras pruebas que investigan las precipitinas: reacción de **Roco** y de **Taliaferro,** no han pasado de puros intentos o hipótesis de trabajo sin repercusión sobre la clínica.

Tanto hoy como ayer, y este ayer alcanza hasta milenios, la infección palúdica sigue afectando a inmensas zonas del Globo con casi infinito número de personas enfermas. El mecanismo por el que el organismo humano no se defiende contra bacterias y cocos creando inmunidad, no despliega análoga actividad ante el hematozoario y la única conclusión a la que se ha llegado tras las observaciones clínicas y epidemiológicas, y últimamente a las del paludismo experimental de la paludización terapéutica, es la de que la obtención de inmunidad frente al paludismo es un proceso lentísimo, al que sólo se llega después de haber pasado por una verdadera "gran enfermedad palúdica" comprensiva de los numerosos episodios que se suceden en lapso de años entre la primoinfección y las últimas recidivas o nuevas reinfecciones con las mismas características de actividad que la primera. Al final de uno de estos episodios, el individuo adquiere inmunidad bastante sólida, a menudo suficiente para asistir a los futuros ciclos epidémicos, o en ámbitos en plena impregnación endémica, en calidad de espectador impasible.

Kikuth ha denominado a este estado de inmunidad, o al grado máximo de la misma "inmunitas non esterilisans", la que entraña un concepto de la misma, exacto, máxime discurriendo sobre las características del caso que nos ocupa. Inmunidad perfecta que, cual la del variólico, le guarda de nuevos brotes y contagios de la enfermedad, posiblemente para toda su vida, pero que, sin embargo, permite que la difunda porque su organismo no ha quedado estéril. El parásito sigue viviendo en él y lo ha hecho en nuestro caso a lo largo de veinticinco años que transcurrieron desde que ofreció la última prueba clínica de su actividad.

Salvo estos datos sobre inmunidad palúdica, suministrados en su casi

totalidad por la clínica y la epidemiología, poco más se conoce si tratamos de profundizar sobre los mecanismos biológicos que la engendran, ya que, en sí, bien poco dice en este sentido el papel asignado por **Platkow** a los leucocitos basándose en su experimentación con el método de la gota pendiente, con el que comprueba que la celeridad con que los fagocitos se dirigen al parásito varía bastante de unos casos a otros, demostración a lo sumo de distintos grados de inmunidad, así como con la lisis completa del hematíe y del parásito que observa en sus experiencias, de cuyo parásito queda sólo sin disolver la hemozoina, pigmento éste que, transportado hasta el retículo endotelio, en el que se le comprueba, sería el antígeno específico que despertaría la inmunidad.

La inmunidad, en sentido genérico de defensa del organismo contra la enfermedad, ha sido objeto, durante los últimos años, y bajo el signo de los modernos métodos físico-químicos de investigación: microscopio electrónico, principalmente, de interpretaciones que por su fondo objetivo inducen a la convicción. No nos hemos de extender sobre ello y sólo sí remitir al magnífico trabajo sobre "Patología del conjuntivo, inflamación y alergia" de **Rof Carballo,** en cuyo apartado "Proteinopoyesis e inmunidad" se exponen con claridad meridiana estas concepciones. Trata de dar una explicación a las teorías de **Haurowitz** y **Pauling,** cuyo punto flaco radica en comprender cómo se renueva el antígeno a nivel de la zona de síntesis proteínica, para continuar ejerciendo su acción a veces durante toda la vida. Los descubrimientos de **Casperson** sobre metabolismo de los polinucleótidos de ribosa en el sistema endocelular, le dan pie para llegar a tal solución, que no estaría precisamente en tal renovación del antígeno, sino en la huella que éste marcase en la matriz proteinopoyética de la célula, de la que se sabe que está en la inmediata vecindad de los cromosomas.

Desconocemos, pues, cómo ocurren los fenómenos biológicos en la instauración de la inmunidad palúdica y sólo sí podemos asegurar que existe. Sus características difieren de las de otras inmunidades específicas, como difieren entre sí las que el organismo crea ante cada antígeno: desde la tenuísima, evaluada en días, de los virus gripales, hasta las persistentes y vitalicias del virus poliomielítico; desde la que tantas enfermedades infecciosas padecidas instauran con carácter permanente a las más limitadas que los mismos agentes patógenos inducen cuando les hacemos actuar con carácter de vacunas. Posiblemente, toda inmunidad tendría en su origen un substrato común, y las diferencias entre unas y otras vendrían determinadas por diversos factores dependientes todos ellos de las características biológicas o estructurales peculiares de cada antígeno.

Existió, por último, otro motivo para traer este tema sobre palulismo a esta tribuna que tanto interés muestra por todos los aspectos de la medicina o patología en Aragón, y es el pensar que esta región, indemne en el momento actual de esta afección, casi podemos dar por seguro que no lo estará mañana. El enemigo, podríamos decir, no sólo está ya a las puertas de la fortaleza, sino que se ha introducido en ella siguiendo la ruta del Ebro, con sus arrozales en plena producción, de poblaciones tan próximas a Zaragoza.

El anophelismo sin paludismo es hecho suficientemente comprobado y de ello se dió precisamente en Aragón, durante la última guerra, una prueba más. Por los frentes de Aragón, en todas sus latitudes, pasaron buen número de palúdicos y según nuestras referencias orales de aquellos días, en la provincia de Huesca, en plena zona pirenaica, se dieron no pocos casos de infectación palúdica. Nada ofrece de particular el que entre los combatientes se comprobase en sus accesos febriles el hematozoario, pues circunstancias bien propicias para la recidiva son aquellas a que viene sometido en sus emociones y fatigas físicas. Nada podríamos deducir de tal hecho, pero si, como dichas referencias atestiguaban, entre la población indígena de lugares próximos al frente hubo casos de esta enfermedad antes allí desconocida, forzosamente había que deducir, como se hizo, que en estas latitudes existía anophelismo al que le bastó el que se pusiesen a su alcance enfermos de paludismo para que se completase el ciclo, y los mosquitos que anteriormente eran inocuos pasasen a ser infectantes.

Esto puede ocurrir, y es lo más probable que suceda en años inmediatos, en zonas más amplias de la geografía aragonesa y ello no debe cogernos de sorpresa a los médicos que aquí trabajamos. Contra ello debemos ponernos en guardia, y no sólo por cuanto suponga de peligro en las frecuentes transfusiones o simples hemoterapias a que en la época actual venimos entregados, sino también para procurar mantenernos al día en relación con los problemas epidemiológicos y de lucha que esta enfermedad plantea.

Nuestro portador, sano de gérmenes infectantes, que sin manifestaciones activas de enfermedad transmitió ésta a su hija en virtud de una transfusión, puede ser, al igual que buen número de antiguos palúdicos diseminados tras su permanencia en regiones palúdicas por todo el ámbito nacional, puntos de partida para nuevos focos endémicos. **Pittaluga** señala ya a las provincias de Huesca y Zaragoza como más castigadas que otras de la cuenca, con zonas de paludismo endémico en el partido de Barbastro, en Sariñena, en pueblos del valle del Cinca y del Alcanadre y, por otra parte, dice, toda la ribera del Ebro, entre Alagón y Caspe; muy en particular los territorios comprendidos entre Pina, Sástago, Escatrón y Caspe, son palúdicos en grado considerable. No será mucho decir, por tanto, que estas regiones con anophelismo comprobado, hoy en que las circunstancias han variado radicalmente al instaurarse en ellas el cultivo del arroz, que por los índices de producción ha de incrementarse más y más, habrán de experimentar un paralelo incremento en la extensión de tal endemia, si es que han subsistido tales focos endémicos después del año 1918, en que aportaba **Pittaluga** aquellos datos, o reavivarse en el caso de que se hubieran apagado. En todo caso, pensamos, puede ser ello un nuevo problema sanitario que a todos ha de interesarnos.

BIBLIOGRAFIA

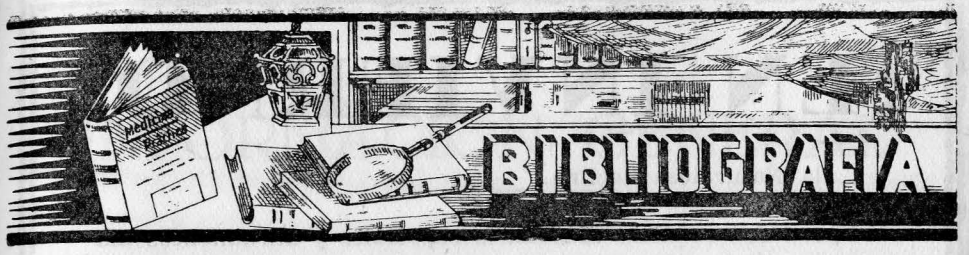
F. Hawking, W. L. M. Perry y J. P. Thurston.—Formas tisulares de los parásitos del paludismo. The Lancet, 22-5-48.

H. E. Shortt, P. C. Garnham y B. Malamos.—Estadio preeritrocítico del paludismo de los mamíferos. British Med. Journal, 31-1-48.

Aguirre Jaca.—Los modernos medicamentos antipalúdicos. Rev. Clin. Española. T. XXXIV, p. 55.

Rof Carballo.—Patología del conjuntivo, inflamación y alergia. Rev. Clin. Esp. T. XXXV, p. 365.

G. Pittaluga.—Enf. de los países cálidos. Editorial Calpe, 1924.



Sistema nervioso central. Anatomía funcional y fundamentos de Patología.—Por el Profesor L. Jiménez González. Un tomo en cuarto mayor, de 478 páginas y 160 figuras en negro y color. Editorial "Heraldo de Aragón". Zaragoza, 1953.

De pocos libros se puede decir con justicia que "llenan una laguna" en la literatura de tal o cual especialidad, no obstante ser empleados dichos términos por los críticos, con excesiva largueza. Sin embargo al que hoy comentamos tiene que otorgársele aquel galardón por derecho propio, pues no en vano resuelve el problema del estudio simultáneo de la Anatomía, Fisiología y Fisiopatología del Sistema Nervioso Central, que constituía una necesidad acuciante en la Neurología.

Esta coordinación, por sí sola ya hace que se pueda considerar al libro como único en su género, pero es que a mayor abundamiento, el Prof. Jiménez, en su obra, rompiendo viejos moldes, combina las materias con tal didactismo que hace amena una materia ya de por sí asaz, intrincada y compleja.

Su lectura nos hace olvidar con júbilo aquellas anatomías neurológicas de nuestra época de estudiante, a través de las que no veíamos en el sistema nervioso más que un conjunto de neuronas, núcleos y fibras, sin hilazón ni finalidad convincente, y que eran la causa de que más tarde, al adentrarnos en la Patología Médica, nos aparecieran los síndromes neurológicos como hechos de insoluble interpretación.

En el estudio de la Neurología no es posible divorciar una de otra, la Anatomía, la Fisiología y la Patología, pues ello conduce a interpretaciones equivocadas, amén de crear un cúmulo de dificultades en el reconocimiento de los cuadros patológicos. Por esto, si se ha de tener un concepto claro y concreto de la materia, es preciso que aquellas tres facetas se vean aunadas e íntimamente entrelazadas, como plenamente se realiza en la obra que comentamos.

En la primera parte del libro, dedicada a generalidades, sienta el autor las bases imprescindibles para la buena comprensión de los complejos mecanismos que ulteriormente han de ser analizados.

En los sucesivos capítulos, en total 18, se estudian los distintos segmentos de los centros neurales, haciendo en cada uno de ellos una previa descripción simultánea de la estructura y de la función, y seguidamente de su fisiopatología, en la que con sencillez y absoluta claridad se van deduciendo las características más fundamentales de los síndromes neurológicos correspondientes.

Las nuevas orientaciones y los más modernos conceptos, junto a los clásicos y hoy bien admitidos, son recogidos en la obra y redactados en forma concreta y precisa, sin divagaciones, y en modo perfectamente asimilable.

Felicitamos al Profesor Jiménez González por su magnífico libro, al que auguramos un gran éxito, pues sin duda no faltará en la biblioteca del médico y del estudiante.

La Editorial "Heraldo de Aragón" también merece nuestro más sincero pláceme por el gran cuidado que ha puesto en la impresión y el esmero en su presentación.

DR. DOLSET.

INFORMACION GENERAL

LXXV ANIVERSARIO DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS

1878 - 1953

Barcelona, del 23 al 25 de abril de 1953

AVANCE DEL PROGRAMA

SESIONES CIENTIFICAS

Durante los días del 23 al 25 de abril tendrán lugar en el gran salón de actos de la Casa del Médico unas importantes Sesiones Científicas, en el curso de las cuales se dará lectura a todas las comunicaciones anunciadas en el adjunto programa.

La duración de la exposición por cada comunicante será sólo de *diez minutos*, concediendo que cada Asociación puede presentar una sola comunicación de duración máxima de *veinte minutos*.

Al objeto de reducir al mínimo el tiempo de exposición, *no habrá discusión general* de los temas presentados.

Todo miembro Jornadista o Académica que desee hacer una objeción o pedir una aclaración sobre determinado punto o conferenciante, deberá hacerlo por escrito y entregar el documento a la Secretaría General de esta Academia antes del día 15 de abril.

La Academia pone a disposición de todos los médicos distintos salones para entablar consultas con los conferenciantes, al objeto de no interrumpir la marcha de la exposición general de las Comunicaciones.

Todas las Comunicaciones serán publicadas en un "Libro de Actas", que será entregado a cada Miembro Numerario de la Academia de Ciencias Médicas, a los Miembros Protectores o Colaboradores y a los señores Médicos inscritos a esta Reunión.

Las sesiones científicas empezarán cada día a las nueve y media de la mañana y a las tres y media de la tarde.

Todos los días, por la tarde, de seis a nueve, en el mismo salón de conferencias, se proyectarán interesantes films científicos y de divulgación médica.

PUBLICACIONES

Aparte de los "Avance de Programa" y circulares, anuncios y artículos que están destinados a la propaganda del 75 Aniversario de la Academia, las "Publicaciones" del Aniversario serán *tres:*

1.° Programa Oficial, en el que se especificarán todos los actos con el horario respectivo.

2.° Libro de *Honor* de la *Academia de Ciencias Médicas*, en el que constará la historia de la Academia hasta nuestros días y los proyectos a desarrollar. b) Las fotografías y biografías de todos los Presidentes de la

Academia. c) Anecdotario o historia vivida de la Academia. d) Nombres de los miembros de la Junta Directiva, de la Junta Consultiva y de las Juntas de todas las Asociaciones. e) Todos los discursos pronunciados.

3.° Libro de Actas, en el cual se publicarán todas las Comunicaciones presentadas y comentadas.

4.° Fotografías del Congreso.

EXPOSICION INDUSTRIAL

El día 22 de abril será inaugurada la Exposición Industrial relacionada con la Medicina.

Diversos stands distribuídos por la Casa del Médico pondrán de manifiesto el desarrollo de la Industria químico-farmacéutica nacional y extranjera, de las publicaciones médicas, de la fabricación de material fotográfico y de material quirúrgico, y de todo cuanto tenga directa o indirectamente relación con la medicina.

Todas las casas comerciales tendrán gusto en ponerse en relación con la clase médica para facilitarles el conocimiento de las más modernas adquisiciones en los distintos campos enunciados.

EXPOSICION FOTOGRAFICA

Durante los días de las Jornadas, podrá ser visitada la Exposición de Fotografías de AA. médicos, que tendrá lugar en la Casa del Médico.

Sólo podrán concurrir a ella los Médicos Miembros de la Academia y los Médicos Inscritos en las Jornadas del 75 Aniversario.

Se concederán valiosos premios a las que el Jurado considere merecedoras de ellos.

Los Médicos que deseen concurrir a esta exposición pueden solicitar de esta Secretaría todos los detalles pertinentes, así como los boletines de inscripción.

EXPOSICION DE PINTURAS Y ESCULTURAS DE ARTISTAS MEDICOS

La Asociación Médica de Cultivadores de Artes Plásticas (A. M. C. A. P.) ha organizado, de acuerdo con la Academia, una exposición de pinturas y esculturas de artistas médicos, que estará abierta durante los días de las Jornadas del Aniversario. Esta exposición tendrá lugar en los salones de la Academia, en la Casa del Médico.

Se concederán premios a las obras que el Jurado estime merecedoras de ellos.

Los Médicos que deseen concurrir a estas exposiciones pueden solicitar de esta Secretaría todos los detalles pertinentes, así como los boletines de inscripción.

FESTEJOS

El viertes, día 24 de abril, a las 10'30 de la noche, tendrá lugar en el histórico Salón del Tinell, un Concierto de Orquesta, con Coros y Solistas, ejecutándose, en una de las partes, fragmentos de la "Misa", obra del doctor don José de Letamendi.

Un Comité de Damas cuidará de atender a las esposas de los señores médicos que, domiciliados fuera de Barcelona, asistan a las fiestas del Aniversario.

Una comida de hermandad dará fin a las fiesta del Aniversario. Precio del tiquet: 150 pesetas.

INSCRIPCIONES

Serán Miembros Numerarios de las Jornadas del Aniversario todos los socios numerarios de la Academia de Ciencias Médicas, mientras su inscripción sea anterior al primero de enero de 1953. No tendrán que pagar cuota y recibirán las publicaciones correspondientes.

Con el fin de conseguir una organización lo más perfecta posible, se ruega la inscripción, llenando y enviando lo más pronto posible el adjunto "Boletín".

Los Médicos que *no* son socios numerarios de la Academia de Ciencias Médicas, para tener derecho a las "Publicaciones" de las Jornadas del Aniversario, poder tomar parte en las discusiones, como indicamos anteriormente, y a los festejos, tendrán que satisfacer la cuota de *ciento cincuenta pesetas.*

Tanto los Socios Numerarios de la Academia de Ciencias Médicas como los que *no* lo son, para poder asistir a la *cena del Aniversario* deberán inscribirse con quince días por lo menos de antelación, es decir, antes del día 7 de abril, y satisfacer en el momento de la inscripción el valor del tiquet de *ciento cincuenta pesetas.*

Nota.—La Secretaria General se reserva el derecho de alterar el Plan General de estas fiestas si circunstancias especiales obligaran a ello.

COMITE EJECUTIVO

Presidente, Dr. A. Pedro y Pons; Secretario general, Dr. M. Garriga Roca; Publicaciones, Dr. M. Carreras Roca; Prensa y Propaganda, Dr. A. Puigvert; Sesiones Científicas, Dr. Juan Gibert Queraltó; Sesiones Cinematográficas, Dr. José Soler Roig; Exposición Científica, Dr. José Oriol Anguera; Exposición Artística, doctor J. Monguió; Exposición Fotográfica, Dr. Félix Fornells; Exposición Comercial, Dr. E. Umbert; Conciertos Musicales, Dr. F. Saval; Tesorería y Administración, Dr. Juan Comas Funallet; Organización, local, altavoces, etc., doctor J. Planas Guasch; Reportaje fotográfico, Dr. R. Badell Massó; Festejos y Cena, Dr. A. Martí Granell, y Comité de señoras, Excma. Sra. D.ª María Giménez de Bardají.

COMUNICACIONES

ASOCIACION DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

1.ª "Fisiopatología de los Esteroides", por el Dr. J. Laporte Salas.

2.ª "Tratamiento de la Obesidad y sus errores", por el Dr. J. M. Vilaclara Mir.

3.ª "Tratamiento del Hipertiroidismo", por el Dr. Ch. de Nogales Quevedo.

4.ª "Tratamiento de la Diabetes", por el Dr. J. Camps Juncosa.

5.ª "Tratamiento de la Insuficiencia Suprarrenal", por el Dr. C. Pérez Vitoria.

ASOCIACION DE TISIOLOGIA

1.ª "Evolución de la cirugía de la tuberculosis pulmonar", por Dr. Jacinto Reventós Bordoy.

2.ª "Diagnóstico precoz del cáncer bronco-pulmonar", por los doctores E. Bieto Reiman y J. Sanglas Casanovas.

3.ª "Un año de experiencia con Hidracida del ácido isonicotínico", por los Dres. J. Cornudella Capdevila y T. Seix Miralta.

4.ª "La indicación terapéutica en la tuberculosis tráqueo-bronco-pul-

monar", por los Dres. Luis Sayé y J. Oriol Anguera.

ASOCIACION DE CARDIOLOGIA-ANGIOLOGIA

1.ª "El tratamiento actual de la estenosis mitral", por los doctores Prof. J. Gibert Queraltó y J. Paravisini.

2.ª "Tratamiento actual de las trombosis venosas de las extremidades", por los Dres. F. Vidal-Barraquer y J. Martorell.

3.ª "Tratamiento funcional de la hipertensión arterial", por los doctores A. Rodríguez Arias y F. Ballesta Barcóns.

4.ª "Cardiopatías congénitas quirúrgicas, por los Dres. F. de A. Estapé, A. Caralps y V. Brossa Torres.

5.ª "Tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca congestiva", por los Dres. J. Cuxart Bartolí y A. Trujols Queraltó.

ASOCIACION DE HEMATOLOGIA-HEMOTERAPIA

1.ª "Recientes adquisiciones en Hematología y Hemoterapia, por el doctor J. Guarch Sagrera.

2.ª "Tratamiento de elección en las principales anemias", por el doctor P. Farreras Valentí.

3.ª "La cuarta fase de la coagulación: fibrinolisis. Su interpretación clínica", por el Dr. Walter Oppenheimer.

4.ª "Las distintas formas de la Hemoterapia y sus indicaciones", por el Dr. M. Miserachs Rigalt.

5.ª "La inmunohematología como base de un nuevo aspecto de la patología", por el Dr. A. Raichs.

ASOCIACION DE BIOLOGIA MEDICA

1.ª "Novedades de interés clínico en el terreno de la Bioquímica", por los Dres. J. Gras y J. Permanyer.

2.ª "Novedades de interés clínico en el terreno de la Serología y la Bacteriología", por los Dres. E. Fernández Pellicer y A. Foz.

3.ª "Novedades de interés clínico en el terreno de la Citología y Anatomía patológica", por los Dres. F. Ciscar y R. Roca de Vinyals.

SOCIEDAD CATALANA DE PEDIATRIA

1.ª "Indicación de los progresos en Pediatría en el último decenio", por el Dr. Augusto Brossa Bosque.

2.ª "Tratamiento actual de la meningitis tuberculosa infantil", por el Prof. D. Rafael Ramos Fernández.

3.ª "Concepto y límites de la pequeña insuficiencia hepática", por el Prof. Dr. Pedro Martínez García.

4.ª "Diagnóstico y tratamiento de las meningitis, no tuberculosas, en el niño", por el Dr. J. M. Sala Ginabreda.

5.ª "Vacunaciones útiles en el niño", por el Dr. Pedro Calafell Gibert.

ASOCIACION DE NEUROLOGIA-PSIQUIATRIA

(Neurología)

1.ª "Los progresos de la Neurología en los últimos 75 años", por el Dr. Ignacio de Gispert Cruz.

2.ª "Diagnóstico y tratamiento de la medulopatía funicular asociada a la aquilia gástrica", por los doctores L. Barraquer Ferré, I. Barraquer Bordas y R. Ruiz Lara.

3.ª "La electroencefalografía en las epilepsias", por los Dres. J. M. Samsó Dies y J. Vila Badó.

(Psiquiatría)

1.ª "Los progresos de la Psiquiatría en los últimos 75 años, por el Dr. A. Martí Granell.

2.ª "El Psicodrama", por el doctor J. Obiols Vié.

3.ª "Resultados terapéuticos de la lobotomia", por el Dr. J. Beá Montagut.

4.ª "Psicoterapia de Grupo", por el Dr. Leopoldo Monserrat.

5.ª "Tratamientos modernos del alcoholismo inveterado", por el doctor Joaquín Fuster Pomar.

ASOCIACION DE DERMATOLOGIA Y SIFILIOGRAFIA

1.ª "Orientaciones de la Especialidad Dermatológica durante el último bienio", por el Dr. Santiago Noguer Moré.

2.ª "Tratamiento de la Sífilis precoz con penicilina.—Resultados.—Importancia social", por el Prof. Javier Vilanova Montiu.

3.ª "Orientaciones diagnósticas y terapéuticas de las micosis superficiales de la piel", por los Dres. J. Mercadal Peyrí y E. Umbert Torrescasana.

4.ª "Las infecciones cutáneas piógenas y su tratamiento actual", por el Dr. J. Cabré Claramunt.

5.ª "Etiopatogenia y tratamiento de las Alopecias" por los Dres. E. Bassas Grau y M. Bassas Grau.

ASOCIACION DE REUMATOLOGIA

1.ª "Avances de la Reumatología en los últimos 20 años", por los doctores P. Barceló, A. Serra Peralba, E. Batalla Boixet, J. Salvatella Viñals, A. Santamaría y C. Alegre.

2.ª "Las osteoporosis", por los doctores L. Sans Solá, R. de Dalmases, V. Tort Munteys, C. Angenault, F. Blanc y J. Heredia.

3.ª "Analogías y diferencias anatomoclínicas entre las cervicobraquialgias y las lumbociáticas", por el Dr. R. Cirera Voltá.

4.ª "Fibrositis", por los Dres. A. Carreras Bayes, J. M. Arcusa y J. Escarpenter Oriol.

ASOCIACION DE ANESTESIOLOGIA

1.ª "Concepto de la Anestesiología moderna", por el Dr. J. Miguel Martínez.

2.ª "Complicaciones graves en Anestesiología", por el Dr. D. Montón Raspall.

ASOCIACION DE CIRUGIA

1.ª "Orientaciones y caracteres de la Cirugía moderna", por el Prof. doctor Pedro Piulachs Oliva.

2.ª "Tratamiento de los cálculos residuales del coledoco", por el doctor Jaime Pi Figueras.

3.ª "Tratamiento del mega-esófago", por el Dr. J. Soler Roig.

4.ª "Oclusión intestinal post-operatoria", por el Dr. Joaquín Trías Pujol.

5.ª "Cáncer facial. Tratamiento quirúrgico", por el Dr. Pedro Gabarró García.

ASOCIACION DE CIRUGIA ORTOPEDICA Y TRAUMATOLOGICA

1.ª "Ultimos avances en Cirugía ortopédica", por el Dr. Ramón San Ricart.

2.ª "Los bloqueos quirúrgicos articulares", por el Dr. J. M.ª Vilardell Permanyer.

3.ª "Maniobra de desenclavamiento de las fracturas pertrocantéreas de fémur", por el Dr. Antonio Morgades Novell.

4.ª "Cuándo debe tratarse el pie zambo congénito", por el Dr. Luis Ribó Ríus.

5.ª "¿Lumbago de esfuerzo o alga lumbar?", por el Dr. L. Boch Avilés.

ASOCIACION DE TOCO-GINECOLOGIA

1.ª "La evolución de la Ginecología en mi vida académica", por el profesor Dr. V. Cónill Montobbio.

2.ª "Uso y abuso de los estrógenos en Ginecología", por el Dr. J. Vanrell Cruells.

3.ª "Diagnóstico precoz del cáncer de útero", por el Dr. Alberto Ponjoán.

4.ª "Orientaciones de la Obstetricia actual", por el Dr. Santiago Dexeus Font.

5.ª "Desprendimiento precoz de la placenta", por el Prof. Dr. M. Usandizaga.

ASOCIACION DE OFTALMOLOGIA

1.ª "Conceptos básicos sobre estrabismo. Normas para el médico práctico", por el Dr. J. M. Deó Ridruejo.

2.ª "Evolución de la facoerisis", por el Dr. Ignacio Barraquer Barraquer.

3.ª "El uso de los anteojos", por el Dr. Hermenegildo Arruga Liró.

4.ª "Terapéutica oftalmológica.—Breve reseña de su evolución", por el Dr. F. Bordas Salellas.

ASOCIACION DE ODONTO-ESTOMATOLOGIA

1.ª "Sinopsis de actualidad estomatológica", por el Dr. Juan Carol Montfort.

2.ª "Terapéutica del foco infeccioso periapical", por el Dr. José Noguer Molins.

3.ª "Dietética y caries dentaria", por el Dr. J. Beltrán Codina.

4.ª "Consideraciones sobre la terapéutica por el fluor", por el doctor Santiago Jané Ferrer.

ASOCIACION DE OTO-RINO-LARINGOLOGIA

1.ª "Estado actual de la Oto-rinolaringología", por el Prof. Dr. Poch Viñals.

2.ª "Una causa frecuente y poco conocida de cefalalgias", por el doctor J. Abelló Roset.

3.ª "¿Qué puede pedirle el médico general a la broncoscopia?", por el Dr. Andrés Pinart Revoltós.

4.ª "La foniatría como auxliar de la cirugía", por el Dr. Jorge Perelló.

5.ª "Recuperación quirúrgica de las sorderas", por el Dr. J. R. Iturriagagoitia.

ASOCIACION DE OTO NEURO OFTALMOLOGIA

1.ª "Confinia. Oto Neuro Oftalmológica", por el Prof. Dr. Soria y por el Dr. A. Subirana.

ASOCIACION DE UROLOGIA

1.ª "Revisión de conjunto sobre los últimos conocimientos urológicos", por el Dr. F. Serrallach.

2.ª "La anuria, factores patogénicos y conducta terapéutica", por el Dr. M. Bretón.

3.ª "La tuberculosis urinaria, sus modernas directrices terapéuticas", por el Dr. A. Puigvert.

4.ª "Riñón e hipertensión", por el Dr. P. Gausa.

ASOCIACION DE RADIOLOGIA ELECTROLOGIA

1.ª "Indicaciones y resultados clínicos con los isotopos radioactivos", por el Prof. V. Carulla Riera.

2.ª "La exploración radiológica funcional del raquis. Indicaciones y resultados prácticos", por el Dr. J. M. Vilaseca.

3.ª "Utilidad de la planigrafía en el diagnóstico de las afecciones no pulmonares", por los Dres. Manchón y A. Modolell.

4.ª "Estado actual de la Roentgenterapia en algunas afecciones tuberculosas", por los Dres. J. Malaret y J. M. Sagrera.

5.ª "Importancia del cavum en patología otológica, faríngea y bronquial. Su tratamiento radiológico", por los Dres. Roca de Viñals, Guix Melcior y Clarós Doménech.

La duración de cada comunicación será de 10 minutos, exceptuando una de cada Asociación, que durará de 15 a 20 minutos.

Todas las comunicaciones serán publicadas en un "Libro de Actas" que será entregado a cada Miembro Numerario de la Academia de Ciencias Médicas, a los Miembros Protectores y a los Sres. Médicos inscritos a esta Reunión.

MEDICINA PRACTICA

REVISTA BIMESTRAL

Año X - N.° 85 - Epoca 2.ª

Dirección: Av. Marina Moreno, 8-Teléf 22059
Administración: Don Jaime, 39-Teléf. 24612

Noviembre-Diciembre 1952

El orden de colocación de los artículos no supone preferencia alguna por sus autores.

La responsabilidad de los conceptos y opiniones expresados en los trabajos que se publiquen, corresponde íntegramente a sus firmantes.

Toda la correspondencia de **Dirección y Redacción de la Revista,** a Marina Moreno, 8. La de **Administración,** a Don Jaime I, 38. La de **Libros y Revistas,** a Calvo Sotelo, 40.

Cátedra de Fisiología y Bioquímica · Prof. F. GRANDE
Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

LA ELIMINACION URINARIA DE 17-CETOSTEROIDES NEUTROS

(UN ESTUDIO SOBRE LA TECNICA Y RESULTADOS DE SU DETERMINACION)

Tesis Doctoral

Por el Dr. ANTONIO COLAS ESPADA
Médico Interno y Ayudante de Prácticas de la Cátedra

I. — INTRODUCCION

Puesto que el tema de nuestro trabajo es, en definitiva, el conocimiento de la significación fisiológica y patológica que posee la eliminación urinaria de 17-cetosteroides neutros, comenzaremos por exponer lo más trascendental de lo que sabemos de sus características químicas, de su procedencia fisiológica, y su cuantía en diferentes condiciones normales y patológicas.

En 1931, Butenandt (13) describió el aislamiento de un esteroide cristalino procedente de orina masculina. La identificación del mismo como *androsterona* fué realizada por Butenandt y Tscherning (14) tres años más tarde, en 1934. Desde entonces se fueron aislando sucesivamente diversos esteroides pertenecientes a este grupo, que recibió primeramente el calificativo de grupo de andrógenos urinarios, debido a que en su determinación se usaba el conocido método biológico de estimar la potencia androgénica de un preparado por el crecimiento que era capaz de inducir en la cresta del capón. Ulteriormente se fueron desarrollando métodos físico-químicos que hicieron necesario distinguir entre el grupo de 17-cetosteroides, cuya característica común es una estructura química, y el de andrógenos que se definen en función de una acción biológica. Existen andrógenos como la testosterona que no son 17-cetosteroides, y muchos de los 17-cetosteroides carecen de acción andrógena.

Entre estos métodos físico-químicos que mencionábamos, el que ha alcanzado mayor aplicación es el colorimétrico basado en la reacción propuesta por Zimmermann (17), que más adelante analizaremos detenidamente. Por su relativa sencillez se impuso en los Laboratorios de los Hospitales a las complejas técnicas de adsorción cromatográfica, y su determinación se hizo rutinaria cuando se demostró que los 17-cetosteroides procedían de la corteza suprarrenal y del testículo, y que había importantes modificaciones en algunos procesos patológicos en los que el núcleo patogénico era, primaria o secundariamente, una afección de dichas glándulas.

Comencemos, pues, por el estudio químico de los 17-cetosteroides.

A.—NATURALEZA QUIMICA DE LOS 17-CETOSTEROIDES

Estas sustancias son esteroides de diecinueve átomos de carbono con un grupo cetónico en el carbono 17, y de carácter neutro.

Como es sabido, el grupo de sustancias denominadas *esteroides* por CALLOW y YOUNG (26) tienen de común el poseer como estructura química fundamental el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno (Fig. 1, I). El fenantreno es un isómero del antraceno y posee dobles enlaces. El prefijo "perhidro-" indica precisamente que estos dobles enlaces han desaparecido por hidrogenación en el núcleo de los esteroides. En la figura 1 se omiten los símbolos de los átomos constituyentes, pero debe entenderse, en general, que cada punto de unión de dos o más trazos está ocupado por un átomo de carbono que sustenta tantos átomos de hidrógeno como le permitan sus enlaces con los átomos de carbono vecinos. Cada átomo de carbono es designado por un número, y cada uno de los cuatro anillos por una letra, como se representa en la figura.

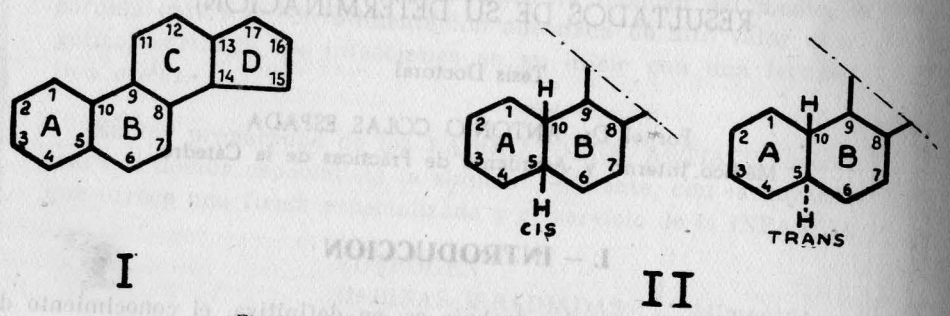


Fig. 1. I) Núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno.
II) Isomería «cis» y «trans».

Los 17-cetosteroides presentan en C-10 y C-13 dos grupos $-CH_3$ que, por su situación, se denominan metilos angulares. Clásicamente se ha venido designando C-18 al átomo de carbono del metilo engarzado en C-10, y C-19, al correspondiente a C-13. Sin embargo, es más lógico, como señala MASON (84), invertir la designación para que no exista un bache en la numeración correlativa de los átomos de carbono en los estrógenos, ya que éstos no poseen el metilo angular de C-10.

Existen bastantes diferencias entre las diversas nomenclaturas que se han propuesto para los esteroides. La que nosotros seguiremos está tomada del citado trabajo de MASON (84), cuyas normas fundamentales vamos a exponer en forma resumida.

El sufijo "-ano" indica que la sustancia es un hidrocarburo saturado. El sufijo "-eno" señala la presencia de un doble enlace; "-dieno", "-trieno", etcétera, indican dos, tres, etcétera, dobles enlaces. El nombre de estas sustancias no saturadas suele ir precedido de la letra griega Δ con un exponente que indica el número del átomo de carbono de origen del doble enlace. Si el compuesto posee más de un doble enlace, se colocan los exponentes correspondientes. En el caso de que puedan originarse distintos dobles enlaces de un átomo de carbono, se

deben colocar como exponentes los números de los átomos de carbono ligados por el doble enlace, para evitar ambigüedades. No hay confusión con el caso en que el compuesto posea más de un doble enlace, puesto que el sufijo "-dieno", etcétera, aclarará suficientemente la significación de los exponentes.

La sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo -OH se refleja en el prefijo "hidroxi-" o en el sufijo "-ol", precedidos del número de orden del átomo de carbono correspondiente. La existencia de más de un grupo -OH se expresa de igual modo que para los enlaces dobles. Si se sustituyen dos átomos de hidrógeno por un átomo de oxígeno, el compuesto resultante se designa con el prefijo "ceto" u "oxo", o, mejor, con el sufijo "-ona", precedidos, en cualquier caso del correspondiente número de orden. Cuando una sustancia presenta los dos tipos de sustituciones se prefiere anteponer la terminación "-ol" a "-ona", aunque es frecuente también enumerar las sustituciones en el orden numérico de los átomos de carbono.

El prefijo "etio-", tal como se usa en la químicá de los esteroides, indica que el compuesto de que se trate es el más simple que puede obtenerse de la degradación de otro de más átomos de carbono, conservando, sin embargo, el sistema de anillos característico y las propiedades químicas fundamentales de la sustancia madre. Así, del colano (esteroide de veinticuatro átomos de carbono) se obtiene el etiocolano por pérdida de la cadena lateral enlazada con C-17. Del etiocolano derivan algunos de los 17-cetosteroides.

Las posibilidades de isomería espacial en los esteroides son muy numerosas, pero para los fines de esta revisión pueden reducirse a dos casos. En general, los trazos que representan los enlaces son de línea continua cuando el sustituyente del átomo de carbono (o el átomo de hidrógeno, si no hay sustituyentes) está por encima del plano del sistema anular (que coincide con el plano del papel en la representación) y de línea interrumpida cuando está por debajo. Los metilos angulares están situados al mismo lado de dicho plano, y, por convenio, precisamente por encima del mismo. Ahora bien: si se observa la figura 1, II, se advierte que el átomo de hidrógeno correspondiente al C-5 puede estar situado también por encima del plano del sistema cíclico o por debajo. La primera posición corresponde a la configuración "cis", y en ella el metilo de C-10, que se toma como punto de referencia, y el hidrógeno de C-5 están al mismo lado, en tanto que la segunda se designa como configuración "trans", estando en ella el metilo y el hidrógeno a distintos lados del plano citado. El *etiocolano* posee la configuración "cis" y su isómero "trans" es el etioallocolano, conocido más corrientemente como *androstano*. El prefijo "allo-" indica simplemente que la sustancia de que se trata es isómera de otra.

Tanto el etiocolano como el androstano son hidrocarburos saturados de diecinueve átomos de carbono, y de ellos derivan químicamente todos los 17-cetosteroides conocidos.

La otra posibilidad de isomería tiene lugar cuando en uno de los átomos de carbono se produce una sustitución. El grupo sustituyente podrá estar por encima o por debajo del plano de proyección. Su enlace se representará, respectivamente, con línea continua o de puntos. En el primer caso se dice que el compuesto posee la configuración [β], y en el segundo la configuración [α], y se expresa en el nombre escribiendo entre paréntesis α o β, detrás del número del

átomo de carbono en el cual se ha verificado la sustitución. Este tipo de isomería recibe el nombre de epimería.

Los 17-cetosteroides neutros no se eliminan por la orina en estado libre, sino en forma de los correspondientes conjugados de los ácidos sulfúrico o glucurónico. En condiciones normales, la androsterona y la etiocolanolona predominan

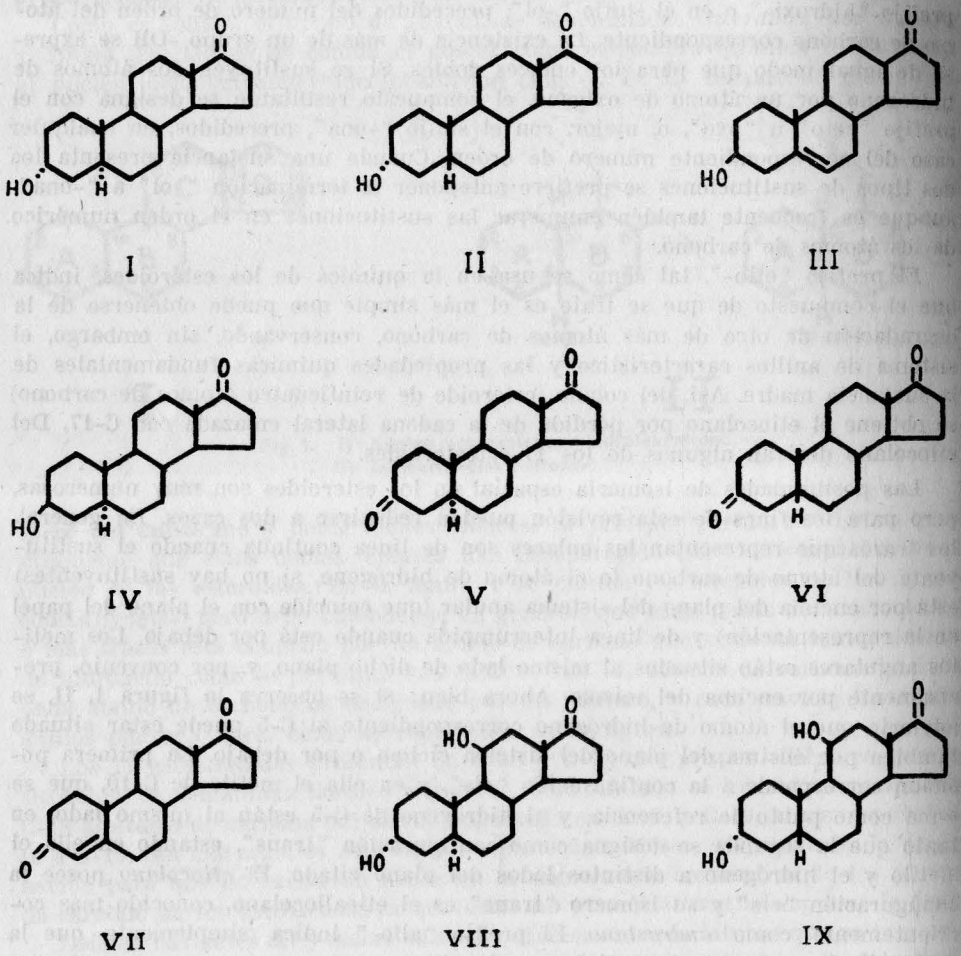


Figura 2

ampliamente sobre los restantes compuestos que enumeraremos más adelante. Esto da lugar a que la fracción de 17-cetosteroides con configuración α sea más abundante que la β. En condiciones patológicas esta relación se altera, como tendremos ocasión de ver, y puede permitir ciertas conclusiones diagnósticas.

Siguiendo a MASON y ENGSTROM (85), reseñaremos a continuación los 17-cetosteroides aislados hasta ahora de la orina, con un corto comentario de sus peculiaridades más importantes. Las fórmulas de todos ellos se dan en la figura 2.

I. *Androsterona* (Androstan-3[α]-ol-17-ona).—Posee 1/10 de la actividad androgénica de la testosterona y ha sido aislada de la orina en diferentes circunstancias, que indican como fuente de origen a los testículos y a la corteza suprarrenal.

II. *Etiocolanolona* (Etiocolan-3[α]-ol-17-ona).—Sin actividad androgénica. La misma procedencia que el anterior.

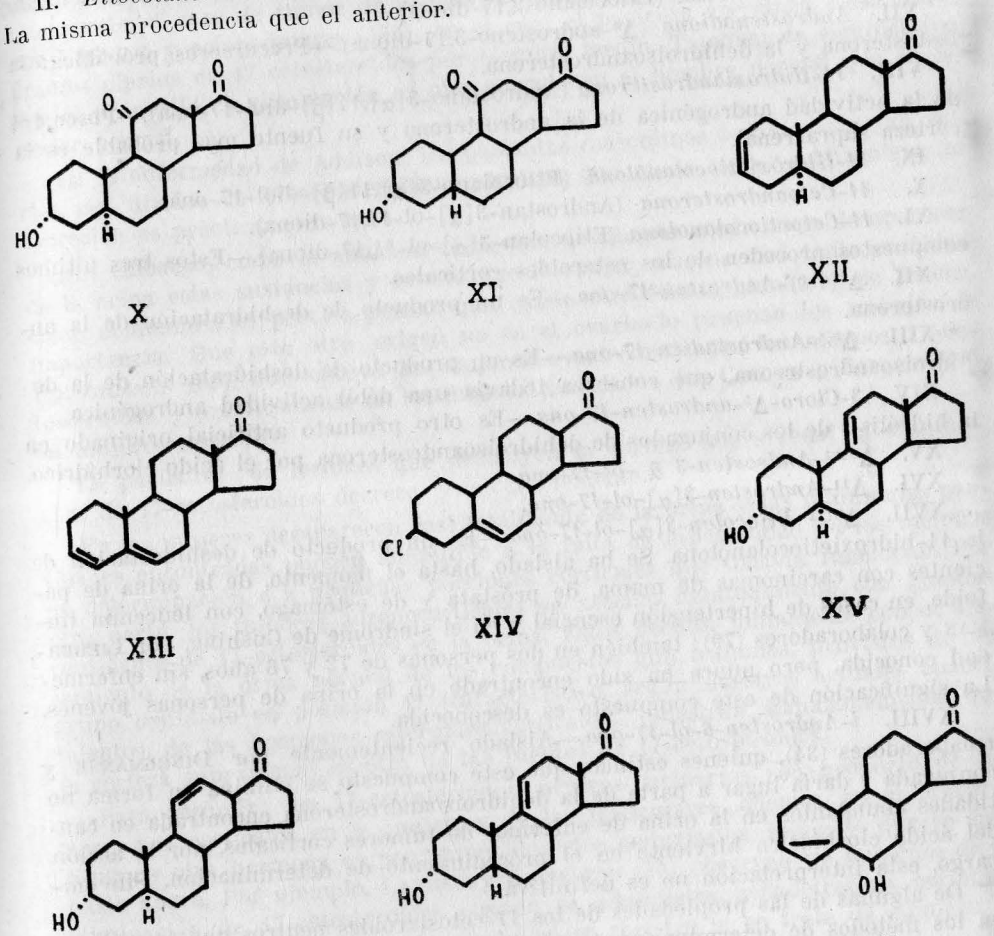


Figura 2

III. *Dehidroisoandrosterona* (Δ^5-androsten-3[β]-ol-17-ona).—Posee 1/3 de la actividad androgénica de la androsterona. Al parecer procede únicamente de la corteza suprarrenal. Su eliminación, de ordinario escasa, muestra un ligero exceso en casos de hiperplasia adrenal, y elevaciones extraordinarias en los tumores adrenales, que alteran la relación ordinaria entre los compuestos de las fracciones α y β a favor de esta última.

IV. *Isoandrosterona* (Androstan-3[β]-ol-17-ona).—Es un andrógeno débil, aislado de la orina esporádicamente y en pequeñas cantidades, siendo, al parecer, un metabolito de poca importancia de la testosterona.

V. *Androstanodiona* (Androstano-3,17-diona).—Procede de la corteza y de los testículos.

VI. *Etiocolanodiona* (Etiocolano-3,17-diona).

VII. *Androstenodiona* (Δ^4-androsteno-3,17-diona).—Precursores probables: la testosterona y la dehidroisoandrosterona.

VIII. *11-Hidroxiandrosterona* (Androstano-3[α],11[β]-diol-17-ona).—Posee 1/4 de la actividad androgénica de la androsterona y su fuente más probable es la corteza suprarrenal.

IX. *11-Hidroxietiocolanolona* (Etiocolano-3[α],11[β]-diol-17-ona).

X. *11-Cetoandrosterona* (Androstan-3[α]-ol-11,17-diona).

XI. *11-Cetoetiocolanolona* (Etiocolan-3[α]-ol-11,17-diona).—Estos tres últimos compuestos proceden de los esteroides corticales.

XII. $\Delta^{2(6\ 3)}$*-Androsten-17-ona.*—Es un producto de deshidratación de la androsterona.

XIII. $\Delta^{3,5}$*-Androstadien-17-ona.*—Es un producto de deshidratación de la dehidroisoandrosterona, que conserva todavía una débil actividad androgénica.

XIV. *3-Cloro-*Δ^5*-androsten-17-ona.*—Es otro producto artificial originado en la hidrólisis de los conjugados de dehidroisoandrosterona por el ácido clorhídrico.

XV. $\Delta^{9:11}$*-Androsten-3 α -ol-17-ona.*

XVI. Δ^{11}*-Androsten-3[α]-ol-17-ona.*

XVII. $\Delta^{9:11}$ *Etiocolen-3[α]-ol-17-ona.*—Es un producto de deshidratación de la 11-hidroxietiocolanolona. Se ha aislado, hasta el momento, de la orina de pacientes con carcinomas de mama, de próstata y de estómago, con leucemia linfoide, en casos de hipertensión esencial y en el síndrome de Cushing, por LIEBERMAN y colaboradores (79); también en dos personas de 72 y 76 años, sin enfermedad conocida, pero nunca ha sido encontrado en la orina de personas jóvenes. La significación de este compuesto es desconocida.

XVIII. *i-Androsten-6-ol-17-ona.*—Aislado recientemente por DINGEMANSE y colaboradores (34), quienes estiman que este compuesto se elimina en forma no conjugada y daría lugar a parte de la dehidroisoandrosterona encontrada en cantidades abundantes en la orina de enfermos de tumores corticales, por la acción del ácido clorhídrico hirviente en el procedimiento de determinación. Sin embargo, esta interpretación no es definitiva.

De algunas de las propiedades de los 17-cetosteroides neutros que se utilizan en los métodos de determinación haremos mención al ocuparnos de éstos.

B.—PROCEDENCIA DE LOS 17-CETOSTEROIDES NEUTROS DE LA ORINA

La cuestión tiene un doble aspecto. Por una parte debemos averiguar cuáles son los órganos de procedencia de estas sustancias. Seguidamente, debemos ocuparnos de las sustancias originarias y de los procesos metabólicos de conversión de estas últimas en 17-cetosteroides.

1. *Origen glandular de los 17 cetosteroides.*—Desde el primer momento, la

relación existente entre androsterona y testosterona, el poseer aquella actividad androgénica, y el hecho de aumentar su eliminación urinaria cuando se administraba testosterona o alguno de sus derivados, evidenciaron que la testosterona era una sustancia precursora de los 17-cetosteroides y que los testículos eran una destacada fuente de los mismos. Además de otras muchas observaciones, es interesante el caso de tumor de células intersticiales de los testículos referido por VENNING y colaboradores (152), en el cual el paciente excretaba 1.035 miligramos diarios de 17-cetosteroides por término medio. También es significativo que el promedio de eliminación es más elevado en el hombre normal que en la mujer normal.

En la enfermedad de Addison, los pacientes masculinos todavía excretan varios mg. diarios de 17-cetosteroides, mientras que en la mujer addisoniana la excreción es prácticamente nula.

Sin embargo, como la ablación testicular de ningún modo hace desaparecer de la orina estas sustancias y puesto que la mujer elimina casi tanta cantidad como el hombre, es preciso pensar que existe otra fuente glandular de mucha importancia. Que este otro origen no es el ovario lo prueban los trabajos de HIRSCHMANN (66), que obtuvo en mujeres ovariectomizadas los mismos 17-cetosteroides, y prácticamente en las mismas cantidades que CALLOW y CALLOW (18) en mujeres normales.

En pacientes con lesiones que destruyen la corteza suprarrenal la eliminación de 17-cetosteroides decrece considerablemente.

En las mujeres desaparecen casi totalmente de la orina y las minúsculas cantidades encontradas pueden atribuirse a la falta de especialidad de los métodos de determinación o a pequeñas porciones corticales que todavía funcionan. Por otra parte, los tumores adrenocorticales se asocian habitualmente con grandes cantidades de 17-cetosteroides en la orina. Estos hechos, juntamente con el aislamiento de la orina normal de los compuestos que tratamos, provistos de un grupo oxhídrilo en posición 11 (característico, según nuestros actuales conocimientos, de las hormonas esteroides corticales), muestran, indudablemente, que la corteza suprarrenal es otra de las fuentes de 17-cetosteroides.

Para resumir: los 17-cetosteroides neutros urinarios son producto de las hormonas corticales en la mujer, y de las testiculares, además, en el hombre. Ninguna otra hormona es precursora de estos compuestos, según lo que se sabe hasta ahora. Por ejemplo, LANDAU y KNOWLTON (75) observan un aumento de la eliminación de 17-cetosteroides cuando se administra gonadotropina coriónica a hombres normales; pero este efecto no se registra si se trata de eunucos, lo que prueba que tiene lugar indirectamente, a través del testículo.

Según estos datos, parecería sencillo deducir de la eliminación de 17-cetosteroides el estado funcional de la corteza suprarrenal y testículos. Sin embargo, existen factores, todavía desconocidos, que influyen en la transformación de la hormona precursora en el producto de excreción, constituyendo así una limitación importante en el alcance de la interpretación diagnóstica.

2. *Precursores químicos y metabolismo intermediario.*—Al pretender detallar cuáles sean las hormonas precursoras que dan origen a los 17-cetosteroides se encuentran muchas lagunas. Es evidente que la testosterona es un precursor

seguro. Se desconoce si existe alguna otra hormona testicular que origine 17-cetosteroides.

La ignorancia es casi completa por lo que se refiere a las hormonas corticales. Estas poseen en C-17 una cadena lateral de dos átomos de carbono, que ha de ser eliminada para transformarse en 17-cetosteroides. Sin embargo, separar esta cadena, tanto como lograr su fijación, no es un proceso químico que se realice fácilmente. Parece ser que la existencia en C-17 de un grupo -OH simultáneamente favorece esta ruptura; así, se ha comprobado que la cortisona (17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona) produce un ligero aumento de la excreción de 17-cetosteroides en pacientes de Addison (SPRAGUE y colaboradores, 129), y la 17-hidroxiprogesterona, otro esteroide adrenal, podría ser otro de los precursores. En cambio, la administración de desoxicorticosterona o de 11-dehidrocorticosterona no afecta la eliminación de 17-cetosteroides. Es interesante el hecho de que la dehidroisoandrosterona sea producida solamente por la corteza suprarrenal, como demostraron CALLOW y CALLOW (19) aislándola de la orina de un eunuco. Como dicha sustancia es la más importante de la fracción β, un aumento de ésta significaría una actividad cortical incrementada. Por otra parte, la dehidroisoandrosterona parece ser un producto intermedio entre los precursores corticales y la androsterona, etiocolanolona y otros 17-cetosteroides de menor importancia, de procedencia parcialmente adrenal.

Otro tipo de observaciones, al que hemos aludido ya, establece el órgano productor de los precursores de los 17-cetosteroides, por el efecto que se sigue de la administración de determinadas hormonas. Son muchas las investigaciones que se citan en la literatura sobre el tema en cuestión, particularmente en lo referente a la testosterona. Entre las primeras observaciones deben citarse las de CALLOW, CALLOW y EMMENS, en 1939 (21). El momento en que se produce el incremento en la eliminación de 17-cetosteroides depende fundamentalmente de la velocidad de absorción del preparado de testosterona, y los niveles de excreción son paralelos a los efectos clínicos observados. Estos hechos han sido utilizados por HAMBURGER y colaboradores (61), quienes valoran la absorción de los preparados de testosterona por medio de la determinación diaria de los 17-cetosteroides.

La administración de 17-metiltestosterona no tiene, en cambio, ningún efecto; más aún, si la dosis administrada es alta, se produce una disminución de la excreción de 17-cetosteroides. Dicha sustancia no da origen a 17-cetosteroides, probablemente por la dificultad de eliminar el grupo metilo en C-17, y el hecho de que disminuya la excreción de 17-cetosteroides, cuando se da en dosis suficientes, ha sido considerado por REIFENSTEIN y colaboradores (111) como resultado de la supresión de la secreción de una hormona trófica por el lóbulo anterior hipofisario, que estimula conjuntamente a la corteza suprarrenal y a las gónadas.

La administración de estrógenos produjo, según HAMBLEN y colaboradores (59), un ligero descenso (del 14 al 26 por 100 aproximadamente) del promedio de eliminación de 17-cetosteroides en veintidós mujeres con diversos grados de insuficiencia ovárica. El mecanismo de este descenso debe ser el mismo que el citado para la 17-metiltestosterona. Por lo que respecta a la progesterona, PEARLMAN (100) afirma que no hay ninguna prueba de que su administración influya sobre

las cantidades excretadas de 17-cetosteroides. Otros caminos metabólicos han sido demostrados para la progesterona.

Muy interesantes son las modernas observaciones en que se ha registrado el efecto de la administración de ACTH. CONN y colaboradores (30) encuentran un significativo aumento de la eliminación de 17-cetosteroides en tres sujetos a los cuales administraban ACTH en el curso de experiencias sobre la inducción de diabetes por dicha sustancia. También MASON y colaboradores (88) obtuvieron el mismo resultado, aunque con dosis algo más altas. En estas experiencias, el aumento de 17-cetosteroides dió lugar a cifras promedio de tres veces los valores de estos sujetos en el período de control. Se señaló también que el efecto del ACTH era rápido en presentarse y desaparecer simultáneamente con la administración de la hormona, lo cual indica la relación metabólica inmediata entre los 17-cetosteroides y sus precursores hormonales cuya producción ha sido estimulada por el ACTH. Similares observaciones han sido referidas por FORSHAM y colaboradores (47), y por THORN y colaboradores (144).

Respecto al metabolismo intermediario que liga los precursores químicos con los 17-cetosteroides, en sus aspectos fisiológico y químico, se han realizado diversas experiencias "in vivo" e "in vitro" para estudiar la cuestión.

Las experiencias "in vivo" han consistido en la administración de diversos esteroides que puedan ser sustancias intermediarias, tanto a hombres sanos como a enfermos, y a diversos animales de experimentación. Desde luego, los esteroides cuya administración tenía efecto significativo sobre la eliminación de 17-cetosteroides tenían los diecinueve átomos de carbono que caracterizan a la estructura del etiocolano o del androstano. Por vía oral ensayaron DORFMAN y HAMILTON (40) la administración de seis sustancias de este tipo; en todos los casos pudieron encontrar androsterona, excepto si las tomas fueron de dehidroisoandrosterona. Esto contrasta con los resultados obtenidos por MASON y KEPLER (86), quienes administrando acetato de dehidroisoandrosterona por vía intramuscular pudieron aislar androsterona y etiocolanolona, aparte de la elevación total de la cantidad de 17-cetosteroides excretada. Lo que sí parece claro es que la androsterona es difícilmente metabolizada y transformada en otras sustancias inferiores, puesto que es posible recuperar en la orina más del 24 por 100 de la cantidad administrada. Otro hecho interesante en este terreno es la reversibilidad metabólica existente entre la dehidroisoandrosterona y el Δ^5-androsteno-3[β],17[α]-diol, sustancia aislada por MASON y KLEPER (87) después de la administración de dehidroisoandrosterona y que es capaz de transformarse en ésta, como demuestran MILLER y DORFMAN (90) en el cobayo.

Las experiencias "in vitro" han aclarado que, por el momento, se debe considerar al hígado como el órgano principal en el cual se verifica la conversión de los precursores hormonales en 17-cetosteroides. SAMUELS, MCCAULAY y SELLERS (121) encontraron que las papillas de hígado incubadas con testosterona hacen desaparecer esta sustancia. Pero la formación de 17-cetosteroides sólo tiene lugar, como han demostrado SWEAT y SAMUELS (132), cuando se añade difosfopiridín-nucleótido. La destrucción de la testosterona parece ser oxidativa y catalizada por enzimas que contienen grupos sulfhidrílicos, interviniendo de algún modo el ciclo tricarboxílico, pues la adición de citrato y nicotinamida in-

crementan la velocidad de destrucción de la testosterona, si bien no hacen aparecer mayores cantidades de 17-cetosteroides.

CLARK y KOCHAKIAN (29), trabajando sobre cortes de hígado de conejo, hallaron que su incubación con testosterona sin ninguna adición origina diversos 17-cetosteroides, pero no se pudo aislar androsterona y etiocolanolona, que son los productos habituales del metabolismo de la testosterona. La posibilidad de que los 17-hidroxiesteroides puedan transformarse en 17-cetosteroides y viceversa, con la intervención del hígado, ha sido demostrada por SCHNEIDER y MASON (126), quienes obtuvieron después de incubación con androsterona (configuración 3[α]), isoandrosterona (configuración 3[β]), proceso para el cual es preciso el paso intermedio por oxidación del grupo 3[α]-ol a 3-ceto, seguido de su reducción a 3[β]-ol. Sin embargo, parece que el equilibrio que se establece entre las sustancias con grupo alcohólico y grupo cetónico favorece fundamentalmente al primero.

Pruebas semejantes se han verificado con riñón en lugar de hígado, por KOCHAKIAN y colaboradores (73) y los resultados parecen indicar que las reacciones químicas cursan en forma parecida en el hígado y en el riñón, siendo éste, sin embargo, menos activo.

Como se ve, existen muchas cuestiones sin contestar y merecedoras de nuevas investigaciones.

C.—LA ELIMINACION URINARIA DE 17-CETOSTEROIDES EN CONDICIONES FISIOLOGICAS

El primer hecho que salta a la vista al revisar la literatura sobre esta cuestión es el escaso número de sujetos que presentan los autores de los trabajos. En general, son escasos los datos sobre grupos de más de veinte individuos y aun éstos a veces dispersos en un gran intervalo de edades.

El segundo hecho, tan importante como el primero, que hay que tener en cuenta, no sólo en el conocimiento fisiológico de esta cuestión, sino a la hora de hacer aplicaciones diagnósticas, es la gran diversidad de métodos utilizados, lo que hace realmente difícil las comparaciones de los resultados obtenidos por distintos investigadores.

Con el fin de evitar prolijidades, expondremos primero en forma de tablas los principales datos de la literatura y haremos luego un breve comentario de los mismos.

En las tablas I y II, tomadas de MASON y ENGSTROM (85), se han usado los siguientes signos convencionales:

TABLA I

Eliminación de 17-cetosteroides urinarios en el hombre normal

Referencia	Método	Número	Edad	17 cetosteroides mg./24 h. Variaciones	Media
Barnet y col.	Polar	8	20-22	12'8-21'0	16'8
	C	8	20-22	12'7-27'5	18'4
Bauman	C	11	17-30	10'5-19'2	14'1
Callow y col	C	10	—	3'5-15'0	9'0
		5	71-75	1'8- 4'8	3'4
Engstrom y Mason	C corr.	14	20-40	6'0-20'8	13'6
Forbes y col.	C	73	—	6'7-27'2	12'5
Fraser y col.	C corr.	9	20-40	8'1-22'6	13'8
		4	71-75	1'8- 4'8	3'4
Hamilton y Hamilton	HK	8	18-47	10'0-21'0	14'9
		11''	20-29	5'9-15'5	10'8
		9''	30-39	5'2-20'0	10'1
		11''	40-49	4'8-14'1	7'7
		10''	50-59	3'6-10'7	6'0
		7''	60-69	3'8- 6'9	4'8
		3''	70-75	2'1- 4'0	2'9
Henriques	C*	20	20-40	5'4-21'2	11'4
Kenigsberg y col.	D	53	17-34	9'0-30'0	18'0
		11	35-49	7'0-23'0	15'0
		18	50-75	4'0-16'0	9'0
McCullagh y col	HK	40	20-40	4'9-18'4	9'1
McHenry y col.	HK	19	20-60	10'0-23'2	16'2
Patterson y col.	—	12	—	9'4-20'9	13'3
Salter y col.	P	14	20-58	9'5-23'0	14'2
	CS	14	20-58	8'5-23'0	15'9
Salter y col.	CS	24	19-30	13'1-27'1	19'8
		2	31-35	13'8-16'6	
Scott y col.	C	10	20-40	11'9-17'5	14'3
Talbot y col.	C corr.	—	—	—	13'8
Tompsett y col.	TO	9	18-41	9'2-20'2	16'7
Venning y col.	HK corr.	14	20-51	10'0-25'0	16'6
		2	77-81	10'0-10'6	
Wooster	HK	16''	20-29	4'0-24'0	11'5
		18''	30-39	6'0-17'0	11'7
		10''	40-49	7'0-15'0	11'3
		5''	50-59	8'0-12'0	9'5

1. Las iniciales de los métodos significan: C: CALLOW, CALLOW y EMMENS (80); CS: CAHEN y SALTER (17); D: DREKTER y colaboradores (42); HK: HOLTORFF y KOCH (69); P: PINCUS (109); Polar.: Polarografía; TO: TOMPSETT y OASTLER (145); Corr.: significa que los valores se han calculado con el uso de una ecuación de corrección, como veremos más adelante.

2. La columna *número* se refiere al número de sujetos del grupo.

3. La indicación (") significa que los sujetos eran reclusos.

4. La indicación (*) significa que las determinaciones se hicieron sobre la fracción cetónica separada con el reactivo T de Girard.

TABLA II

Eliminación de 17-cetosteroides urinarios en mujeres normales

Referencia	Método (*)	Núm. (**)	Edad	17-cetosteroides mg./día	
				Variación	Media
Barnet y col.	Polar	20	18-37	5'3-18'1	11'9
Callow y col.	C	20	18-37	6'2-22'4	13'2
Engstrom y col.	C	—	—	1'7-12'6	6'8
Forbes y col.	C corr.	18	20-35	4'8-17'0	10'0
Fraser y col.	C	65	—	3'8-16'9	8'2
Henriques y col.	C	14	20-40	5'1-14'2	9'0
Kenigsberg y col.	C"	19	20-40	4'2-11'7	7'6
McCullagh y col.	D	20	17-64	3'0-16'0	9'3
Patterson y col.	HK	18	20-40	1'5-9'7	4'2
Salter y col.	—	12	—	3'5-14'6	7'4
Scott y col.	P	14	22-54	—	7'9
Talbott y col.	CS	14	22-54	—	8'0
Venning y col.	C	5	—	5'6-15'5	10'1
Werner	C corr.	9	—	—	9'1
	HK	14	21-45	6'0-18'0	11'6
	HK corr.	2	74-76	5'8-8'2	
	C	5	—	5'4-19'6	12'2

Una vez examinadas dichas tablas analicemos estos datos, atendiendo a las diferencias de edad, sexo y otras circunstancias.

1. *Adultos entre 20 y 40 años.*—La mayoría de las cifras medias dadas por los diversos autores, cuando se utiliza la reacción de Zimmermann, están entre 12,5 y 16,7 mg. por día, para sujetos masculinos. Como cifras límites superior e inferior, que todavía entran dentro del campo de lo normal, deben considerarse, respectivamente, 6,0 y 25,0 mg. por día, según MASON y ENGSTROM.

Los valores medios para mujeres normales de la misma edad van de 7 a 12 miligramos por día, pudiendo considerarse normales los incluídos entre 3,0 y 22,0 miligramos por día. Debemos advertir que no se han consignado en las tablas anteriores los resultados del excelente trabajo de HAMBURGER (60). Este autor utilizó el método de CALLOW, CALLOW y EMMENS (20) para la determinación de 17-cetosteroides de ciento treinta y siete varones normales de edades comprendidas entre los 3 y 102 años, y ciento veintisiete mujeres normales entre 2 y 92 años. De la distribución de los sujetos en grupos con intervalos de diez años obtuvo una media para cada intervalo; la unión de los puntos que representan dichas medias sobre ejes de coordenadas dió lugar a una curva distinta para cada sexo. Para aclarar el significado de la figura 3, imitada de HAMBURGER, hemos confeccionado la tabla III con sus datos. Como por debajo de 10 años no hubo diferencias significativas entre los promedios masculino y femenino, hemos agrupado los datos correspondientes en la columna de varones. En las dos gráficas de la figura 3 hay además un área sombreada que representa la zona dentro de la cual se pueden representar los valores del 97-98 por 100 de las experiencias realizadas. Para cada promedio de edad pueden considerarse normales los valores superiores o

inferiores en un 50 por 100 aproximadamente. Así, si 15,4 mg. es el promedio para varones normales de veinte a treinta años, se consideran normales las cifras comprendidas entre 7,7 y 23,1 mg. día, aproximadamente.

2. *Personas de más de 40 años.*—La tabla III y la figura 3 son suficiente-

TABLA III

Relación de la excreción de 17-cetosteroides con el sexo y la edad (Confeccionada con datos de HAMBURGER)

Edad en años	Varones		Hembras	
	Núm. de sujetos	17-cs. (mg./día) cifra media	Núm. de sujetos	17-cs. (mg./día) cifra media
0 a 10 (*)	17	0,8		
10 a 20	11	7,4	13	5,9
20 a 30	26	15,4	20	10,0
30 a 40	22	13,0	15	6,1
40 a 50	15	11,1	17	5,8
50 a 60	14	9,4	11	5,8
60 a 70	11	5,9	12	3,3
70 a 80	13	4,2	17	2,9
80 a 90	13	3,7	11	2,0

(*) Véase texto.

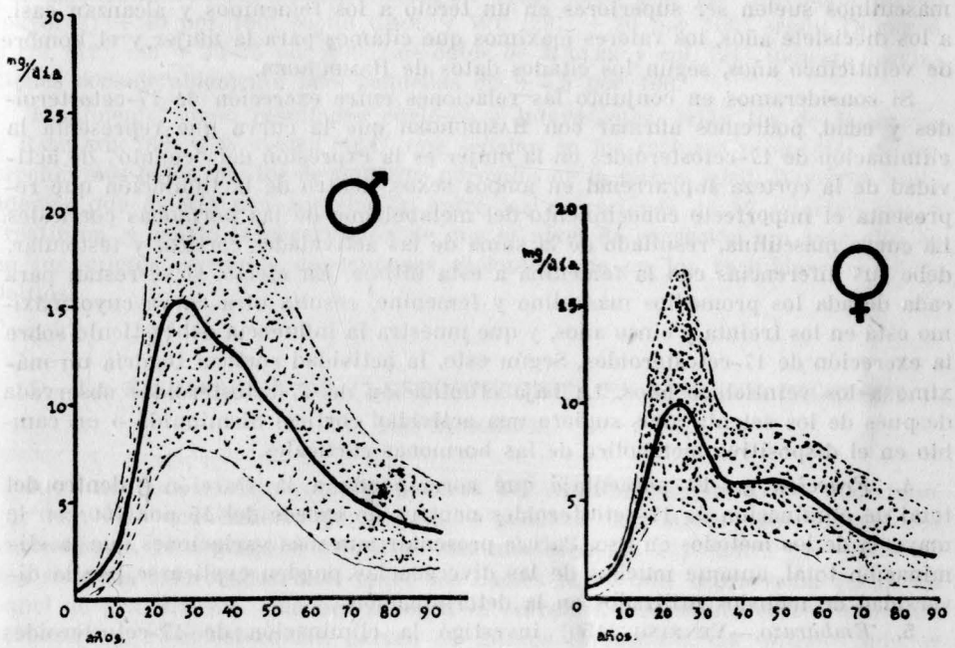


Fig. 3. Las gráficas muestran la cantidad de 17-cetosteroides eliminados, en mg./día, en ambos sexos y en las distintas edades de la vida. El área sombreada es la zona en que pueden representarse los valores del 97-98 % de las experiencias. (Imitada de HAMBURGER.)

mente ilustrativas a este respecto. Se ve perfectamente que la eliminación de 17-cetosteroides tiene su máximo para ambos sexos a la edad de 25 años. A partir de esta edad se observa un descenso uniforme para los varones y un decremento brusco, seguido de una meseta que dura dos décadas, con ulterior descenso suave, para las hembras. Aunque no todos los autores están acordes, puede establecerse que los sujetos de 50-60 años presentan un promedio mitad del correspondiente para los 25 años, pero en cada caso individual puede ser difícil afirmar si una cifra es o no normal, a no ser que se desvíe ampliamente de las cifras límites.

3. *Personas de menos de 18 años.*—Aquí las cifras dadas por los investigadores son aun más discordantes, hasta el punto de hacer muy difícil la formación de un criterio firme sobre los promedios correspondientes a las distintas edades. En general, hay acuerdo en que el recién nacido excreta una pequeña pero definida cantidad de 17-cetosteroides, que DAY (32) estima en 0,35 mg./24 h., como promedio de las determinaciones en un grupo de siete niños menores de 96 horas, utilizando el método de CAHEN y SALTER (17). Las cifras ascienden muy lentamente hasta los seis u ocho años. En este momento el promedio es de unos 2 miligramos, pero los datos de TALBOT y colaboradores (135), por ejemplo, son más bajos, en tanto que los de RAICES y RIVARA (110) son más altos, quizá debido a diferencias en el método empleado, quizá a diferencias raciales. A partir de los ocho años, el promedio de eliminación de 17-cetosteroides asciende más marcadamente, pero siendo igual prácticamente para los niños y las niñas. A la edad de la pubertad las curvas masculina y femenina se separan; los promedios masculinos suelen ser superiores en un tercio a los femeninos y alcanzan casi, a los diecisiete años, los valores máximos que citamos para la mujer y el hombre de veinticinco años, según los citados datos de HAMBURGER.

Si consideramos en conjunto las relaciones entre excreción de 17-cetosteroides y edad, podremos afirmar con HAMBURGER que la curva que representa la eliminación de 17-cetosteroides en la mujer es la expresión del "cuánto" de actividad de la corteza suprarrenal en ambos sexos. dentro de la limitación que representa el imperfecto conocimiento del metabolismo de las hormonas corticales. La curva masculina, resultado de la suma de las actividades cortical y testicular, debe sus diferencias con la femenina a esta última. En efecto, si se restan para cada década los promedios masculino y femenino, resulta otra curva cuyo máximo está en los treinta y cinco años, y que muestra la influencia del testículo sobre la excreción de 17-cetosteroides. Según esto, la actividad cortical tendría un máximo a los veinticinco años. La baja eliminación de 17-cetosteroides observada después de los setenta años sugiere una actividad cortical disminuída o un cambio en el dispositivo metabólico de las hormonas corticales.

4. *Fracción* β.—El porcentaje que corresponde a la fracción β dentro del total de eliminación de 17-cetosteroides neutros no excede del 15 por 100 con la mayoría de los métodos en uso. Parece presentar aun más variaciones que la eliminación total, aunque muchas de las divergencias pueden explicarse por la diversidad de métodos utilizados en la determinación.

5. *Embarazo.*—VENNING (150) investigó la eliminación de 17-cetosteroides en embarazadas y llegó a la conclusión de que no se afectaba cuantitavamente. El aumento registrado utilizando la reacción de Zimmermann se debe a que

ésta posee menor especificidad que la reacción de Pincus y la dan en cierto grado los 3- y 20-cetosteroides derivados de las hormonas luteínicas. En cambio, DOBRINER y col. (39) encuentran una serie de modificaciones cualitativas en la excreción que en conjunto produce incluso la impresión de estar disminuída. Estas modificaciones consisten en la desaparición, prácticamente total, de la androsterona y etiocolanolona con un predominio relativo de los 11-ceto-17-cetosteroides y algunas otras que actualmente no es posible adjudicar a cambios conocidos en la secreción de hormonas corticales o en su metabolismo.

6. *Influencia de otros factores.*—La que puedan ejercer algunos como las características de la diuresis, el peso, la talla, etcétera, será considerada más adelante, cuando expongamos nuestros resultados personales.

En lo referente a las variaciones diurnas en la excreción puede afirmarse que ésta es menor durante el sueño, según las observaciones de PINCUS (104), de modo que el promedio horario de las horas de vigilia supera al de las de sueño, aproximadamente en un 30 por 100. El máximo promedio de excreción tiene lugar por la mañana. De todos estos hechos se deduce la necesidad de recoger la orina de veinticuatro horas, por lo menos, para eliminar estas influencias.

La cantidad eliminada varía bastante de un día a otro, y por ello algunos autores recomiendan utilizar la orina de cuarenta y ocho horas, o determinar, y esto parece mejor, 17-cetosteroides en la orina de dos o tres días espaciados. TALBOT y BUTLER (134) estiman que una sola determinación sobre una muestra de veinticuatro horas dará un valor del ± 15 por 100 del valor medio obtenido por determinaciones repetidas. WERNER (156) cree que las desviaciones son mayores: ± 40 por 100; según CHOU y WU (28), ± 20 por 100; según DREKTER y col. (42), del ± 30-36 por 100. Los datos de MILLER y col. (91) indican desviaciones considerablemente más pequeñas de ± 5,5 por 100.

Finalmente, como resultados curiosos e interesantes, están los de HAMILTON y HAMILTON (62) y WOOSTER (164), que señalan en los reclusos promedios de excreción más bajos que los de hombres normales de la misma edad. WOOSTER halló además que existía una correlación entre las excreciones de 17-cetosteroides y creatinina, y señaló la observación de que el nivel de excreción era más alto en en los sujetos convictos de crímenes violentos que en los recluídos por otros delitos.

D.—LA ELIMINACION DE 17-CETOSTEROIDES EN ALGUNOS PROCESOS PATOLOGICOS

Ante diversos estímulos perturbadores del equilibrio orgánico del individuo, que han sido englobados bajo el nombre genérico de "stress" por los autores anglosajones, el organismo responde con una serie de reacciones por parte de sus sistemas neuroendocrinos, entre los cuales la corteza suprarrenal juega un papel de primera fila. Una vez probada la correlación existente entre hormonas corticales y 17-cetosteroides, parece de interés el resumir los estudios que se han verificado en distintas variantes de "stress" sobre la excreción de las sustancias que nos ocupan.

En el "stress" que supone una intervención quirúrgica, FORBES y col. (46) han encontrado la siguiente curva de eliminación: incremento de la misma en las cuarenta y ocho horas inmediatas, con descenso ulterior por debajo de los niveles de reposo; la eliminación no recupera sus cifras normales en tanto que el sujeto no recobra completamente su equilibrio anterior. Los sujetos debilitados o enfermos crónicos no respondían al "stress".

Las variaciones diurnas en el ritmo de eliminación de los 17-cetosteroides las interpreta PINCUS (106) como respuestas al "stress" de la vida diaria. Según él, en el insomnio habría un aumento de la eliminación. Sin embargo, TYLER y col. (148) no pudieron confirmar estos hallazgos.

Respecto al efecto perturbador de las grandes alturas, PINCUS y HOAGLAND (107) encontraron un aumento de excreción de 17-cetosteroides en los sujetos con buena resistencia a la fatiga y a la altitud. Estas experiencias se hicieron con aviadores. BIGET (9) encontró que la exposición durante tres horas a una altura simulada de 8.000 m. condujo a aumentos significativos en la excreción de 17-cetosteroides; no se observó ningún efecto a 1.500 m. (117).

Bajos valores de 17-cetosteroides se encuentran en los síndromes de hiponutrición, quizá por acción indirecta de una deficiencia hipofisaria ligera.

Sin embargo, la verdadera utilidad de la determinación de 17-cetosteroides reside en el grupo de las enfermedades endocrinas. Es éste el momento de recordar que las correlaciones establecidas entre eliminación de 17-cetosteroides de determinado tipo y proceso patológico son, casi siempre, puramente empíricas, y que hasta que no conozcamos mejor el metabolismo intermediario de las hormonas esteroides, es ilusorio deducir afirmaciones de tipo patogénico, a la vista de los resultados de las determinaciones en orina (ROBINSON, 114).

También creemos justificadas, y esto por nuestra propia experiencia, las afirmaciones de SAMUELS y REICH (122) en su reciente revisión del trabajo realizado en el campo de los esteroides en el pasado año: "Ha habido muchos estudios clínicos sobre excreción de esteroides, pero la mayor contribución ha sido el sembrar dudas sobre la utilidad de los procedimientos aceptados". "La significación de las diversas determinaciones de esteroides en orina, es ahora más confusa que nunca..."

Con estas reservas necesarias podemos referir que ENGSTRON y MASON (44) han encontrado excreción disminuída en el mixedema, que aumenta con el tratamiento si el proceso es de fecha reciente, debido, por ejemplo, a una tiroiditis o una tiroidectomía, pero no en los demás casos.

Los procesos testiculares pueden ir acompañados o no de variaciones en la excreción de 17-cetosteroides. La razón es que muchas veces la corteza ejerce una acción androgénica vicariante, por lo que el proceso testicular no se revela en la excreción que permanece normal. Sin embargo, en estos casos existen modificaciones en la cuantía individual de los 17-cetosteroides, y así CALLOW y CALLOW (19) encontraron aumento de la dehidroisoandrosterona, de carácter relativo, en la excreción de un eunuco. Por lo demás, hemos citado en otro lugar el tumor de células intersticiales descrito por VENNING y col. (152).

Diversos autores (49, 71, 112) refieren casos de arrenoblastomas ováricos sin ninguna modificación en la excreción de estas sustancias, salvo en el caso de JONES y EVERETT, en que estaba aumentada la eliminación de 17-cetosteroides.

Los andrógenos producidos por estos tumores virilizantes tendrían otro destino metabólico distinto que la transformación normal en 17-cetosteroides. En cambio, los tumores ováricos de aspecto adrenal son equiparables a los tumores corticales.

En la tabla IV pueden verse algunos datos sobre la eliminación en la enfermedad de Addison. La opinión general es que el hallazgo de cifras bajas puede

TABLA IV

Eliminación de 17-cetosteroides en la enfermedad de Addison

REFERENCIA	HOMBRES		MUJERES	
	Casos	17 cs. mg./día	Casos	17 cs. mg./día
Callow y col. (1940)	3	3,5-7,5	4	3,1-7.5
Fraser y col. (1941)	3	2,1-3,5	5	0,5 *
Friedgood (1944)	3	0,0-3,0	2	1,0 **
Venning y Browne (1947)	1	2,3-3,8	3	1,9-6,8

(*) Todos los casos.
(**) Promedio.

orientar en el diagnóstico o confirmarlo. Las cifras altas de 17-cetosteroides difícilmente se podrán conciliar con el diagnóstico de un Addison. BUTT y col. (15), con su método polarográfico, estiman que la determinación de 17-cetosteroides es de valor diagnóstico en las enfermedades de Addison, de Simmonds y en el virilismo adrenal, pero sin valor alguno en un cierto número de disfunciones endocrinas.

En los tumores corticales la regla es la eliminación de 17-cetosteroides considerablemente aumentada. Las determinaciones se han hecho en mayor número de mujeres que de hombres. Cifras por encima de 150 mg./día en las primeras equivalen, desde luego, al diagnóstico de tumor adrenocortical. Las cifras que se han encontrado en varones están comprendidas entre 40 y 100 mg./día, pero el número de casos es muy reducido; de todos modos, los incrementos en la eliminación de 17-cetosteroides en los varones pueden ser debidos también a un tumor de células intersticiales del testículo o a hiperplasia cortical. Existen algunas excepciones a la regla enunciada; en algunos de estos casos se puede comprobar una eliminación aumentada de corticosteroides, pero no en otros. Todavía se puede dar razón de las excepciones si se piensa que a veces la orina fué recogida de pacientes extremadamente graves y que, por otra parte, pueden existir tumores sin actividad funcional, que no influirán naturalmente sobre la eliminación de 17-cetosteroides. En dieciséis de los cincuenta casos que publican MASON y ENGSTROM (85), observados por distintos autores, se determinó separadamente la fracción 3[β]-ol de 17-cetosteroides; en doce estaba claramente aumentada hasta constituir del 30 al 87 por 100 de la cantidad total de 17-ce-

tosteroides neutros eliminados; sin embargo, las cuatro excepciones indican que el aumento de la fracción β, aunque más frecuente no es necesario para diagnosticar una neoplasia adrenocortical.

El término "hiperplasia adrenocortical" se usa para designar lesiones no neoplásicas de la corteza suprarrenal, que suele estar aumentada de tamaño, y productoras de estados patológicos del tipo del virilismo y del síndrome de Cushing y otros. En las mujeres, el virilismo prepuberal se asocia con grandes eliminaciones de 17-cetosteroides en orina, aunque generalmente no pasan de los 150 mg./día; una elevación por debajo de esta cifra señala que el virilismo puede ser debido igualmente a un tumor cortical que a una hiperplasia.

En los varones, la hiperfunción cortical puede presentarse con el aspecto clínico de un desarrollo precoz somático y sexual, en cuyo caso la excreción de 17-cetosteroides es mucho mayor que lo correspondiente a los niños normales de la misma edad. De todos modos, la pubertad precoz no es motivada necesariamente, en todos los casos, por alteración cortical.

En el virilismo postpuberal de las mujeres, excluídos los casos de tumor cortical, se encuentra frecuentemente como etiología la hiperplasia suprarrenal. La mayoría de los pacientes estudiados en los diversos trabajos presentaban hirsutismo más o menos pronunciado, irregularidades menstruales y menos frecuentemente obesidad y amenorrea. La determinación de 17-cetosteroides urinarios aporta cifras elevadas en la mitad de los casos publicados. Así pues, debe concluirse que, o la hiperfunción cortical era muy leve, o el virilismo se producía de otro modo en la mitad con cifras normales. Tampoco se encontraron síndromes de Cushing en las mujeres con hiperplasia cortical, que, al parecer, en este sexo solamente es capaz de producir virilismo.

En conjunto, puede afirmarse, como lo hacen MASON y ENGSTROM (85), que una cifra de 17-cetosteroides por encima de 50 mg./día es indicadora muy probablemente de tumor o hiperplasia adrenal. La decisión en favor de uno u otra se hará evaluando la proporción de los esteroides de configuración β, claramente predominantes en los tumores, en donde suele superar al 50 por 100 del total eliminado.

El otro gran capítulo, además de las enfermedades corticales, en que puede ser una valiosa ayuda la determinación de 17-cetosteroides, es el de las neoplasias malignas. PEARLMAN (99) ha señalado dos hechos deducidos de sus observaciones: una disminución en la cantidad eliminada y una abolición de las diferencias sexuales que existen en los normales. Pero quizá sea necesario advertir que hasta el momento no hay ninguna prueba de que las alteraciones cuantitativas o cualitativas en la excreción de 17-cetosteroides sean debidas a una acción del tumor sobre la secreción de las hormonas precursoras o sobre su metabolismo, en lugar de ser este metabolismo de los esteroides el que, al estar alterado, constituya una circunstancia favorable para el desarrollo del cáncer. Esto tiene un cierto interés en las relaciones patogénicas entre esteroides y otros derivados similares y carcinogénesis.

En el carcinoma prostático, FRAME y JEWETT (49), SATTERHWAITE y colaboradores (123), y SCOTT y VERMEULEN (128), han encontrado cifras de 17-cetosteroides que, aunque ligeramente disminuídas en conjunto, entran dentro del campo de los valores normales. Quizá pueda ser de más utilidad diagnóstica la relación

establecida por SALTER, HUMM y GOETSCH (119) entre la eliminación de estrógenos, expresada en microgramos por día, y la de 17-cetosteroides en mg/día. Esta relación es menor que 1 para el hombre joven normal, y de 2 a 10 para la mujer en la plenitud sexual. En los casos de carcinoma de próstata la relación cae dentro de los valores femeninos y hasta supera el valor de 10.

Tampoco se encuentran variaciones significativas en la excreción de 17-cetosteroides por pacientes de cáncer mamario o gástrico. Pero sí se han hecho interesantes observaciones sobre cambios cualitativos en el esquema normal de excreción. DOBRINER y colaboradores (37) han encontrado que la cantidad de androsterona y etiocolanolona era pequeña en los enfermos de cáncer de estómago. También consiguieron aislar de la orina de muchos enfermos de neoplasias malignas una sustancia que no ha sido aislada en sujetos jóvenes normales: la 11-hidroxietiocolanolona. Su presencia no es completamente específica, puesto que se ha encontrado también en pacientes de hipertensión esencial y en el síndrome de Cushing, e incluso en dos ancianos, un varón de setenta y cinco años y una mujer de setenta y seis que, al parecer, gozaban de buena salud. Sin embargo, su demostración pudiera resultar muy significativa, incluso desde el punto de vista pronóstico, pues DOBRINER (36) refiere su aislamiento en la orina de una mujer en la que se desarrolló varios meses después un carcinoma mamario.

Finalmente, LEVIN (78) ha estudiado la eliminación en algunos casos de leucemia y ha encontrado una marcada reducción de la eliminación de 17-cetosteroides en la leucemia linfoide (cinco casos: tres varones y dos hembras), pero no en la mieloide (tres casos).

Existen otros muchos procesos en los que la determinación de 17-cetosteroides ha sido estudiada, con menos resultados definitivos. En mujeres que padecían psicosis maníacodepresiva encontraron HOAGLAND y colaboradores (68) que la cantidad de 17-cetosteroides eliminados por hora era prácticamente igual durante la vigilia que durante el sueño, en contraste con los sujetos normales en los que la relación entre la primera y la segunda es de 1,60. La mayoría de los pacientes tratados con electroshock presentaron una elevación de aquella relación hasta 1,32, pero no se observó ningún paralelismo evidente entre estos hechos y el grado de mejoría de los pacientes.

TOMPSETT y OASTLER (146) no encontraron cambios en la eliminación de 17-cetosteroides y corticosteroides durante la agudización de una hipertensión maligna, con relación al estado anterior del paciente.

Se han descrito bajos valores de 17-cetosteroides urinarios en la gota (WOLFSON y colaboradores, 162), sin trastornos demostrables de la función gonadal, tiroidea, pituitaria o adrenocortical, por lo que se desconoce su motivación.

TORDA y WOLFF (147) han observado aumento en la excreción de 17-cetosteroides durante los ataques de jaqueca, quizá debido al "stress" que supone.

Los datos referentes a las enfermedades hepáticas y a la artritis reumatoide los expondremos al discutir nuestras propias observaciones.

* * *

Hemos creído conveniente prolongar tanto esta introducción teórica para justificar nuestro interés por el tema. Nuestra primitiva intención fué el hacer un estudio completo, desde el punto de vista fisiológico, de la eliminación de 17-cetosteroides en sujetos normales, con vistas a poseer un "standard" propio que poder utilizar para comparar con él los resultados obtenidos en pacientes de diversos tipos.

Sin embargo, las dificultades técnicas y las numerosas variables que encierran todos los métodos corrientes hicieron desviar nuestra atención hacia otro aspecto más fundamental, cual era el de ver qué método rendía mejores resultados y era susceptible de una aplicación rutinaria. Al tratar de utilizar el método propuesto como "standard" por el "Medical Research Council", nos dimos cuenta de la necesidad de utilizar buenos colorímetros, dotados de filtros espectrales adecuadamente selectivos, y se nos plantearon serios problemas respecto a la pureza de los reactivos y a la necesidad de tomar en consideración las sustancias que, desprovistas de color, reaccionan con el m-dinitrobenceno alcalino en la reacción de Zimmermann, dando colores que pueden interferir con el legítimo debido a los 17-cetosteroides. Juzgamos entonces de mucho más interés suspender las determinaciones rutinarias que en sanos y enfermos realizábamos con el método de DREKTER y colaboradores (42), y dedicarnos a estudiar estos problemas de técnica con la intención de formarnos un juicio propio acerca de la exactitud y valor de los distintos métodos, y elegir o adaptar el que ofreciendo más garantías en este sentido no presentase al mismo tiempo excesivas dificultades para un uso clínico corriente.

Concretando, los puntos sobre los que hemos trabajado han sido: purificación de reactivos, eliminación de cromógenos o sustancias interferentes en la reacción de Zimmermann, los cuales son causa de muchos errores en la determinación, comparación de algunos métodos propugnados, y un estudio de algunos grupos de sujetos sanos y enfermos.

II. – METODOS

A.—ESTUDIO GENERAL

Numerosos métodos han sido propuestos para la determinación de los 17-cetosteroides. Naturalmente, los métodos biológicos que valoran solamente el material existente en relación con su actividad androgénica han sido desechados actualmente en este campo, puesto que es sabida la presencia de 17-cetosteroides en importantes cantidades desprovistos de dicha actividad.

Entre los métodos físicoquímicos, los más usados son los que incluyen una lectura final de tipo colorimétrico. Y entre éstos, las diversas modificaciones a la reacción de Zimmermann.

Antes de exponer en detalle los métodos utilizados por nosotros en este trabajo, hemos creído conveniente exponer una revisión completa de todos los empleados por diversos investigadores, si bien en forma lo más concisa posible.

1.—OPERACIONES GENERALES

La determinación de 17-cetosteroides es un proceso químico de aislamiento (aunque no perfecto) y purificación de un grupo de sustancias, realizado en pequeña escala.

Ya hemos explicado la necesidad de recoger la orina en determinadas condiciones, y también hemos dicho que las sustancias que nos ocupan se eliminan en forma de conjugados que es preciso hidrolizar, para poder después extraer los esteroides separados con algún disolvente orgánico. Este extracto que contiene muchas otras sustancias debe ser purificado convenientemente, antes de proceder con él al verdadero método de determinación.

Las operaciones que detallaremos serán pues:

a) Recogida y conservación de la orina.

b) Hidrólisis de la misma y extracción del hidrolizado con la consiguiente purificación del extracto.

A ésta seguirá una descripción de los métodos propuestos para la determinación propiamente dicha.

a) *Recogida y conservación de la orina.*—Debido a las grandes variaciones diurnas, las determinaciones no tienen valor si no están hechas por lo menos sobre muestras de veinticuatro horas escrupulosamente recogidas.

La conservación debe hacerse, a ser posible, en nevera hasta el momento de comenzar las manipulaciones. Como conservadores se han propuesto el tolueno, 1 ml./100 ml. de orina (CALLOW, 25), que da buen resultado si durante las operaciones subsiguientes no se utilizan tapones de goma; el ácido clorhídrico (PINCUS, 105; TOMPSETT y OASTLER, 145); el ácido acético glacial (MASON y ENGSTROM, 85), etcétera. Salvo el verde brillante y los conservadores fenólicos puede usarse cualquier otro. Según el método "standard" propuesto por el "Medical Research Council" (Committee on Clinical Endocrinology), el uso de conservadores es innecesario. La adición de 1 mg./ml. de orina, de sulfato súprico, para inhibir la actividad ureásica e impedir la formación de molestas cantidades de carbonato amónico, sería suficiente.

No se ha observado destrucción, ni a muy largo plazo, de los esteroides contenidos en las orinas conservadas.

b) *Hidrólisis y extracción.*—Puesto que los 17-cetosteroides se eliminan como conjugados de los ácidos sulfúrico y glucurónico, es necesaria una serie de operaciones que conducen a la obtención de extractos sobre los cuales poder realizar la determinación.

Las dos condiciones que debe llenar una hidrólisis ideal son: primera, que la pérdida de 17-cetosteroides por destrucción, aunque inevitable, sea mínima; segunda, que la escisión de los conjugados sea completa. En hacer compatibles de un modo satisfactorio estas dos exigencias radica la dificultad de la hidrólisis.

La hidrólisis y la extracción pueden verificarse simultáneamente o por separado. En el primer caso, se utilizan extractores continuos, especialmente diseñados, como el propuesto por HERSHBERG y WOLFE (65). Métodos de este tipo han sido eleborados por BAUMAN y METZGER (6), TALBOT y colaboradores (138), y TOMPSETT y OASTLER (145). La finalidad de estos procedimientos es impedir la deshidratación y alteración de los esteroides que pasan inmediatamente al disolvente, una vez puestos en libertad. Sin embargo, FRIEDGOOD y colaboradores (51) opinan que con estos métodos la hidrólisis no suele ser completa, por el bajo punto de ebullición de los disolventes y tampoco se previene con seguridad la destrucción.

En un artículo reciente, BEHER y GAEBLER (7) se muestran partidarios de la hidrólisis y extracción simultáneas, y detallan la manera de obtener máximos rendimientos.

Si la hidrólisis y la extracción se verifican por separado, esta última se verifica en embudos separadores.

Como agentes hidrolizantes se han empleado:

1. La ebullición con ácido sulfúrico por DOBRINER y colaboradores (38), y PATERSON y colaboradores (98).

2. La ebullición con ácido clorhídrico por CALLOW (24), HOLTORFF y KOCH (69), PINCUS (105), SALTER y colaboradores (120), STRICKLER y colaboradores (131) con tiempos de ebullición desde siete a quince minutos, y concentraciones del 10 al 25 por 100. DREKTER y colaboradores (42) utilizan el calentamiento a 80° C. con ClH al 30 por 100 durante diez minutos. CUYLER y BAPTIST (31) hidrolizan a presión en autoclave pero el procedimiento es de bajo rendimiento. PETERSON y colaboradores (102) usan la ebullición prolongada, considerada poco conveniente por CALLOW y colaboradores (23), y MOORE y colaboradores (92).

3. TALBOT, RYAN y WOLFE (139) proponen un interesante método que consiste en extracción de la orina con alcohol butílico a pH. 7,0 amortiguar con acetatos e hidrolizar con cloruro bárico. BITMAN y COHEN (10) comparan la hidrólisis por este procedimiento con la verificada por la glucuronidasa esplénica, y por los ácidos fuertes. Sus conclusiones son que el proceder de TALBOT y colaboradores hidroliza fundamentalmente los sulfatos de la fracción β, y por respetar la dehidroisoandrosterona mejor que ningún otro procedimiento es de interés cuando se trate de determinar esta sustancia. La glucuronidasa hidroliza los glucurónidos, y los ácidos fuertes hidrolizan los restantes sulfoconjugados además de las dos fracciones anteriores, aunque con destrucción parcial, que afecta más a la porción β.

4. ARRHENIUS (1) sugirió la hidrólisis ácida en presencia de polvo de zinc, pero STIMMEL (130) ha demostrado que se produce en estas condiciones una reducción del grupo cetónico del C-17.

La misma diversidad de agentes hidrolizantes se observa en los disolventes utilizados. El disolvente ideal para la extracción debe tener un punto de ebullición bajo, ser fácilmente manejable (no inflamable), extraer pocas impurezas, o sea ser casi selectivo para los 17-cetosteroides, y no formar emulsiones fácilmente con las fases acuosas. Ninguno reúne todas estas condiciones. Los más usados son el tetracloruro de carbono y el éter etílico convenientemente purificados. El benceno no tiene ventajas sobre ellos. El éter butílico usado por CUYLER y BAPTIST (31) sería el mejor si no fuese por su elevado punto de ebullición; también lo han estudiado MCCULLAGH y MCLIN (80). PINCUS (109) ha empleado el diclorometano y SCHERE (125) ha ensayado el dicloroetileno.

Los extractos obtenidos con cualquiera de estas sustancias contienen, ade-

más de los 17-cetosteroides, diversos pigmentos, esteroides con función fenólica (estrógenos), impurezas ácidas, etcétera, que deben ser eliminados por lavados, ordinariamente con álcalis y agua destilada. La adición de ditionito o hidrosulfito sódico ($Na_2S_2O_4$) propuesta por TALBOT y colaboradores (140) reduce las sustancias de tipo quinónico facilitando su solubilidad en la fase acuosa alcalinizada y por tanto su remoción del extracto.

La purificación de los extractos con carbón animal ha sido propugnada por BENDA y BIXBY (8), que usan una mezcla de 2 g. de carbonato potásico y 0,2 g. de norita A. Sin embargo, CAHEN y SALTER (17), FRASER y colaboradores (49), LANGSTROTH y TALBOT (77), PINCUS y PEARLMAN (108), y TALBOT y colaboradores (137) han encontrado considerables pérdidas con procedimientos parecidos.

Después de estas operaciones quedan los extractos preparados para determinaciones cuantitativas totales, o de diversas fracciones o ensayos cualitativos.

2. REACCIÓN DE ZIMMERMANN

ZIMMERMANN (167), en 1935, adaptó para los esteroides puros, y posteriormente para los extractos de orina (168), una reacción, ya utilizada por VON BITTÓ en 1892 para las sustancias poseedoras de un grupo $-CH_2-CO-$ (11), consistente en el color desarrollado por dichas sustancias al reaccionar con el m-dinitrobenceno en presencia de un álcali fuerte. Aunque se desconoce la naturaleza del compuesto formado, la reacción parece cursar según la ecuación de la figura 4. El pigmento rojo formado tiene un máximo de absorción a 520 milimicras, según ha sido observado por muchos autores.

La reacción se puede verificar en medio totalmente alcohólico o en medio hidro-alcohólico. Del primer grupo son los métodos de WU y CHOU (165), quienes estudiaron además algunas variables de la reacción, el de CALLOW, CALLOW y EMMENS (20), que es el trabajo más completo verificado hasta ahora sobre la reacción de ZIMMERMANN, y el propuesto por el M. R. C. (89) británico, que es una adaptación del anterior. Emplean medio hidro-alcohólico los desechados métodos de OESTING y WEBSTER (96) y NEUSTADT (93), y las modificaciones más utilizadas de FRIEDGOOD y WHIDDEN (52), HOLTORFF y KOCH (69), y DREKTER y colaboradores (42).

La diferencia esencial entre los dos procedimientos está en que el color desarrollado en medio alcohólico absoluto sigue la ley de Beer entre amplios límites, lo que permite aplicar ecuaciones de corrección, como veremos al discutir nuestros propios resultados. En cambio, en medio hidroalcohólico no se sigue la ley de Beer más que en una zona estrecha.

La reacción no es específica de los 17-cetosteroides. La dan también muchas otras sustancias no esteroides, y otros cetosteroides. De éstos, los 3- y 20-cetosteroides dan colores distintos del correspondiente a los 17-cetosteroides, bien por su fugacidad o por su distinto máximo de absorción. Los estrógenos, que también reaccionan, son eliminados por el proceso de extracción y purificación. Por estas razones y dentro de las limitaciones que estudiaremos más adelante, la reacción de Zimmermann sigue siendo la más empleada y la más recomendable dentro de los métodos colorimétricos.

Entre las numerosas variables que existen en la reacción de que tratamos, CALLOW y colaboradores (20) han descrito las siguientes: pureza y cantidad del alcohol absoluto empleado en la reacción, pureza y concentración del m-dinitrobenceno, cantidad de hidróxido potásico empleado, temperatura y duración de la reacción, efecto de la luz y del intervalo de tiempo que transcurre desde el final de la reacción hasta las lecturas colorimétricas y otras. Algunas de ellas han sido estudiadas también por ZIMMERMANN y WU y CHOU. Otro de los factores importantes es la edad de los reactivos; su efecto descarta como incorrecto el uso de curvas de calibración.

Los distintos 17-cetosteroides tienen un tiempo determinado para alcanzar el máximo de color para cada temperatura. Una vez alcanzado, la extinción es-

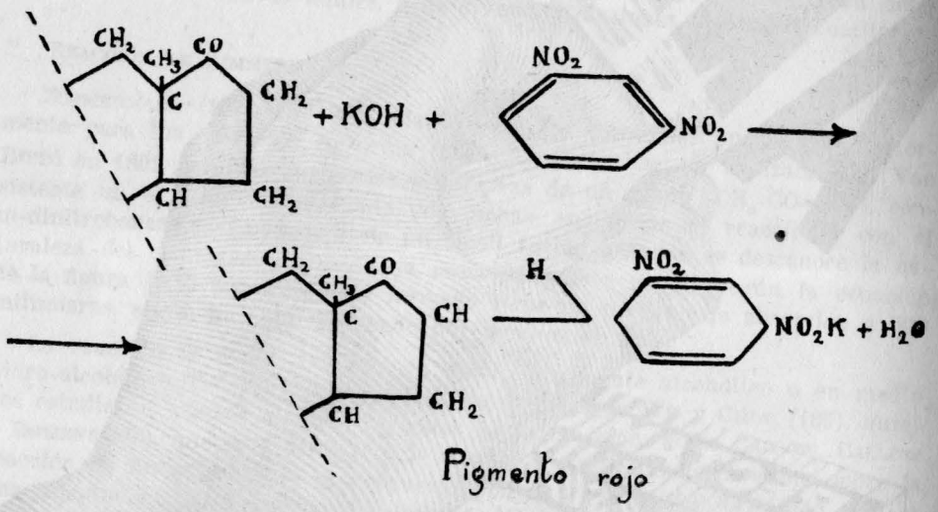


Figura 4

pecífica es muy similar para todos. El "standard" preferible es la dehidroisoandrosterona, aunque parece que con los métodos hidro-alcohólicos da más color que ningún otro esteroide.

El problema de los cromógenos, de que nos hemos ocupado en este trabajo, ha tenido diversas soluciones, principalmente a base de trabajar sobre fracciones determinadas en lugar de sobre extractos crudos de orina, aplicar ecuaciones de corrección o extraer la sustancia coloreada con un disolvente apropiado. Más adelante expondremos nuestros resultados sobre esta cuestión.

Existen otras muchas variables, tales como los indicios de agua en el alcohol absoluto, y la interferencia que produce la existencia de proteínas y sales biliares en la orina (BEHER y GAEBLER, 7) que indican, con las anteriores, la extrema prudencia con que se han de interpretar los resultados de la reacción de Zimmermann.

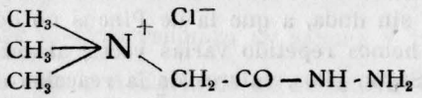
3.—POLAROGRAFÍA

Se basa en los característicos potenciales de semionda producidos por los productos de la reacción entre los 17-cetosteroides y el reactivo T de Girard. Fué ya investigada por WOLFE y colaboradores en 1940 (161). Pero el desarrollo máximo lo han verificado BARNETT y colaboradores (4, 5) en distintos trabajos. Según sus resultados, el método polarográfico da cifras más reducidas que la reacción de Zimmermann según Callow, y con menores desviaciones "standard". Con la aplicación de la ecuación de corrección de Talbot al método colorimétrico, la concordancia entre los métodos fué mucho más estrecha, aunque aún se observaron algunos valores discordantes.

4.—SEPARACIÓN DE LA FRACCIÓN CETÓNICA DE LOS EXTRACTOS CRUDOS DE ORINA

En opinión de CALLOW (25), puede ser más satisfactoria esta operación que el uso de ecuaciones de corrección.

Su fundamento consiste en formar las correspondientes hidrazonas de los 17-cetosteroides con el llamado reactivo T de Girard (GIRARD y SANDULESCO, 56), que es el cloruro de la acetil-hidrazida-trimetilamonio



Como dichas hidrazonas son insolubles en los disolventes orgánicos, quedan en la fase acuosa cuando se extrae con éter la fracción no cetónica de los esteroides.

Métodos con ligeras variantes de este proceder son los de CALLOW y colaboradores (20), TALBOT y colaboradores (137), y PINCUS y PEARLMAN (108). Para grandes cantidades de material lo han modificado DOBRINER y col. (38).

5.—SEPARACIÓN DE LA FRACCIÓN β

Su fundamento consiste en la precipitación de un complejo con la digitonina, descubierta por WINDAUS (160) en 1909 para la colesterina. Esto permite separar los α-esteroides, solubles en éter, del precipitado insoluble que contiene la fracción β. Este precipitado se disuelve en piridina anhidra que en caliente lo descompone, precipitando la digitonina con éter, que ahora se lleva la fracción β. Tras una serie de lavados, el extracto queda listo para aplicar uno de los métodos de determinación.

Este procedimiento es interesante cuando se estudian casos sospechosos de tumor de la corteza suprarrenal, en los cuales, es conocido, existe un gran incremento de la eliminación total y de la fracción β de los 17-cetosteroides.

6.—DETERMINACIÓN DE LA DEHIDROISOANDROSTERONA SEGÚN DIRSCHERL Y ZILLIKEN (35).

Consiste en el color azul o azul-violeta que da la dehidroisoandrosterona disuelta en ácido sulfúrico concentrado al añadir agua en determinadas condiciones. NIELSEN y colaboradores (95) han elaborado a partir de esta reacción un método cuantitativo, que CALLOW (25) estima prometedor, pero no satisfactorio en modo alguno como método de rutina.

Parece mejor usar la reacción en sentido puramente cualitativo, según el proceder de PATTERSON (97), en cuyo caso tendría el valor, ya señalado en el punto anterior, en el diagnóstico de tumor cortical.

7.—REACCIÓN DE PINCUS (103)

Consiste en un intenso color azul con un máximo de absorción a 610 milimicras que se desarrolla cuando ciertos esteroides se calientan con tricloruro de antimonio. La reacción es positiva con la mayoría de los 17-cetosteroides, pero no con la dehidroisoandrosterona. En este sentido, es complementaria de las anteriores en un estudio de las distintas fracciones de 17-cetosteroides.

SALTER y colaboradores (118) han hecho un estudio comparativo de las reacciones de Zimmermann y Pincus. Encontraron, generalmente, valores muy similares; solamente en los casos de tumores hubo una discordancia entre las dos reacciones, debido, sin duda, a que la de Pincus no detecta la dehidroisoandrosterona, que, como hemos repetido varias veces, alcanza una proporción elevada en dichos casos. Según ellos, valores de la reacción de Pincus menores del 80 por 100 de las cifras obtenidas con la reacción de Zimmermann, indicarían con gran probabilidad el diagnóstico de tumor.

8.—CROMATOGRAFÍA DE ADSORCIÓN

La cromatografía en columna ha sido utilizada en la determinación fraccionada de los 17-cetosteroides, como tales, o previamente transformados en sus dinitrofenilhidrazonas.

De los varios procedimientos adoptados, el que parece rendir mejores resultados es el de DINGEMANSE y colaboradores (33), que utilizan en síntesis el siguiente proceder: recogida, hidrólisis y extracción, como de ordinario. Con una parte del extracto crudo practican una determinación de 17-cetosteroides totales. Con otra porción disuelta en benceno puro verifican la cromatografía, a través de una columna de alúmina especialmente preparada, seguida de una serie de eluciones que comienza con benceno puro y acaba con etanol puro, con un grupo intermedio de diferentes mezclas de ambos. De esta forma se obtienen 43 eluídos de 50 ml. cada uno, en los cuales se determinan los 17-cetosteroides por la reacción de Zimmermann. Si sobre un eje de coordenadas cuyas abscisas representan el número del eluído y las ordenadas la concentración del mismo en 17-cetosteroides, se llevan los resultados obtenidos, se obtiene una curva con una serie de picos o máximos, correspondientes a distintos esteroides, individualizados por los autores. De este modo es posible lograr un "espectro" cromatográfico,

cuya correlación con distintos procesos patológicos es uno de los más seguros adelantos en la utilización diagnóstica de los 17-cetosteroides.

El procedimiento no tiene, claramente, más que la limitación que supone el gran dispendio de material y tiempo, incompatible con la marcha ordinaria de un laboratorio de diagnóstico auxiliar. Pero es, sin duda, el más perfecto de los desarrollados hasta ahora.

Un proceder similar, con las dinitrofenilhidrazonas, ha sido desarrollado por JOHNSTON (70).

9.—CROMATOGRAFÍA DE REPARTO

La cromatografía sobre papel está alcanzando un gran desarrollo en la identificación y determinación de esteroides. No obstante tiene grandes limitaciones puesto que el R_F depende, al parecer, del número de grupos cetónicos. ZAFFARONI y colaboradores (166) han desarrollado un método de este tipo, convirtiendo previamente los esteroides en las hidrazonas correspondientes con el reactivo T de Girard. Estudios muy prometedores se han publicado por BUSH (12) y por KRITCHEVSKY y KIRK (74). La orientación fundamental de los mismos consiste en mejorar las condiciones del papel, impregnándolo de determinados adsorbentes, como la alúmina, y en sustituir el agua por los disolventes orgánicos como fase estable. Los métodos son muy laboriosos y están actualmente en sus primeras fases de desarrollo.

10.—DETERMINACIONES DE 17-CETOSTEROIDES EN SANGRE Y TEJIDOS

El estudio de la eliminación urinaria de las sustancias que nos ocupa cobrará mayor relieve cuando dispongamos de métodos que permitan identificarlos en sangre y tejidos.

ZIMMERMAN (169) describió la aplicación de su reacción colorimétrica a la sangre. pero admitió (170) que no se había adquirido suficiente experiencia para juzgar de su valor. La determinación se hace sobre suero y se encontraron valores del orden de los 15 mg./litro.

En tejidos, el método más prometedor ha sido el de CAMBER (27), que trata secciones de 5 micras de espesor con la hidracida del ácido 2-hidroxi-3-naftoico para producir con los cetosteroides tisulares las arylhidrazonas; éstas poseen la propiedad de combinarse con las aminas aromáticas diazotizadas, formando productos intensamente coloreados que permiten tinciones diferenciales.

En resumen: la reacción de Zimmermann es el método que ha alcanzado más amplia difusión. La polarografía da resultados ligeramente más exactos, pero con material fuera del alcance de los laboratorios corrientes. Los diversos procedimientos de fraccionamiento son valiosos en casos particulares. Interés extraordinario tiene el desarrollo que puedan alcanzar los procedimientos cromatográficos.

B.—DESCRIPCION DE LA TECNICA UTILIZADA

Trataremos de exponer ahora los procedimientos que hemos seguido en nuestro trabajo en todas sus fases.

1.—Recogida de orina

Los sujetos, cuya eliminación detallaremos más adelante en la tabla de normales, eran estudiantes de Fisiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza, o personal perteneciente a los Laboratorios donde hemos verificado nuestro trabajo. No padecían enfermedad alguna, ni tenían antecedentes de procesos que hubiesen podido evolucionar hacia la cronicidad.

Se les instruyó convenientemente para que la recogida fuese exactamente de veinticuatro horas. El proceder adoptado consistió en proveerles de recipientes adecuados que contenían 25 ml. de ácido acético glacial, como conservador. Desecharon la orina de la primera micción matinal, anotaron la hora en que tuvo lugar y recogieron toda la orina eliminada desde ese momento hasta la misma hora del día siguiente, en que verificaron una micción voluntaria cuya orina recogieron también. Se les instruyó asimismo para evitar las pérdidas que suelen producirse durante la defecación. Los sujetos fueron tallados y pesados, como regla general. Dada la condición más o menos técnica de todos estos sujetos, no es de suponer error en el procedimiento de recogida. La orina fué filtrada a su llegada al Laboratorio y conservada sin más precauciones hasta el momento de proceder a las determinaciones. Solamente a partir de la experiencia número 84 fueron conservadas las orinas en la nevera. El volumen y densidad fueron medidos antes de filtrar y no se ha hecho en ellos ninguna corrección para el volumen del conservador añadido.

En los pacientes se siguió un procedimiento similar. En los casos no hospitalizados se les dió instrucciones escritas, a ellos o a sus familiares, detalladas y explicadas verbalmente, hasta juzgar que habían sido suficientemente comprendidas. En los casos hospitalizados se instruyó a los internos correspondientes. En algunos pacientes no se determinó ni el peso ni la talla por la índole de la enfermedad.

2.—Material y aparatos

El material corriente de Laboratorio fué de vidrio "Pyrex". Se utilizó material "Afora" contrastado y normalizado para las medidas exactas de volúmenes y para los aparatos de destilación.

Las reacciones de color fueron verificadas en un termostato provisto de regulador "Vertex", con gran capacidad para amortiguar al máximo las variaciones de temperatura.

Las lecturas colorimétricas se hicieron siempre inmediatamente después de la dilución. Por el gran número de ellas hechas en algún caso, no se pudo evitar que transcurriese un tiempo máximo de tres cuartos de hora. El control antes y después de ese tiempo de alguna muestra no demostró pérdidas significativas de la intensidad de color, aunque sí una tendencia a ser algo menores las lecturas al cabo de ese intervalo.

Los fotocolorímetros usados han sido los siguientes: Primeramente, un colorímetro "Etco", modelo 308-B, de una sola célula de barrera, provisto de cuatro filtros de color, no espectrales, con los siguientes máximos de transmisión: azul a 425 mμ.; verde a 540; amarillo a 600, y rojo a 665. El examen espectral de estos filtros demostró su poca selectividad.

En segundo lugar utilizamos un "Leitz", modelo Rouy-Photrometer, de una sola célula de barrera, provisto también de galvanómetro ordinario, pero más sensible que el anterior, y con una serie de filtros espectrales de buena calidad, cuyos máximos de transmisión son: violeta a 415 mμ.; azul a 445; azul a 460; azul a 490; verde a 520; verde a 535; verde a 550; amarillo a 580; anaranjado a 610, y anaranjado a 640.

Finalmente el último aparato, utilizado a partir de la experiencia 84, fué un "Hilger Spekker Absorptiometer H-560", sistema de compensación con doble circuito fotoeléctrico y utilizando como galvanómetro de 0 un galvanómetro de espejo "Cambridge". Los filtros de este aparato son los "Ilford" espectrales números 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607 y 608, con máximos de transmisión, respectivamente a 430, 470, 490, 520, 550, 580, 600 y 700 milimicras.

Los recipientes para las medidas colorimétricas fueron los suministrados por los fabricantes: tubos de ensayo de 1 cm. de diámetro interior para el Etco, y cubetas especiales de caras paralelas para 1 cm. de espesor de capa de líquido con el Leitz y el Spekker.

3.—Reactivos

Los productos utilizados fueron químicamente puros o para análisis con algunas particularidades. El éter etílico, para anestesia, libre de peróxidos como diremos más adelante. El m-dinitrobenceno de la "British Drug Houses", de "Merck, Darmstadt" y de "Doesder", debidamente purificados. El alcohol absoluto, libre de aldehidos. La purificación de estos reactivos la detallaremos en seguida. El hidróxido potásico, para análisis, de "Merck, Darmstadt" y de "Schering, Kahlbaum".

El reactivo T de Girard nos fué sintetizado por los químicos señores Bueren y Gallego, del Departamento de Investigación del Instituto Ibys. La androsterona y la dehidroisoandrosterona nos fueron donadas gentilmente por las casas "Ciba" y "B. D. H.".

4.—Métodos

Los que hemos seguido, con ligeras modificaciones para adaptarlos a nuestras condiciones de trabajo, se describen a continuación:

a) *Método de* Drekter, Pearson, Bartczack y McGavack (42).

En un matraz redondo de 250 ml. de paredes resistentes se depositan 20 ml. de orina y 6 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se tapa fuertemente con un tapón de caucho y se sumerge en un baño de agua a 80° ± 1° C. durante diez minutos.

Una vez frío, se traslada el hidrolizado a un embudo separador de 250 ml. y se añaden 80 ml. de éter etílico libre de peróxidos. Se agita vigorosamente durante treinta segundos. Se descarta el hidrolizado y en el mismo embudo se lava el extracto etéreo por agitación durante diez segundos, primero con 40 ml. de hidróxido sódico al 10 por 100, y después con 40 ml. de agua destilada. Se espera unos segundos hasta que la separación de fases sea neta y se descarta la fase

acuosa, recogiendo el extracto etéreo en un matraz de 100 ml. de cuello esmerilado.

El extracto se evapora en baño de aire o agua caliente, recogiendo el éter por destilación, y eliminando las últimas trazas de éter y humedad con ayuda del vacío.

El residuo, perfectamente seco, que queda en el matraz se disuelve en 2 ml. de alcohol absoluto libre de aldehidos.

En tubos de ensayo de unos 15 ml. se practica la reacción de Zimmerman en la forma siguiente:

Blanco de reactivos: 0,2 ml. de alcohol absoluto; 0,2 ml. de solución de m-dinitrobenceno en alcohol absoluto, y 0,3 ml. de hidróxido potásico en solución acuosa 5,0 N.

Blanco de orina: 0,2 ml. del extracto alcohólico problema, 0,2 ml. de la solución de m-dinitrobenceno al 2 por 100 en alcohol absoluto y 0,3 ml. de hidróxido potásico.

Incógnita: 0.2 ml. del extracto alcohólico problema, 0,2 ml. de m-dinitrobenceno y 0,3 ml. de hidróxido potásico.

Standard: 0,2 ml. de una solución de concentración conocida de androsterona o dehidroisoandrosterona en alcohol absoluto, 0,2 ml. de m-dinitrobenceno y 0,3 de hidróxido potásico.

Se colocan tapones flojos y se dejan en un termostato en la oscuridad a 27° ± 0,1° C., durante noventa minutos. Se sacan los tubos, se añade a cada uno 9,3 ml. de alcohol de 75 por 100, se mezcla bien y se procede a la lectura en el fotocolorímetro, utilizando el filtro verde más próximo a 520 milimicras y ajustando a 0 de extinción con un blanco de alcohol de 75 por 100.

Para calcular la eliminación diaria de 17-cetosteroides se resta de la extinción de la incógnita la suma de las extinciones de los blancos de reactivo y de orina, y de la extinción del standard, la del blanco de reactivos. Con estas extinciones reales es sencillo verificar el cálculo, que resumimos en la siguiente ecuación:

$$Q = \frac{E_x \cdot C_s \cdot V}{10 \cdot E_s}$$

en la que *Q* es la cantidad de 17-cetosteroides eliminada en mg./día. *Ex* y *Es* son, respectivamente, las extinciones corregidas para los blancos, de la incógnita y del standard. *Cs* es la concentración en mg./litro de la solución alcohólica de la sustancia usada como standard, y finalmente, *V* es el volumen de la orina de veinticuatro horas expresado en litros.

Reactivos.—1. Eter etílico, libre de peróxidos. El éter utilizado para la anestesia suele contener peróxidos, reconocibles por el color amarillo, que dan 10 ml. de éter al agitar con 1 ml. de solución de yoduro potásico al 25 por 100, debido al yodo libre por la exidación del yoduro. Los peróxidos del éter son inconvenientes por doble motivo: el peligro de explosión y el dar fuerte extinción en la reacción de Zimmermann, según han observado TALBOT y col. (140). Para privar al éter de peróxidos, se mezclan en un balón de destilación 1 litro de éter para anestesia, 20 ml. de hidróxido sódico al 10 por 100 y 5 ml. de nitrato de plata al 10 por 100.

Después se destila, desechando las primeras y últimas porciones del destilado. El procedimiento es muy eficaz.

2. Alcohol absoluto. libre de aldehidos. Se reconocen con la reacción de Schiff, practicada en determinadas condiciones (154), pues es excesivamente sensible, o por la reducción del nitrato de plata amoniacal (reactivo de Tollens). Para librar al alcohol absoluto de los aldehidos, hemos utilizado los dos procedimientos que siguen.

I.—El de ROWE y PHELPS (116), que consiste en tratar 1 litro de alcohol absoluto con 4 g. de m-fenilenodiamina y dejar reposar en la oscuridad durante una semana, con agitaciones esporádicas, seguido de destilación, prescindiendo de las primeras y últimas fracciones.

II.—El de la farmacopea de los EE. UU. (45). Se disuelven 2,5 g. de acetato de plomo, $(CH_3—COO)_2Pb.\ 3H_2O$, en 5 ml. de agua destilada y se añaden a 1 litro de alcohol absoluto en un frasco de tapón esmerilado, mezclando bien. Se disuelven 5 g. de hidróxido potásico en 25 ml. de alcohol caliente; se enfría la solución y se añaden lentamente, y sin agitar, a la mezcla anterior. Se deja reposar una hora. al cabo de la cual se agita vigorosamente, dejando en reposo después durante la noche (o unas quince horas). Luego se decanta y se recupera el alcohol por destilación, libre de aldehidos.

La importancia de la purificación del alcohol ha sido puesta de relieve por CALLOW y col. (20).

3. m-Dinitrobenceno. WILLGERODT (158) ha demostrado que el m-dinitrobenceno contiene frecuentemente vestigios de dinitrotiofeno, que puede reconocerse tratando una solución de m-dinitrobenceno en alcohol absoluto al 1 por 100 con un volumen igual de hidróxido sódico o potásico 2 N; se obtiene una coloración rosada; si esta mezcla se calienta con un poco de cloruro estannoso o de polvo de zinc, el líquido toma un color violeta, también debido al dinitrotiofeno. El efecto desfavorable del dinitrotiofeno es evidente, puesto que los blancos de reactivo en la reacción de Zimmermann absorben considerable intensidad de luz, debido al fuerte color rojo, y disminuyen la sensibilidad en las lecturas, dificultándolas.

Para purificar el m-dinitrobenceno, hemos seguido el procedimiento de CALLOW y col. (20), basado en el estudio de WILLGERODT. Se disuelven 20 g. de m-dinitrobenceno en 750 ml. de alcohol de 95 por 100 y se añaden 100 ml. de NaOH 2 N, calentando a 40° C. durante cinco minutos, para disolver el dinitrotiofeno. La solución se enfría y se añaden 2.500 ml. de agua destilada para precipitar el m-dinitrobenceno, que se recoge sobre una placa de filtración de vidrio prensado, se lava superabundantemente con agua destilada y se aspira hasta que esté seco, por medio del vacío. El precipitado se recristaliza dos veces sucesivamente de 120 ml. y 80 ml. de alcohol absoluto. Para estas recristalizaciones puede ser preciso calentar suavemente y agitando, hasta conseguir la disolución. Hay que evitar el calentamiento excesivo, que conduce a la descomposición. El producto final debe quedar bien cristalizado en agujas casi incoloras, de punto de fusión (no corregido) de 90,5°-91° C., y dar la reacción del dinitrotiofeno, descrita más arriba, negativa después de transcurrida una hora.

La solución al 2 por 100 que se emplea como reactivo se guarda en frasco topacio, en la oscuridad, y es estable por unos diez-catorce días.

En unos pocos ensayos hemos purificado el m-dinitrobenceno por el procedimiento propuesto por ROSSI (115): se disuelve el m-dinitrobenceno en cinco veces su peso de alcohol absoluto, con ayuda del calor suave, y se añade la mitad de su peso de carbón activo. Se agita bien y se filtra en caliente. Para asegurar la purificación, hemos utilizado papel de filtro impregnado de carbón activo ("Schleicher und Schull", Aktiv-Kohle filter Nr. 508). Al filtrado, casi incoloro y todavía caliente, se agrega agua destilada hasta que aparezca turbidez. En este momento se enfría bruscamente la mezcla con agua a 10°-15° C. y se filtra; el precipitado se lava abundantemente con agua y luego se seca en estufa a 37°-40° C.

b) *Método "standard" propuesto por el "Medical Research Council", Committee on Clinical Endocrinology* (89).

El método anterior no tiene en cuenta la presencia de cromógenos interferentes. El que ahora nos ocupa trata de eliminar esta influencia por el uso de una ecuación de corrección.

La hidrólisis y extracción están basadas en el trabajo de ROBBIE y GIBSON (113). Se hierve a reflujo una muestra de 100 ml. de orina en un matraz redondo de 250 ml. de cuello esmerilado, adaptado a un condensador de igual ajuste, sobre la llama de un mechero de gas. Cuando el líquido rompe a hervir se añaden por el condensador 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se continúa la ebullición durante diez minutos. Después se deja que la orina se enfríe algo, y se añaden cuidadosamente (para evitar proyecciones) 30 ml. de tetracloruro de carbono por el condensador. Se vuelve a hervir durante diez minutos. El matraz es enfriado nuevamente, retirando el extracto por medio de una pipeta con tetina o de un embudo separador, y el hidrolizado es de nuevo hervido durante diez minutos con 30 ml. de tetracloruro de carbono.

Los dos extractos sumados (unos 60 ml.) se lavan por agitación en embudos separadores de 200 ml. durante treinta segundos de la siguiente manera: 1) 20 ml. de agua destilada; 2) 20 ml. de NaOH 2N; 3) 20 ml. de agua destilada; 4) 20 ml. de agua destilada que contenga una pulgarada de ditionito sódico ($Na_2S_2O_4$).

El extracto lavado y recogido en un matraz de 100 ml. con ajuste esmerilado, es evaporado a sequedad en un baño de agua con ayuda del vacío para eliminar las últimas trazas de disolvente y humedad. Puede ser necesario terminar la desecación en un desecador de vacío con cloruro cálcico.

La determinación colorimétrica se hace sustancialmente por el método de CALLOW y col. (20).

Se disponen los siguientes tubos:

1. Blanco de reactivos: 0,2 ml. de alcohol absoluto, 0,2 ml. de la solución alcohólica de m-dinitrobenceno al 2 por 100 y 0,2 ml. de hidróxido potásico 2,5 N en alcohol absoluto.

2. Incógnita: 0,2 ml. del extracto preparado como se ha indicado más arriba y disuelto en 2 ml. de alcohol absoluto, 0,2 ml. de m-dinitrobenceno y 0,2 ml. de hidróxido potásico.

3. Standard: 0,2 ml. de una solución de androsterona o dehidroisoandrosterona en alcohol absoluto, de concentración conocida, 0,2 ml. de m-dinitrobenceno y 0,2 ml. de hidróxido potásico.

Los tubos se tapan y se colocan en un termostato regulado a 25° ± 0,1° C., en la oscuridad, o por lo menos protegidos de la luz directa, durante sesenta minutos. Al cabo de este tiempo, se añaden 10 ml. de alcohol absoluto a cada tubo y se mezcla bien.

Las lecturas colorimétricas se llevan a cabo con dos filtros: uno el verde cuyo máximo de transmisión corresponda a 520 mμ. y otro el violeta más extremo disponible (Ilford 601 a 430 mμ. con el Spekker, filtro violeta a 415 con el Leitz, y filtro azul a 425 mμ. con el Etco), ajustando a 0 de extinción con el blanco de reactivos.

La ecuación de corrección utilizada en este método es la siguiente, propuesta por TALBOT y colaboradores (133):

$$E_g = \frac{R_g - 0,6\,R_v}{0,73}$$

en la que E_g es la extinción correspondiente a los 17-cetosteroides con el filtro verde, ya corregida; R_g es la extinción leída con el filtro verde y R_v con el filtro violeta, siempre para los 17-cetosteroides, es decir para la incógnita.

Con la extinción ya corregida, el resultado se calcula fácilmente en función de la concentración y extinción en el verde del "standard".

Al tratar de nuestros resultados expondremos más detenidamente lo concerniente a esta ecuación.

Reactivos.—El alcohol absoluto y el m-dinitrobenceno deben ser purificados como se ha indicado anteriormente.

La preparación de la solución alcohólica de hidróxido potásico es la principal dificultad de este método. Se disuelven 9 g. de hidróxido potásico purísimo en 50 ml. de alcohol absoluto con agitación y sin calentar. porque esto conduce rápidamente a la aparición de un color amarillo indicador de la inutilización del reactivo. La solución se filtra a través de papel endurecido o de placa de vidrio prensado. El filtrado debe ser completamente transparente e incoloro. Se titula con ácido sulfúrico 0,1 N, con naranja de metilo como indicador, y se ajusta la concentración de modo que resulte 2,50 N (2,48-2,52). La solución se conserva en la nevera hasta el momento de usarla; debe desecharse tan pronto aparezca la más leve tonalidad amarillenta, lo que suele suceder al cabo de un par de días, excepcionalmente cuatro o cinco.

Dada la poca duración de los reactivos de m-dinitrobenceno y potasa alcohólico, hemos optado por preparar exclusivamente las pequeñas cantidades necesarias en cada determinación. Solamente en las primeras experiencias de nuestro trabajo no fué tenida en cuenta la edad del reactivo de m-dinitrobenceno.

El tetracloruro de carbono para análisis no requiere ulterior tratamiento. Como ensayo del mismo (una vez contrastada la pureza de los demás reactivos) puede verificarse una prueba en blanco completa, sustituyendo los 100 ml. de orina por igual volumen de agua destilada. En estas condiciones, la extinción de este blanco debe ser idéntica a la del blanco de reactivos de la reacción de Zimmermann, preparado según se dijo. Esta extinción, finalmente, es menor de 0,22-0,21 con filtro Ilford 604 y Spekker, cuando se compara con alcohol absoluto; este

dato de CALLOW y colaboradores (20) es útil como control de la pureza de los reactivos y más especialmente del m-dinitrobenceno.

c) *Determinación de la fracción cetónica con el reactivo T de Girard según el método de* PINCUS *y* PEARLMAN (108).

El segundo procedimiento para soslayar la influencia de los cromógenos es practicar la reacción de Zimmermann sobre una fracción cetónica, basándose en que TALBOT y colaboradores (138) hallaron que la mayor parte de las impurezas molestas residían en la fracción no cetónica.

El residuo seco de un extracto de 100 ml. de orina, obtenido por el método anterior, lo transferimos cuantitativamente por medio de 3 porciones de 5 ml. de éter a un tubo de ensayo de 30 x 200 mm. de vidrio "Pyrex" con ajuste esmerilado. Se evapora el éter con ayuda del vacío y se añaden 0,5 ml. de ácido acético glacial y unos 100 mg. de reactivo T de Girard. En el método original se tapa el tubo con corcho forrado de papel de aluminio. Nosotros ensayamos el estaño, pero sufre alteración, por lo cual tapamos con tapón esmerilado que se deja flojo, pero asegurado de modo que no salga proyectado. En estas condiciones, se calienta el tubo en un baño a 90-100° C. durante veinte minutos. Se enfría inmediatamente con agua corriente y se añaden 15 ml. de agua muy fría.

La mezcla se pasa inmediatamente a un embudo separador de unos 100 mililitros, donde se añaden 3 ml. de NaOH 2,5 N (o la cantidad necesaria para neutralizar los 9/10 del acético añadido). Seguidamente, se hacen tres extracciones con porciones de 20 ml. de éter muy frío. Se mezclan los tres extractos y se lavan con 10 ml. de agua muy fría, que se combina con la fracción acuosa que contiene las hidrazonas del reactivo de Girard y los cetosteroides. El extracto etéreo, una vez evaporado, deja la fracción no cetónica lista para la determinación colorimétrica.

La fracción acuosa o cetónica se acidifica con 3 ml. de clorhídrico concentrado, para hidrolizar las hidrazonas y poner en libertad los cetosteroides. Se deja estar de esta forma, por lo menos, durante 2 horas, y después se extrae con porciones de 20 ml. de éter etílico, tres veces. El éter se lava con carbonato sódico 0,25 N (una porción de 10 ml.) y con agua destilada (tres porciones de 10 ml. cada una), El extracto así preparado, una vez seco, deja como residuo la fracción cetónica lista para practicar la r. de Zimmermann según el método anterior.

Como el compuesto formado entre 17-cetosteroides y reactivo T de Girard se hidroliza espontáneamente a la temperatura ambiente, es muy importante verificar el proceso de la separación lo más rápidamente posible.

d) *Extracción del producto coloreado final por el cloroformo, según* CAHEN *y* SALTER (17) *y* ZIMMERMANN (172).

CAHEN y SALTER la realizan de la siguiente forma: Una muestra de 250 ml. de orina es tratada según el proceder de HOLTORFF y KOCK (69) con 25 ml. de ácido clorhídrico 12 N, hirviendo a reflujo, durante 10 minutos. Se enfría inmediatamente y el hidrolizado se extrae tres veces con porciones de 80 ml. de éter. Los extractos mezclados se lavan en un embudo separador agitando una vez con 80 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico, dos veces con porciones de 80 ml. de hidróxido potásico al 15 por 100, y una vez con 80 ml. de

agua destilada. Se evapora a sequedad en baño de vapor y luego en desecador de vacío. El extracto seco se disuelve en una cantidad conocida de alcohol de 96 por 100. Con una alícuota del mismo se practica la reacción de Zimmermann, en tubos ensayo de 10 ml. con una señal en los 2 ml. Para ello se toman 0,2 ml. del extracto (o de la solución "standard"), 0,2 ml. de la solución de m-dinitrobenceno al 2 por 100 en alcohol de 96 por 100 y 0,2 ml. de KOH 5 N acuosa. Los tubos se colocan en baño a 25° C. durante ciento cinco minutos.

Al cabo de este tiempo se añade la mitad del volumen de cloroformo (0,3 ml.). Se imprimen 10 oscilaciones a los tubos, repetidas dos veces con un intervalo de tres minutos. Después de cada vez se mantiene la fase clorofórmica a un volumen de 2 ml. agregando cloroformo desde una microbureta. Es necesario agregar alcohol de 60 por 100 para impedir la solución del cloroformo en el alcohol, puesto que el cloroformo y el alcohol puro son miscibles. Se suele formar una emulsión que puede disiparse colocando los tubos en un baño de agua a 40° C. durante un minuto. Después se examina la solución clorofórmica en el colorímetro. Los autores del método señalan que el máximo de color se desplaza a una zona entre 430 y 480 milimicras.

ZIMMERMANN prepara un extracto de orina, que disuelve en alcohol absoluto, del cual toma 2 ml.; se añaden 2 ml. de m-dinitrobenceno al 2 por 100 en alcohol absoluto y 2 ml. de KOH acuosa 3 N. El color se desarrolla en baño a 25° C. durante noventa minutos y después se extrae con 3 ml. de cloroformo. Este autor no advierte que exista un desplazamiento del máximo de absorción.

El procedimiento seguido por nosotros, después de algunos ensayos, consiste en preparar un extracto en la forma descrita, y disolverlo en 5 ml. de alcohol absoluto. Después, se toma una alícuota de este extracto y se completa con alcohol absoluto hasta 2 ml. Ulteriormente el proceder es el de Zimmermann, sustituyendo la KOH 3 N por la 5 N. Después de agitar con cloroformo quedan dos fases: la superior con un color amarillo rojizo o parduzco, y la inferior clorofórmica con un color violeta rojizo. Como esta última nunca queda transparente, tomamos 10 ml. de la misma y filtramos a través de filtro seco, con lo cual se obtiene una solución perfectamente transparente. Con cada extracto preparamos un "standard" y el blanco de reactivos. El blanco utilizado para ajustar a 0 el fotocolorímetro fué preparado tratando 4 ml. de alcohol absoluto con 2 ml. de KOH 5 N y extrayendo con 8 ml. de cloroformo, en la misma forma que las demás muestras.

Con todos los métodos las experiencias de recuperación se llevaron a cabo añadiendo cantidades de solución de dehidroisoandrosterona a los extractos de orina una vez lavados y antes de proceder a su evaporación. Los resultados de estas experiencias no se refieren por tanto a los procedimientos de hidrólisis y extracción, sino solamente al proceso de evaporación del extracto y ulterior desarrollo de color.

* * *

III. – RESULTADOS

Según hemos adelantado en otro lugar, nuestros resultados se refieren a tres aspectos principales relacionados con la eliminación de 17-cetosteroides, a saber: datos técnicos relativos a la pureza de los reactivos necesaria para dar determinaciones aceptables, comparación entre los distintos métodos propuestos poniendo especial atención en aquellos que intentan eliminar la influencia de los cromógenos inespecíficos en la reacción de Zimmermann, y, finalmente, estudio de la eliminación en un grupo de sujetos normales y en algunos pequeños grupos de pacientes de diferentes procesos.

Comencemos, pues, por

A) LA PURIFICACION DE LOS REACTIVOS

Los dos reactivos que causan más preocupación en este sentido son el m-dinitrobenceno y el alcohol absoluto.

1) *m-dinitrobenceno.*—Se recordará que el problema radica en su constante impurificación con dinitrotiofeno (debido a los métodos de obtención), cuya desventaja es el reaccionar con los álcalis dando productos fuertemente coloreados y ocasionando elevadas extinciones en los blancos de reactivos al practicar la r. de Zimmermann.

En la tabla V damos algunos datos referentes a las muestras de m-dinitrobenceno utilizadas por nosotros.

TABLA V

Datos referentes a la purificación del m-dinitrobenceno

Muestra	R. de Willgerodt	Extinción	p. función C°
b	+	0,351	92°
c	++	0,275	91°
d	++	0,450*	91°
e	±	0,188**	92°
f	++	0,155	88°

(*) Media de dos determinaciones
(**) Media de seis determinaciones

Las muestras *b* y *c* fueron purificadas una vez siguiendo a CALLOW y colaboradores (véase página 36). Las muestras *c* y *d* lo fueron dos veces. La muestra *f* fué purificada según ROSSI (página 37).

Las muestras *b* y *d* eran de "Merck". La *c* de la "B. D. H.", las *e* y *f* de "Doesder". Este último tenía, antes de la purificación, un hermoso aspecto de finos cristales aciculares blancos y sedosos, pero daba una reacción de WILLGERODT (página 36) fuertemente positiva y no fundía claramente empezando a reblandecerse a los 83° C. y quedando fundido a 88°-89° C.

Las extinciones consignadas en la tabla se determinaron practicando la r. de Zimmermann, según Callow (página 37), y con "Spekker" filtro "Ilford" 604.

Los puntos de fusión, medidos con termómetro de mercurio, se dan no corregidos.

En la columna de la reacción de Willgerodt una cruz indica ligera positividad; dos cruces positividad y tres cruces fuerte positividad.

El rendimiento de la purificación fué del 33,3 por 100 para la muestra *e* y del 53 por 100 para la muestra *f*.

La extinción del blanco de reactivos con el filtro verde presenta una gran variabilidad, como puede observarse examinando la tabla VI, que resume nuestros resultados en esta cuestión.

TABLA VI

Variabilidad de la extinción del blanco de reactivos

Muestra	Número de observaciones	Mínima	Máxima	Media	Aparato	Método
a	32	0,028	0,075	0.057	Etco	Drekter
b	50	0,032	0,018	0,053	Etco	Drekter
b	3	0,084	0 096	0 088	Leitz	Drekter
b	5	0.107	0,458	0.264	Leitz	Callow
b	2	0,102	0,139	0.120	Etco	Callow
e	8	0,040	0,150	0'074	Spekker	Drekter
e	7	0,150	0'255	0'183	Spekker	Callow

Se observa que las cifras obtenidas con el colorímetro "Etco" son más bajas que con los otros. Por otra parte, el blanco de reactivos preparado según CALLOW tiene una extinción muy superior a la que da el método de DREKTER.

El espectro de absorción aproximado del blanco de reactivos, tal como puede determinarse utilizando los filtros de color, para distintas muestras de m-dinitrobenceno y con los distintos aparatos usados, se muestra en las curvas de la figura 5.

En general, se observa que el máximo de absorción se presenta en el lado violeta del espectro, para ir descendiendo más o menos bruscamente hacia el lado rojo. En algunas curvas se observan ligeros accidentes probablemente carentes de significación.

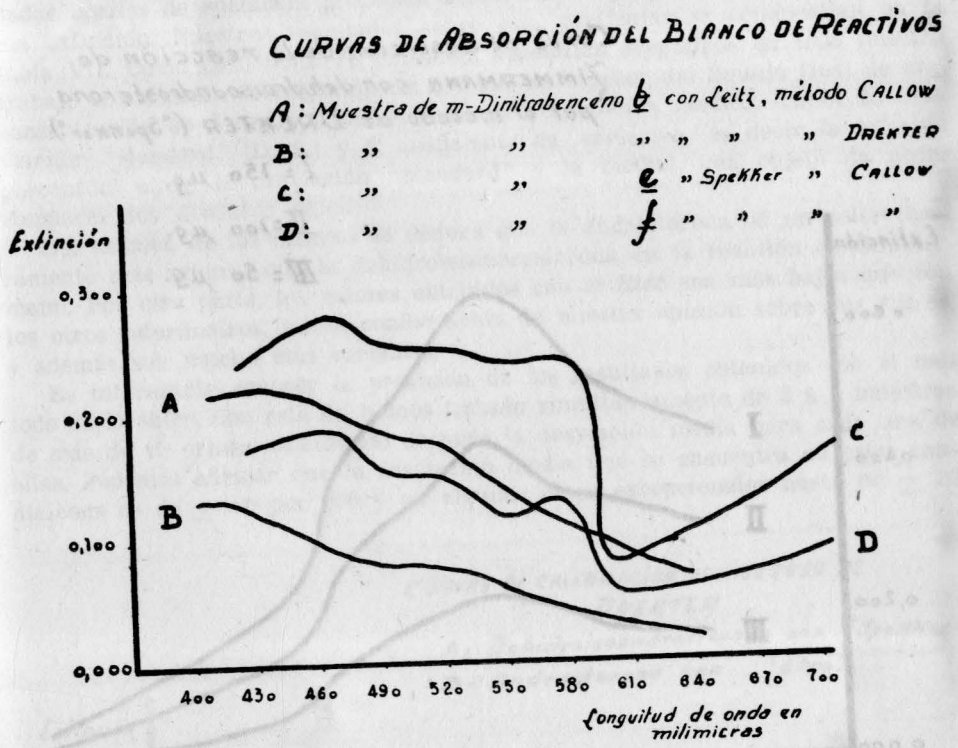


Figura 5

2) *Alcohol absoluto.*—Aquí el problema es la eliminación de los aldehidos. La purificación con m-fenilenodiamina es eficaz, en general. Pero algunas muestras daban todavía positivas las reacciones de Schiff y de Tollens, lo que no sucedió con las tratadas de primera intención con el procedimiento de la Farmacopea de los Estados Unidos (página 36). Creemos que éste es ligeramente ventajoso sobre el primero mencionado.

B) ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS METODOS

1) *Método de* DREKTER *y colaboradores.*—El máximo de absorción del color desarrollado se encuentra en 520 milimicras, como puede verse en las curvas de absorción de la figura 6. Desde este momento, debemos advertir que esto no ocurre si se utiliza el "Etco", trátese de seguir las directrices de DREKTER o las de CALLOW en la determinación. El máximo se obtiene entonces con el filtro azul, lo que es una prueba indirecta de la escasa selectividad de los filtros de este aparato.

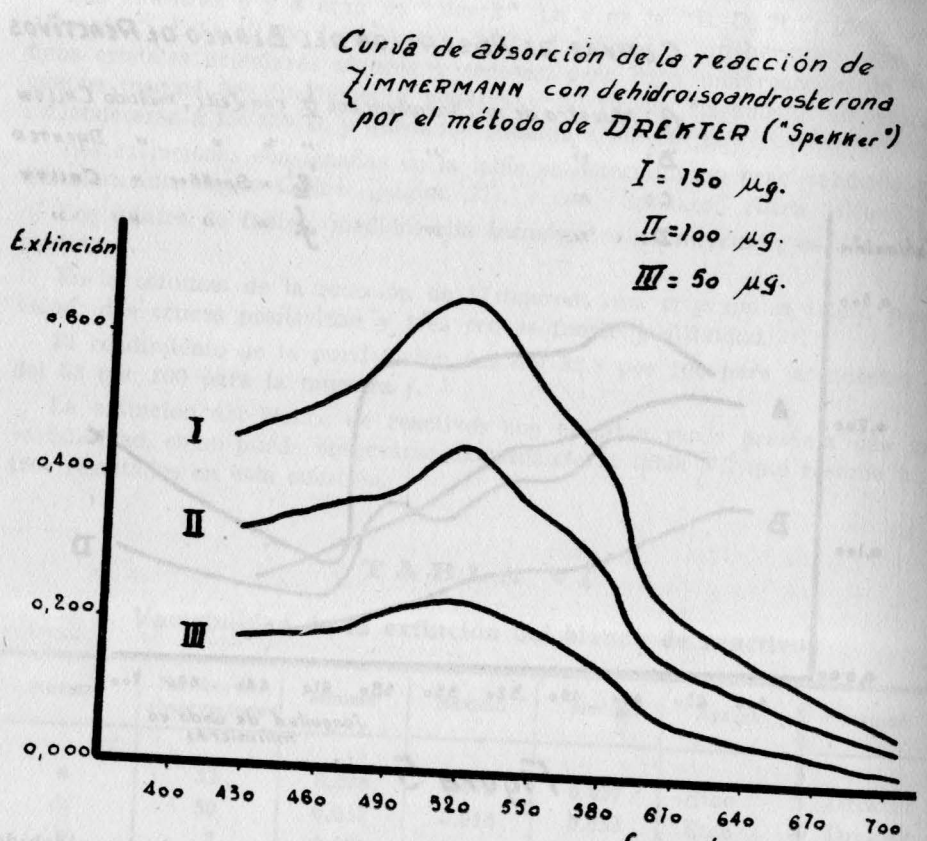


Figura 6

La proporcionalidad existente entre cantidad de 17-cetosteroides y extinción se muestra en la figura 7. Las lecturas se han verificado en el caso de la dehidroisoandrosterona en el "Spekker" con el filtro "Ilford" 604; para la androsterona, los datos se determinaron en el "Etco" con el filtro verde. Se puede advertir además en la figura que las extinciones son mucho mayores con el "Spekker" que con el "Etco", nueva prueba de la insuficiencia de los filtros de este último. Por otra parte, la ley de Beer se observa con bastante exactitud hasta llegar a los 100 microgramos de sustancia reaccionante. En la línea A se insinúa una tendencia a desviarse de los valores ideales para cantidades superiores a los 100 microgramos. Una cantidad intermedia entre 50 y 100 microgramos es la más adecuada para la preparación de los "standards" que deben acompañar a cada determinación.

La condición indispensable para que pueda usarse una curva de calibración en los métodos colorimétricos es que los resultados sean reproducibles, es decir

que usando los mismos reactivos y trabajando en condiciones idénticas, cantidades iguales de sustancia problema deben dar muy aproximadamente la misma extinción. Nuestros resultados sobre este particular se compendian en la tabla VII. Como coeficiente de extinción específica aceptamos en todo nuestro trabajo la extinción correspondiente a 1 cm. de espesor del líquido final de una concentración de 1 mg./100 ml. Además de los valores medios, damos la desviación "standard" (D. S.) y el coeficiente de variación (es decir la relación porcentual entre la desviación "standard" y la media), con objeto de poder comparar los distintos datos.

Del examen de los mismos se deduce que la androsterona da un color ligeramente más intenso que la dehidroisoandrosterona en la reacción de Zimmermann. Por otra parte, los valores obtenidos con el Etco son más bajos que con los otros colorímetros, nueva confirmación de nuestra opinión sobre sus filtros, y además son mucho más variables.

Es interesante conocer la precisión de los resultados obtenidos con el método de Drekter. Con este fin hemos tratado simultáneamente de 3 a 6 muestras de más de 15 orinas, calculando después la desviación media para cada una de ellas. Podemos afirmar que la desviación media que se encuentra en estas condiciones es de ± 10 por 100 y en algunos casos excepcionales hasta de ± 25

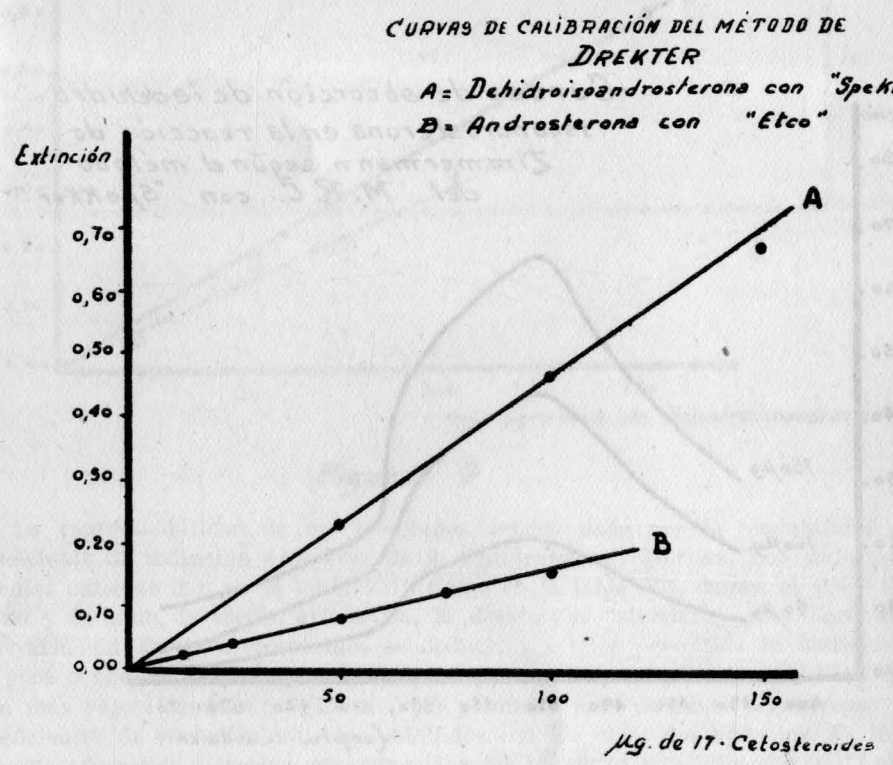


Figura 7

TABLA VII

Coeficiente de extinción específica de la androsterona y dehidroisoandrosterona en la reacción de Zimmermann por el método de Drekter y colaboradores.

Sustancia	Aparato	Núm. de observaciones	Coeficiente de extinción específica				
			Mínimum	Máximum	Media	D. S.	Variación
AN	Etco	21	0,080	0,280	0,153	± 0,043	± 28,0 %
DHIA	Etco	72	0,030	0,267	0,135	± 0,032	± 23,7 %
DHIA	Leitz	4	0,240	0,344	0,299	± 0,042	± 13,4 %
DHIA	Spekker	12	0,346	0,498	0,451	± 0,037	± 8,1 %

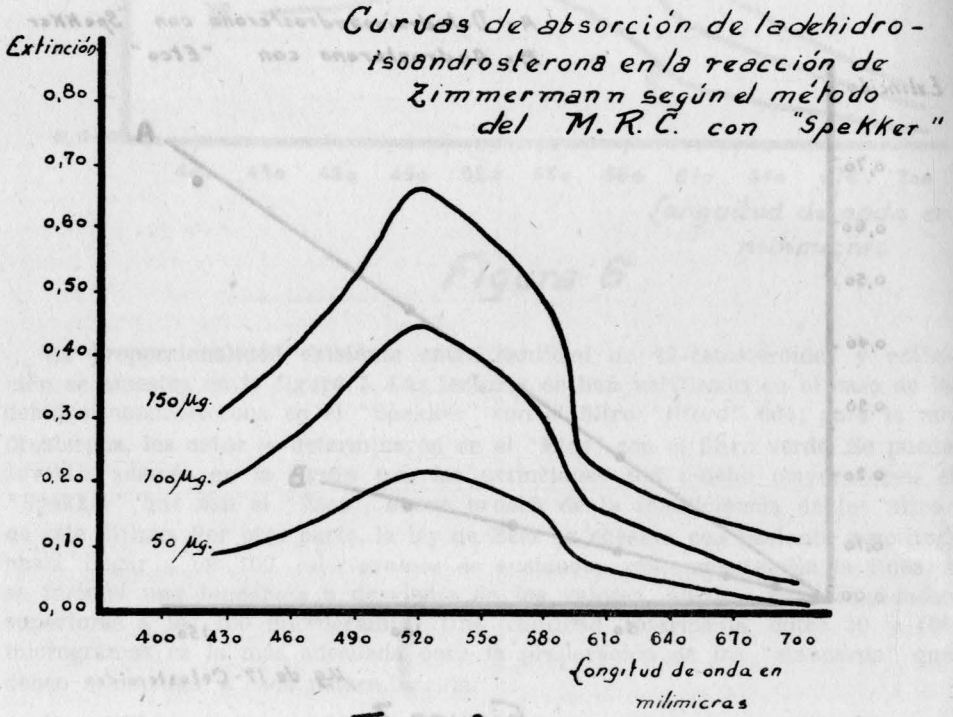


Figura 8

por 100. Habida cuenta de que los duplicados de una misma muestra presentan una perfecta concordancia, hay que achacar la variabilidad a los procesos que conducen a la preparación del extracto alcohólico utilizado en la r. de Zimmermann.

Una idea más completa del valor del método la dan las experiencias de recuperación que expondremos conjuntamente para todos los métodos.

2) *Método del M. R. C.*—Las curvas de absorción de la figura 8 muestran claramente que el máximo de absorción desarrollado en las condiciones de este método se encuentra asimismo en 520 milimicras.

Le ley de Beer se cumple perfectamente en los límites señalados en la figura 9. De acuerdo con estos hechos. el "standard" más apropiado puede prepararse con 100-150 microgramos de dehidroisoandrosterona.

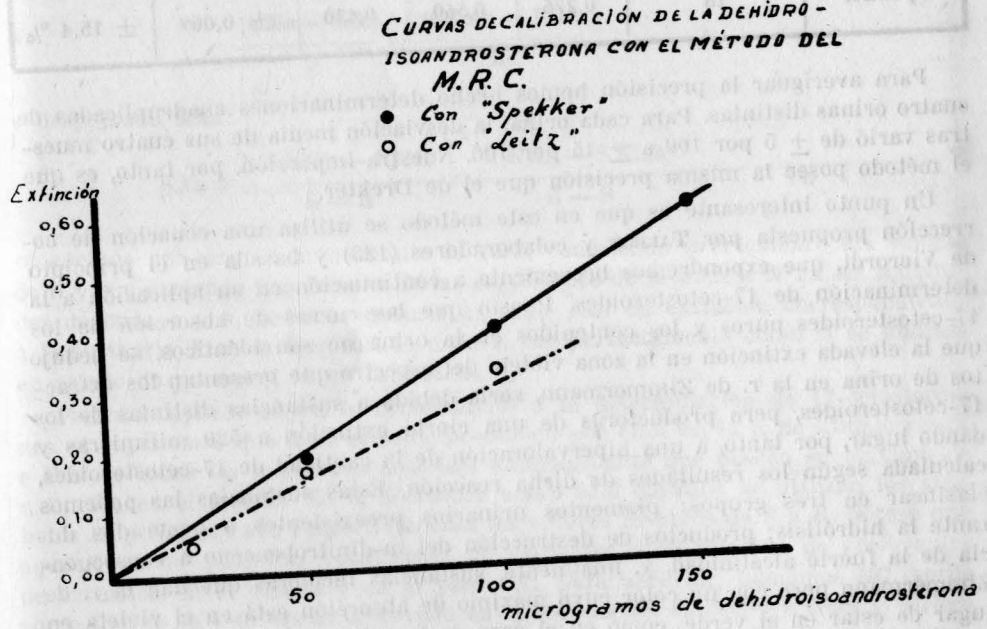


Figura 9

La reproducibilidad de los resultados vendrá dada por la variabilidad del coeficiente de extinción específica de la dehidroisoandrosterona. Los correspondientes datos se dan en la tabla VIII. Como en la tabla VII, damos el valor máximo y mínimo, la media aritmética, la desviación "standard" y el coeficiente de variación. De estos resultados se deduce, y séanos permitida la insistencia, la poca confianza que hay que depositar en los valores obtenidos por el Etco, que son más bajos (compárense las medias) y mucho más variables (obsérvense los coeficientes de variación) que los obtenidos con los otros dos aparatos. Es interesante además la estrecha concordancia entre los datos obtenidos con el "Leitz" y el "Spekker".

TABLA VIII

Coeficiente de extinción específica de la dehidroisoandrosterona en la reacción de Zimmermann por el método del M. R. C.

Aparato	Núm. de observaciones	Coeficiente de extinción específica				
		Mínima	Máxima	Media	D. S.	Variación
Etco	16	0,155	0,650	0,215	± 0,143	± 57,0 %
Leitz	11	0,284	0,543	0,430	± 0,074	± 17,2 %
Spekker	18	0,276	0,560	0,430	± 0,069	± 15,4 %

Para averiguar la precisión hemos hecho determinaciones cuadruplicadas de cuatro orinas distintas. Para cada orina, la desviación media de sus cuatro muestras varió de ± 5 por 100 a ± 15 por 100. Nuestra impresión, por tanto, es que el método posee la misma precisión que el de Drekter.

Un punto interesante es que en este método se utiliza una ecuación de corrección propuesta por TALBOT y colaboradores (133) y basada en el principio de Vierordt, que expondremos brevemente a continuación en su aplicación a la determinación de 17-cetosteroides. Puesto que las curvas de absorción de los 17-cetosteroides puros y los contenidos en la orina no son idénticos, se dedujo que la elevada extinción en la zona violeta del espectro que presentan los extractos de orina en la r. de Zimmermann, sería debida a sustancias distintas de los 17-cetosteroides, pero productoras de una cierta extinción a 520 milimicras y dando lugar, por tanto, a una hipervaloración de la cantidad de 17-cetosteroides, calculada según los resultados de dicha reacción. Estas sustancias las podemos clasificar en tres grupos: pigmentos urinarios preexistentes o generados durante la hidrólisis; productos de destrucción del m-dinitrobenceno a consecuencia de la fuerte alcalinidad, y, finalmente, sustancias incoloras que dan la r. de Zimmermann pero con un color cuyo máximo de absorción está en el violeta en lugar de estar en el verde, como en el caso de los 17-cetosteroides. Todas ellas son fuente de error y se traducen en la citada elevación de la extinción en el verde.

Teóricamente, es perfectamente comprensible que si tenemos una mezcla *M* de dos colores *X* e *Y*, cuyos máximos de absorción se encuentran respectivamente en las longitudes de onda *a* y *b* y convenimos en que:

KMa sea el coeficiente de extinción de la mezcla con filtro *a*
KMb " " " " " *b*
KXa " " " del color *X* " *a*
KXb " " " " " *b*
KYa " " " " *Y* " *a*
KYb " " " " " *b*

KMa será la suma de los valores KXa y KYa, mientras que KMb será la suma de KXb y KYb. Podremos plantear el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} KMa &= KXa + KYa \\ KMb &= KXb + KYb \end{aligned} \qquad (1)$$

si ahora hacemos *R* igual a KXa/KXb y *S* igual a KYa/KYb y sustituímos estos valores en el sistema (1) nos queda:

$$\begin{aligned} KMa &= KXa + S.KYb \\ KMb &= (KXa/R) + KYb \end{aligned} \qquad (2)$$

y eliminando KYb:

$$\frac{KMa - KXa}{S} = \frac{R.KMb - KXa}{R} \qquad (3)$$

y despejando KXa:

$$KXa = \frac{R(S.KMb - KMa)}{S - R} = \frac{R(KMa - S.KMb)}{R - S} \qquad (4)$$

obtenemos una expresión mediante la cual, conociendo *previamente* los valores de *R* y *S* y haciendo una lectura de las extinciones de la mezcla *M* en las longitudes de onda *a* y *b*, podemos deducir el valor real de extinción correspondiente a la sustancia *X* en la longitud de onda *a*, tan perfectamente como si se midiese en estado de pureza y no en la mezcla.

Podemos aplicar ahora la ecuación (4) a la determinación de 17-cetosteroides, si suponemos que *X* es el color producido por ellos en la r. de Zimmermann e *Y* el de todas las impurezas descritas anteriormente que poseen su máximo de extinción en el violeta. En la literatura sobre esta cuestión se utilizan los símbolos *Ki* y *Ks*, que son respectivamente los valores inversos de *S* y *R*. Nótese que aquí *K* ya no simboliza coeficientes de extinción, sino relación de coeficientes de extinción en el violeta y en el verde. Si, para abreviar, llamamos *GC* (verde corregido) a KXa, *G* (verde observado en la lectura del extracto) a KMa y *V* (lectura del extracto en el violeta) a KMb, llegamos finalmente a la siguiente ecuación de corrección:

$$GC = \frac{Ki.G - V}{Ki - Ks} \qquad (5)$$

Esta ecuación puede ser utilizada solamente si se cumplen una serie de condiciones que estudiaremos al discutir los resultados. El M. R. C., basándose en los datos que para Ki y Ks da TALBOT, ha propuesto la siguiente ecuación:

$$GC = \frac{G - 0{,}6\ V}{0{,}73} \qquad (6)$$

que es la ya mencionada en la página 38, aunque variando las letras.

Mientras que el cálculo de Ks es relativamente fácil, el de Ki no lo es, porque no se trata de una sustancia definida que pueda ser aislada en estado de pureza, sino de impurezas acompañantes del extracto. TALBOT realiza el cálculo apoyándose en experiencias de las que deduce que todas estas impurezas son de naturaleza no cetónica y, por tanto, pueden ser separadas utilizando el reactivo T de Girard.

Hemos expuesto detalladamente toda esta cuestión, porque existe una considerable confusión en la literatura, no sólo acerca de los fundamentos teóricos de la misma, sino incluso respecto a sus posibilidades de aplicación.

En el epígrafe siguiente expondremos nuestros resultados sobre los valores de Ki y Ks.

3) *Separación de las fracciones cetónica y no cetónica.*—La emprendimos con el objeto de averiguar el valor de la relación entre coeficiente de extinción

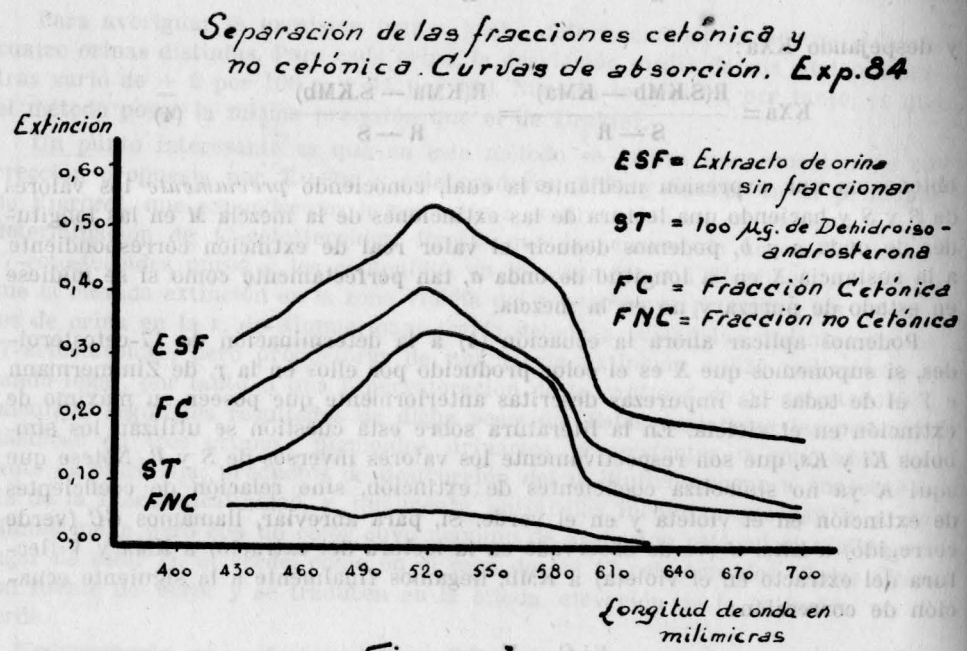


Figura 10

en el violeta y el coeficiente de extinción en el verde, para la fracción no cetónica, para la fracción cetónica y para los 17-cetosteroides puros, y comprobar así si era factible la aplicación de la ecuación de corrección (6).

Las curvas de absorción de la figura 10 pertenecen a un extracto de orina sin fraccionar, a la fracción no cetónica, a la fracción cetónica y a la dehidroisoandrosterona pura. Se observa que, efectivamente, la fracción no cetónica representa una fuente de error, puesto que da una extinción apreciable en 520 milimicras. Sin embargo, la escasa diferencia existente entre las curvas correspondientes a la fracción cetónica y al extracto sin fraccionar, hacen pensar que el fraccionamiento no ha eliminado específicamente ninguna sustancia coloreada con un máximo de absorción definido.

Por otra parte, es necesario que el cociente Ext. en el violeta/Ext. en el verde, tenga valores suficientemente constantes para la fracción no cetónica y para los

TABLA IX

Valores de Ks (para la dehidroisoandrosterona) (Datos propios)

Aparato	E. violeta	E. verde	Ks.	C.
Etco	0,155	0,167	0,93	500
»	0,078	0,081	0,96	500
»	0,174	0,164	1,06	1000
»	0,155	0,108	1,43	100
»	0,204	0,160	1,27	250
»	0,321	0,252	1,27	500
		Valor medio.....	1,15	
Leitz	0,138	0,336	0,41	500
»	0,115	0,210	0,55	250
»	0,149	0,355	0,42	500
»	0,316	0,460	0,68	500
»	0 073	0,268	0,27	500
»	0,185	0,362	0,51	500
»	0,069	0,219	0,32	500
		Valor medio.....	0'45	
Spekker	0,040	0,170	0,23	250
»	0,137	0,355	0,38	500
»	0,208	0,546	0,38	750
»	0,095	0,210	0,45	250
»	0,209	0,446	0,47	500
»	0,321	0,659	0,49	750
»	0,219	0,452	0,48	500
»	0,125	0,340	0,37	500
»	0,097	0,260	0,37	500
»	0,143	0,394	0,36	500
»	0,170	0,353	0,48	500
»	0,230	0,450	0,51	500
»	0,380	0,687	0,55	984
»	0,270	0,510	0,53	492
»	0,170	0,395	0 43	492
»	0,315	0,520	0,60	492
»	0,190	0,442	0,43	492
»	0,270	0,438	0,62	492
		Valor medio.....	0,45	

17-cetosteroides puros si queremos aplicar una ecuación rutinaria como la de la página 49.

La tabla IX reúne nuestros resultados referentes a *Ks*, es decir, al cociente de la extinción en el violeta por la extinción en el verde para la dehidroisoandrosterona pura. La concentración *C* se da en microgramos por ml. de la solución original utilizada como "standard". Los resultados de dicha tabla pueden concretarse en las siguientes afirmaciones: 1) Los resultados del "Etco", cuya media es superior a la unidad no concuerdan con los de la literatura. Una vez más, debemos llamar la atención sobre la inutilidad de sus filtros, que tiene un especial relieve cuando se trata de hacer lecturas en dos filtros distintos para aplicar una ecuación de corrección. 2) Las medias obtenidas con el "Leitz" y el "Spekker" concuerdan perfectamente entre sí, y con los datos de TALBOT y colaboradores (133): 0,45. Pero adviértase la gran variabilidad de los valores, 0,32-0,68 para el "Leitz" y 0,23-0,62 para el "Spekker". En nuestra opinión, esto sólo basta para descartar el empleo de la ecuación de corrección.

Veamos ahora los valores de *Ki*. Por el método descrito anteriormente de PINCUS y PEARLMAN, hemos separado la fracción cetónica en cinco muestras de orina de distintos días, procedentes del mismo sujeto. Los valores de Ki han sido: 2,08-1,07-1,04-1,63-0,88; la media aritmética es 1,34. Prescindiendo por el momento de la discusión de este punto, salta a la vista la enorme variabilidad de *Ki* en los distintos días, a pesar de tratarse de orinas del mismo sujeto.

Finalmente, hemos calculado el citado cociente entre extinción en el violeta y en el verde para la fracción cetónica, con el fin de compararlo con el de los 17-cetosteroides puros. En efecto, si los supuestos en que se basa la utilización de una ecuación de corrección fuesen ciertos, estos valores deberían ser muy aproximadamente iguales. Nuestros valores han sido 0,53-0,83-0,64-0,59-0,65, con un valor medio de 0,65, bien diferente del encontrado para la dehidroisoandrosterona, según se aprecia en la tabla IX.

Lo reducido de nuestra experiencia con este método no nos permite afirmar nada seguro sobre la precisión de sus resultados. Pero tenemos la impresión, obtenida de algunas muestras duplicadas, de que es sensiblemente idéntica a la indicada para los dos métodos anteriores.

4) *Extracción clorofórmica del producto coloreado final.*—Hemos intentado este procedimiento de eliminar la interferencia que suponen los cromógenos en las experiencias 84 a 87.

En primer lugar, es cierto que el cloroformo retiene el color específico de los 17-cetosteroides y que quedan en la fase acuosa sustancias que le dan un color amarillento-rojizo. Ahora bien, no hemos podido convencernos de que esta fase acuosa se lleve todos los pigmentos indeseables, puesto que el blanco de reactivos, después de extraído, muestra en la fase clorofórmica un color verdoso más o menos ligero.

Estos resultados pueden apreciarse bien en la figura 11. Las curvas obtenidas sin extracción clorofórmica han sido trazadas de acuerdo con los datos obtenidos por el método expuesto en la página 39, con la excepción de la extracción clorofórmica, en cuyo lugar añadimos 6 ml. de alcohol de 75 por 100 con el fin de completar un volumen de 12 ml., que es el que viene a tener el extracto clorofórmico, y conseguir así unas condiciones aproximadamente iguales para la

observación con previa extracción y sin ella. En la figura 11 puede apreciarse, comparando las curvas *A* y *α*, que la extracción elimina efectivamente gran parte de pigmentos, pero no todos. Da la impresión, además, de que las extinciones son más intensas en medio clorofórmico que en medio hidroalcohólico. Es interesante el hecho de que los extractos clorofórmicos del "standard" y del extracto de orina presentan una curva de absorción muy parecida, lo que no sucede con

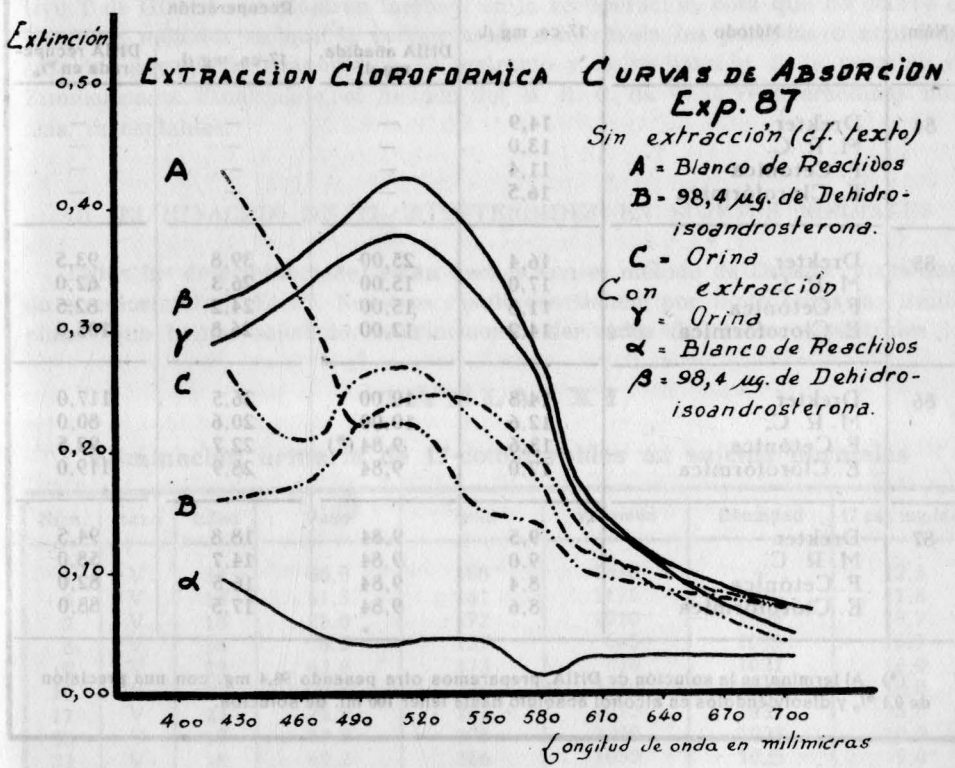


Figura 11

las curvas B y C, es decir, en la observación sin extracción. Además, la fuerte extinción en el violeta del color en medio hidro-alcohólico (que motiva la aparición de un mínimo en 470 milimicras) no existe en medio clorofórmico. Finalmente, no se aprecia ningún desplazamiento del máximo de absorción con la extracción clorofórmica, permaneciendo éste en 520 milimicras.

5) *Experiencias de recuperación.*—Hemos destinado las experiencias 84 a 87 a una serie de determinaciones comparativas realizadas con los cuatro métodos citados, estudiando además la recuperación de cantidades de dehidroisoandrosterona añadidas en forma de solución alcohólica a los extractos de orina purificados, antes de su evaporación, en las experiencias 85, 86 y 87.

En la tabla X se presentan todos estos resultados. La concentración de 17-ce-

TABLA X

Resultados comparativos de los distintos métodos de determinación de 17-cetosteroides. (Cada cifra de 17-cetosteroides representa la media de 2 a 6 determinaciones.)

Núm.	Método	17-cs. mg./l.	Recuperación		
			DHIA añadida, mg./l.	17-cs. mg./l.	DHIA recuperada en %
84	Drekter	14,9	—	—	—
	M. R. C.	13,0	—	—	—
	F. Cetónica	11,4	—	—	—
	E. Clorofórmica	16,5	—	—	—
85	Drekter	16,4	25,00	39,8	93,5
	M. R. C.	17,0	15,00	26,3	62,0
	F. Cetónica	11,8	15,00	24,2	82,5
	E. Clorofórmica	14,2	12,00	26,8	105,0
86	Drekter	14,8	10,00	26,5	117,0
	M. R. C.	12,6	10,00	20,6	80,0
	F. Cetónica	13,6	9,84 (*)	22,7	92,5
	E. Clorofórmica	17,0	9,84	28,9	119,0
87	Drekter	9,5	9,84	18,8	94,5
	M. R. C.	9,0	9,84	14,7	58,0
	F. Cetónica	8,4	9,84	16,5	82,0
	E. Clorofórmica	8,6	9,84	17,5	88,0

(*) Al terminarse la solución de DHIA, preparemos otra pesando 98,4 mg. con una precisión de 0,1 % y disolviéndolos en alcohol absoluto hasta tener 100 ml. de solución.

tosteroides se expresa en mg./litro, porque la duración de cada recogida fué arbitraria, hasta reunir el volumen necesario para realizar todas las determinaciones. Aunque la dehidroisoandrosterona (DHIA) se expresa en mg./litro de orina, repetimos que fué añadida a los extractos ya preparados; lo que queremos indicar es que la cantidad agregada es equivalente a un aumento de la concentración de 17-cetosteroides en orina en mg./litro igual al señalado en la columna. La recuperación se ha calculado, expresando en tantos por ciento el cociente entre la diferencia de los valores hallados antes y después de la adición de dehidroisoandrosterona y la cantidad de ésta añadida.

Del examen de los datos de la tabla X puede deducirse a primera vista que los valores obtenidos con la separación de la fracción cetónica por medio del reactivo T de Girard son más bajos que con ningún otro método. El método de Drekter y la extracción clorofórmica suelen dar resultados elevados, aunque la última con alguna irregularidad como la de la orina 87. El método propuesto

por el M. R. C. da resultados intermedios y solamente en la orina 86 es más alto su valor que el de los otros métodos.

Respecto a las experiencias de recuperación, son los métodos de Drekter y extracción clorofórmica los de cifras más altas. La separación de la fracción cetónica las da algo más bajas. Téngase en cuenta que aquí la dehidroisoandrosterona es añadida después de purificar el extracto, pero antes de fraccionarlo, por lo cual las pérdidas que puedan ocurrir durante el tratamiento con el reactivo T de Girard se reflejarán también en la recuperación, cosa que no ocurre en los otros métodos en que la recuperación sólo revela las pérdidas o anomalías sufridas durante la evaporación del extracto y la realización de la reacción de Zimmermann. Finalmente, el método del M. R. C. da unas recuperaciones ínfimas, inaceptables.

C) ELIMINACION DE 17-CETOSTEROIDES EN SUJETOS NORMALES

Todas las determinaciones están hechas con el método de Drekter y utilizando el colorímetro "Etco". Nuestros resultados tienen, por tanto todas las limitaciones que hemos señalado anteriormente, derivadas de no ser espectrales los

TABLA XI

Eliminación urinaria de 17-cetosteroides en sujetos normales

Núm.	Sexo	Edad	Peso	Talla	Volumen	Densidad	17 cs.; mg./día
1	V	34	66,0	168	1320	—	12,5
6	V	18	51,5	161	1175	1026	11,8
7	V	18	75,0	172	1010	1029	19,7
8	V	18	76,5	159	665	1033	15,7
9	V	19	63,0	173	870	1031	16,0
10	V	23	75,5	176	1240	1023	18,0
11	V	22	74,9	181	1075	1031	15,8
16	V	19	62,0	171	1260	1028	10,0
32	V	18	67,2	166	1050	1025	9,0
33	V	18	65,0	165	1785	1025	29,8
52	V	18	74,0	172	1810	1016	18,6
65	V	19	57,5	164	1385	1028	16,6
66	V	19	59,0	171	1090	1027	14,7
67	V	24	54,0	156	1690	1023	15,8
68	V	19	54,0	161	910	1036	12,7
69	V	18	63,0	173	2015	1020	18,8
71	V	18	79,0	167	1370	1030	31,3
74	V	19	64,5	159	1630	1024	21,8
77	V	20	65,0	178	835	1035	21,6
3	H	21	53,6	161	900	1020	12,3
4	H	28	45,7	165	1155	1023	13,4
14	H	31	50,0	161	1300	1021	7,7
17	H	56	—	—	1240	1020	10,8

NOTAS.—El número (Núm.) se refiere al del protocolo. El peso se da en kg., la talla en cm. y el volumen de la orina en ml.

filtros de color, aunque no pensamos estén desprovistos de valor, puesto que en todas las determinaciones se leyó un "standard" simultáneamente. Es de suponer, pues, que las circunstancias desfavorables hayan afectado por igual a los patrones que a las incógnitas.

En la tabla XI se dan todos nuestros resultados que comprenden 19 varones y 4 hembras. Se han registrado también el peso, edad, talla, volumen de la diuresis y densidad de la orina. Los resultados de dicha tabla representan la media de 3 a 6 determinaciones, según los casos. Salvo un varón de treinta y cuatro años, el resto de los sujetos masculinos tenía edades entre los dieciocho y veinticuatro años, y 15 de ellos entre dieciocho y veinte, un período del que afirman MASON y ENGSTROM (85) existir muy pocas determinaciones en la literatura.

La cifra media para las hembras, 11,0 mg./día, no tiene apenas valor significativo por el escaso número de sujetos y el gran intervalo de edad que abarcan.

Para los varones, como puede apreciarse en la citada tabla, los valores van de 9,0 a 31,3 mg./día, con una excreción media de 17,3 mg./día y una desviación "standard" de ± 5,9. Para los 15 sujetos comprendidos entre dieciocho y veinte años la media es 17,8 mg./día, con una desviación "standard" de ± 6,2.

Un punto digno de interés tratado por algunos investigadores, como veremos más adelante, es indagar la posible existencia de correlaciones entre la excreción de 17-cetosteroides y otros datos morfológicos o fisiológicos. Nosotros hemos aplicado el cálculo estadístico (WOODS y RUSSELL, 163) y hemos encontrado que no existe correlación significativa entre excreción de 17-cetosteroides urinarios y volumen o densidad de la orina. En cambio, es significativo el coeficiente de correlación entre 17-cetosteroides y peso (+ 0,68 con una desviación "standard" de ± 0,23) y entre 17-cetosteroides y talla (coeficiente de + 0,61 con desviación "standard" de ± 0,23). Como era de esperar, también hay correlación significativa (coeficiente de + 0,50 con la misma desviación "standard") entre 17-cetosteroides y superficie corporal, calculada mediante la siguiente fórmula de DU BOIS y DU BOIS.

$$S\,(cm^2) = P^{0'425}\,(Kg.) \times T^{0'725}\,(cm.) \times 71{,}8.$$

En las figuras 12 y 13 hemos representado los diagramas de puntos correspondientes, respectivamente, a las correlaciones de peso y talla con la eliminación de 17-cetosteroides. En ambos diagramas se ha trazado la ecuación de regresión calculada a partir de los coeficientes de correlación. Las fórmulas estadísticas utilizadas en estos cálculos han sido:

(1) $$r = \frac{\frac{\Sigma\,(x\,.\,y)}{n} - \overline{X}\,.\,\overline{Y}}{\sigma_x\,.\,\sigma_y}$$

(2) $$\sigma_r = \frac{1}{\sqrt{n-1}}$$

(3) $$b = r\,\frac{\sigma_y}{\sigma_x}$$

(4) $$Y - \overline{Y} = b\,(X - \overline{X})$$

La fórmula (1) da el valor del coeficiente de correlación r, siendo $\Sigma(x.y)$ la suma de los productos de los valores individuales de x e y; sus medias respectivas, $\overline{X}$ e $\overline{Y}$; n, el número de observaciones, y σ_x y σ_y, las correspondientes desviaciones "standard". La fórmula (2) da el valor de σ_r, que es la desviación

"standard" de r; r es significativo si su valor duplica por lo menos a su desviación "standard", según es comúnmente admitido. La fórmula (3) expresa el valor del coeficiente de regresión, b, y la (4) sirve para calcular la ecuación de regresión.

D) ELIMINACION DE 17-CETOSTEROIDES EN ÀLGUNOS CASOS PATOLOGICOS

Nuestras determinaciones están sujetas a las mismas reservas expuestas para los resultados de sujetos normales. Debemos aclarar además que el número de casos en cada proceso es demasiado pequeño para esperar otra cosa que conclusiones provisionales acerca de la cuantía de la eliminación de 17-cetosteroides.

En la tabla XII exponemos previamente nuestros resultados en enfermedades de las que tenemos varios casos. El número se refiere al de orden de nuestro protocolo. El diagnóstico es el de la clínica de procedencia del enfermo, y ninguna otra exploración complementaria ha sido practicada por nosotros para confir-

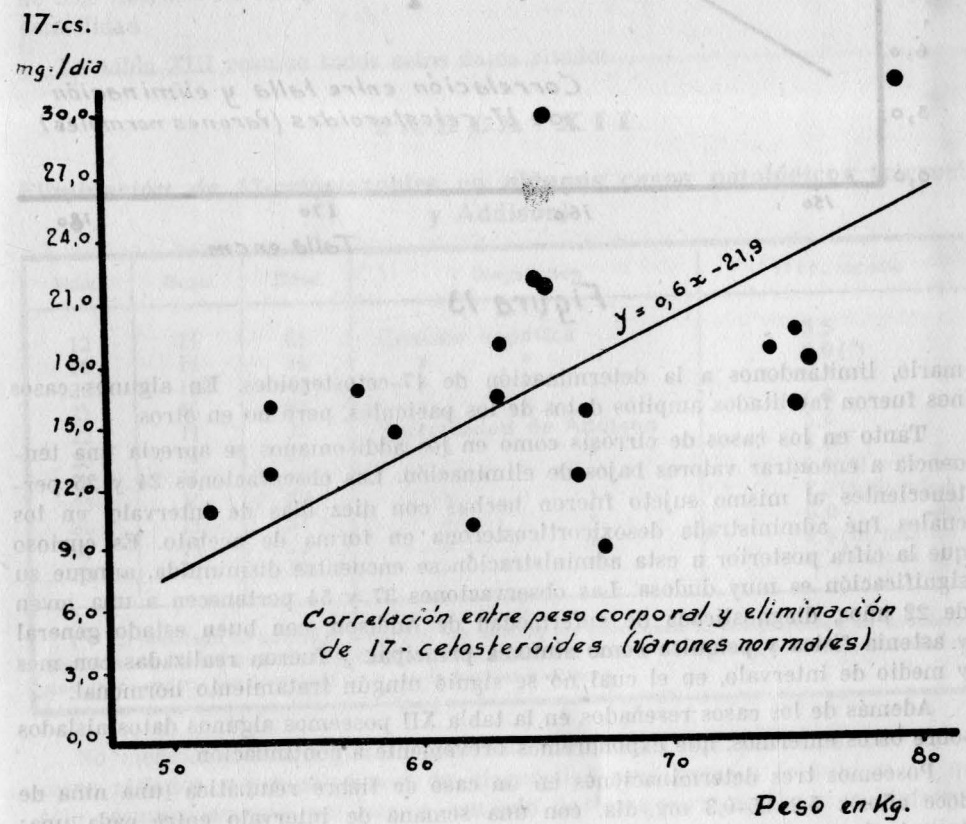


Figura 12

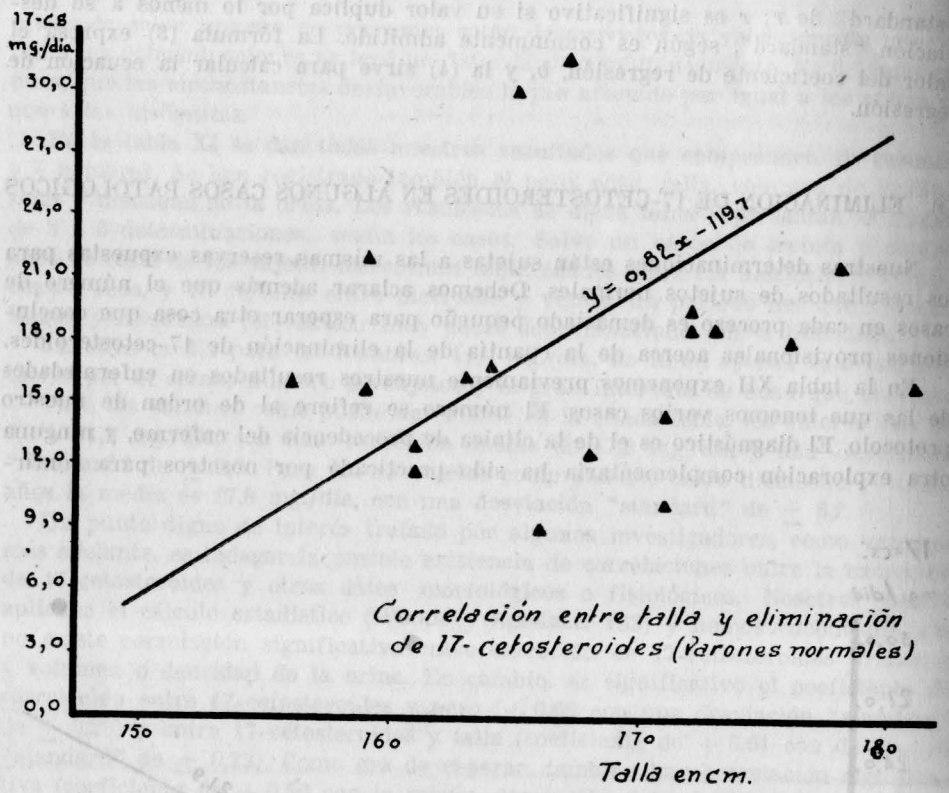


Figura 13

marlo, limitándonos a la determinación de 17-cetosteroides. En algunos casos nos fueron facilitados amplios datos de los pacientes, pero no en otros.

Tanto en los casos de cirrosis como en los addisonianos se aprecia una tendencia a encontrar valores bajos de eliminación. Las observaciones 24 y 25 pertenecientes al mismo sujeto fueron hechas con diez días de intervalo, en los cuales fué administrada desoxicorticosterona en forma de acetato. Es curioso que la cifra posterior a esta administración se encuentre disminuída, aunque su significación es muy dudosa. Las observaciones 37 y 54 pertenecen a una joven de 22 años, diagnosticada de enfermedad de Addison, con buen estado general y astenia física y psíquica como síntoma principal, y fueron realizadas con mes y medio de intervalo, en el cual no se siguió ningún tratamiento hormonal.

Además de los casos reseñados en la tabla XII poseemos algunos datos aislados sobre otros enfermos, que expondremos brevemente a continuación.

Poseemos tres determinaciones en un caso de fiebre reumática (una niña de doce años): 5,2-4,5-0,3 mg./día, con una semana de intervalo entre cada una; durante la segunda semana le fué administrada cortisona, sin que la enferma presentase una clara mejoría.

En una mujer de treinta y ocho años, con bocio simple, sin alteración del metabolismo basal, la eliminación fué de 10,5 mg./día. Un muchacho de quince años, con déficit mental y M. B. — 38 por 100, dió una eliminación de 7,2 mg./día. En un caso de acromegalia con hipertiroidismo (M. B. + 50 por 100), la determinación de 17-cetosteroides dió un valor de 27,0 mg./día.

Es interesante el caso de un hombre de cuarenta y ocho años, afecto de diabetes insípida, con diuresis de 2.500, 2.980 y 1.320 ml. en los días en que se practicó la determinación de 17-cetosteroides. La primera determinación fué 1,4 mg./día; después de veinte días, durante los cuales fué sometido a irradiación de la silla turca, eliminaba 9,8 mg. Al cabo de treinta días, sin irradiación, la eliminación fué inapreciable con el método de Drekter. En una niña de catorce años, también afecta de diabetes insípida, encontramos una eliminación de 2,4 mg./día; fué preciso concentrar la orina, pues la diuresis fué de 11.700 ml.

Muy interesante es el caso de una enferma de veintiocho años, que consultó al ginecólogo por esterilidad después de tres años de matrimonio. El examen clínico sólo reveló un hirsutismo discreto. La eliminación de 17-cetosteroides fué de 53,0 mg./día. No fué posible obtener más datos aclaratorios de la causa de la esterilidad.

La tabla XIII resume todos estos datos citados.

TABLA XII

Eliminación de 17-cetosteroides en algunos casos patológicos (cirrosis y Addison)

Núm.	Sexo	Edad	Diagnóstico	17 cs.; mg./día
12	H	61	Cirrosis hepática	5,5
18	H	56	» »	0,0 (*)
20	H	48	» »	4,3
21	V	37	» »	4,2
22	H	27	Enfermedad de Addison	5,4
23	H	29	» »	5,0
24	V	39	» »	3,8 el mismo
25	V	39	» »	1,8 individuo
30	H	51	» »	0,0
37	H	22	» »	5,6 el mismo
34	H	22	» »	6,7 sujeto

(*) El resultado 0,0 no quiere decir que los sujetos no eliminasen 17-cetosteroides en absoluto: significa simplemente que la cantidad eliminada estaba por debajo de los límites de apreciación en nuestras condiciones de trabajo (método de Drekter y «Etco»).

No mencionaremos algunas otras determinaciones que poseemos, por ser de casos aislados y por añadidura de diagnóstico muy dudoso. Insistimos en que sólo secundariamente nos hemos ocupado de las determinaciones en enfermos. Hemos puesto más atención en la técnica y en los resultados en los sujetos normales.

TABLA XIII

Determinaciones de 17-cetosteroides en algunos casos patológicos aislados (p. 58 - 59)

Número	Sexo	Edad	Diagnóstico	17 cs.; mg./día	
45	H	12	Fiebre reumática	5,2	el mismo paciente
50	H	12	» »	4,5	
58	H	12	» »	0,3	
28	H	38	Bocio simple	10,5	
29	V	15	Hipotiroidismo	7,2	
60	H	35	Acromagalia e Hipertiroidismo	27,0	
35	V	48	Diabetes insípida	1,4	el mismo paciente
49	V	48	» »	9,8	
64	V	48	» »	0,0	
51	H	14	» »	2,4	
82	H	28	Hirsutismo y esterilidad	53,0	

IV. – DISCUSION

En la discusión de los resultados anteriormente expuestos seguiremos un orden idéntico al seguido hasta ahora. Nos ocuparemos, pues, sucesivamente de la pureza de los reactivos, de los distintos métodos ensayados por nosotros y de los resultados en normales y en enfermos.

A) PURIFICACION DE LOS REACTIVOS

Recordemos que el m-dinitrobenceno es con frecuencia impropio para la r. de Zimmermann, por contener dinitrotiofeno, lo que da lugar a elevada extinción en los blancos de reactivos. Su purificación, lo mismo que la del alcohol absoluto, es extraordinariamente importante para mejorar la sensibilidad de la reacción.

Como puede apreciarse repasando los resultados de la página 41 y siguientes, es difícil conciliar y reunir en una sola muestra de m-dinitrobenceno todas las condiciones exigidas. Estos son: 1) Punto de fusión de 90,5-91° C.; 2) La extinción del blanco de reactivos preparado según el proceder de Callow no será mayor de 0'21 con el filtro Ilford 604 y el colorímetro "Spekker", 3) La reacción de Willgerodt, indicadora de la presencia de dinitrotiofeno, debe ser negativa en las condiciones ya señaladas en otro lugar.

Como ningún producto reúne las tres condiciones, hemos querido averiguar las que realmente debe reunir el m-dinitrobenceno para ser utilizado

en la r. de Zimmermann. Para ello hemos preparado previamente benceno exento de tiofeno, por agitación prolongada con ácido sulfúrico, comprobando la realidad de esta purificación por la reacción de la isatina; este benceno, exento de tiofeno, fué nitrado en dos fases, y el producto se purificó de los isómeros "orto" y "para" del dinitrobenceno, y de los nitrofenoles por tratamiento con álcali y ulterior precipitación del m-dinitrobenceno con agua destilada. El m-dinitrobenceno bruto, abundantemente lavado, no tenía aún un punto de fusión neto; 20 g. del mismo fueron recristalizados de 100 ml. de alcohol absoluto, obteniendo 14,34 g. de un producto bien cristalizado, amarillo, de punto de fusión 88° C. Una segunda cristalización condujo a un producto de excelente aspecto, casi blanco, de punto de fusión 91, 5° C. La reacción de Willgerodt era muy ligeramente positiva, apreciándose un leve tono rosado al cabo de una hora. La extinción de este m-dinitrobenceno final en las condiciones señaladas por Callow era de 0,19.

En esta experiencia parece existir alguna contradicción. En efecto, WILLGERODT (158) insiste mucho en que el color rojo con los álcalis del m-dinitrobenceno se debe a su impurificación con dinitrotiofeno. La divergencia puede explicarse quizá por una menor sensibilidad de la reacción de la isatina para reconocer el tiofeno, o, sencillamente, porque la r. de Willgerodt no es tan específica del dinitrotiofeno como quiere su autor.

Como, en definitiva, lo importante es que los blancos de reactivo en la determinación de 17-cetosteroides no sean excesivamente coloreados, creemos que un producto bien cristalizado, casi incoloro, con un punto de fusión de 90,5-90° C., y con una extinción menor de 0,20 en las condiciones de Callow, puede usarse, aunque la reacción de Willgerodt sea ligeramente positiva, porque difícilmente se podrá mejorar el producto por nuevas purificaciones o recristalizaciones.

En relación con el método de ROSSI (115) podemos afirmar que no presenta ventajas sobre el de CALLOW y col. (20), a juzgar por el bajo punto de fusión, 88° C., de la muestra purificada según este procedimiento. Más bien, parece menos eficaz y su fundamento es menos sólido que el tratamiento con hidróxido sódico que reacciona con el dinitrotiofeno, dando un compuesto hidrosoluble y, por tanto, no precipitable al añadir agua destilada.

El alcohol absoluto no plantea tantos problemas, pues generalmente se consigue una perfecta eliminación de los aldehidos con cualquiera de los procedimientos descritos en el capítulo de "Métodos"; pero aconsejamos desconfiar de la pureza del alcohol absoluto, cualquiera que sea su procedencia, realizar la purificación y contrastar la efectividad de la misma realizando la reacción del nitrato de plata amoniacal (r. de Tollens) sistemáticamente para descubrir indicios de aldehidos que pudiesen haber resistido al tratamiento. Obrando así se puede tener la seguridad de conseguir el alcohol absoluto adecuado para la reacción de Zimmermann. Se nos permitirá insistir en que la presencia de aldehidos es sumamente perjudicial, pues es causa de elevadas extinciones en los blancos de reactivos, con la consiguiente disminución de la sensibilidad de la reacción, motivada porque, según el es-

tudio de CALLOW y col. (20), los indicios de aldehido en el alcohol originan más aumento de la extinción en el blanco que en el problema, de lo que resulta que el valor de la extinción problema menos la del blanco disminuye con relación a una prueba similar verificada usando alcohol libre de aldehidos, y disminuye tanto más cuanto mayor sea la proporción de aldehidos.

B) ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS METODOS

1) *Método de* DREKTER *y col.* (42).—Puesto que nuestros resultados en normales y en enfermos han sido obtenidos con este método, es lógico que pongamos especial interés en discutir ampliamente su utilidad.

Un trabajo similar al nuestro no lo hemos encontrado en la literatura. No podemos, por tanto, comparar nuestros resultados referentes a las condiciones puramente técnicas del método con los de otros autores. Que la ley de Beer no se cumple estrictamente en los métodos que practican la r. de Zimmermann en medio hidroalcohólico, como el de Drekter, ha sido afirmado por diversos investigadores, entre ellos ENGSTROM y MASON (44).

No hemos encontrado determinaciones del coeficiente de extinción específica de la dehidroisoandrosterona, pero es opinión general que el uso de curvas de calibración debe desecharse absolutamente en la determinación de 17-cetosteroides, lo que nosotros podemos deducir claramente del examen de la tabla VII en que damos la variabilidad de dicho coeficiente, que con el "Spekker" es de 0'451 con una desviación "standard" de ± 0'037. En cuanto a la diferencia que puede encontrarse al practicar la determinación con distintas muestras de una misma orina, solamente encontramos el dato de DREKTER y colaboradores (42) que la cifran en un 5 por 100. Nuestros datos hablan en favor de una menor precisión, ± 10 por 100.

Las experiencias de recuperación, anotadas en la tabla X, dan cifras de 93,5-117,0-94,5, con una media de 101'6 por 100 que podemos considerar buena sin reservas.

¿Cuáles son, pues, las ventajas y los inconvenientes del método de Drekter? Conviene aclarar una cuestión previa. Hay que distinguir si lo que deseamos es un método rápido y cómodo para utilizarlo en el diagnóstico o un método exacto para investigación científica.

En el primer caso debemos tener en cuenta, como lo hacen ROBBIE y GIBSON (113), que la enorme variabilidad de la excreción de 17-cetosteroides de un sujeto en distintos días, anula las posibles interpretaciones diagnósticas que no se refieran a cifras muy altas o muy bajas de eliminación. Si esa variabilidad la ciframos en un ± 40 por 100, por ejemplo, es evidente que no tendrá mayor importancia que el método pueda tener un error de ± 10 por 100. Pero aun en este caso es absolutamente necesario que el clínico sepa el error probable de los datos suministrados por el laboratorio y las condiciones en que pueden ser interpretados. Hemos visto trabajo (149) en que se dan las cifras de eliminación con aproximación de 0,01 mg./día, que en modo alguno permite ningún método de los examinados por nosotros, y se hacen interpretaciones de cifras obtenidas en enfermos que no se apartan gran cosa de la variabilidad diaria antes mencionada para sujetos perfectamente normales. Naturalmente las conclusiones así obtenidas no tienen el menor valor diagnóstico ni patogénico.

En el segundo caso, es decir, cuando se trata de afirmar y realizar la determinación con toda exactitud, las cosas son mucho más difíciles, pues hay que tener en cuenta toda una serie de problemas que plantean la hidrólisis, extracción y, sobre todo, la reacción de Zimmermann.

Era necesaria esta aclaración para poder afirmar que el método de Drekter nos parece un método aceptable para uso clínico, como se deduce de las experiencias de recuperación realizadas por nosotros. Pero en modo alguno puede aceptarse como un método exacto y riguroso. Sus ventajas son la sencillez, el trabajar con pequeños volúmenes de orina, el ahorro de material y de tiempo, y la rapidez con que pueden efectuarse determinaciones en serie, ventajas que fueron las que indujeron a los autores a idear el método.

En cuanto a sus inconvenientes, nos limitaremos a traducir los términos en que DREKTER y colaboradores (41) se expresan en un reciente trabajo (en que proponen un nuevo método, del que en seguida nos ocuparemos). Dicen: "La determinación de 17-cetosteroides ha demostrado ser una ayuda valiosa en el diagnóstico clínico de las enfermedades. Su difusión en mayor escala se ha visto dificultada por las objeciones reales o supuestas inherentes a los métodos químicos empleados. En 1947, fué propuesto un método simple y rápido (42), algunas de cuyas desventajas se hicieron patentes después de su uso en miles de determinaciones. Por ejemplo, la extracción con éter supone un riesgo peligroso. El control adecuado a través de las diversas manipulaciones es difícil, puesto que no se pueden adaptar artificios mecánicos a los embudos separadores. Estos son engorrosos de manejar y el porcentaje de roturas es elevado. Si hay que hacer muchas determinaciones es necesario un laboratorio especial. Debido a la solubilidad mutua del éter y el agua, hay que aplicar correcciones. A menos que se tomen precauciones especiales para evitar la evaporación puede haber un error considerable. Además de todos estos problemas, queda el punto de controversia relacionado con el modo adecuado de corregir para los pigmentos interferentes comúnmente presentes en la orina".

Con tales antecedentes, puede afirmarse que el método antiguo de Drekter puede seguir usándose, siempre que se tenga conciencia de sus amplias limitaciones, practicando la reacción con "standards" en cada determinación, sobre varias muestras de orina, confeccionándose previamente una escala de valores en sujetos normales, y dando interpretación significativa solamente a las cifras que se aparten considerablemente, en menos o en más, de las medidas normales obtenidas por quien utilice el método.

Naturalmente el método no tiene valor para aplicarlo a la investigación del metabolismo de los esteroides ni, en general, para cualquier investigación a la que quiera dotarse de un mínimo de exactitud con miras a su valor científico.

Todavía debemos señalar otra condición para su uso. Del examen de nuestros resultados con distintos colorímetros se habrá podido obtener la

conclusión de que los colorímetros ordinarios, dotados de filtros no espectrales, y de uso muy corriente en los laboratorios de diagnóstico, introducen un nuevo azar en las determinaciones. Creemos que estos aparatos no marchan bien más que con métodos de análisis bioquímicos de gran exactitud y perfectamente establecidos y regulados en todas sus fases. Con determinaciones como la de los 17-cetosteroides, en que entran en juego tantas variables biológicas y técnicas, es necesario utilizar filtros espectrales, si se quiere dar más probabilidad de ser significativos los valores obtenidos en las determinaciones.

Para terminar con lo relativo al método de Drekter, expondremos ligeramente las modificaciones del mismo propuestas por su autor y colaboradores en el reciente trabajo citado (41). Como disolvente emplean el dicloroetano, que presenta las siguientes propiedades físicas ventajosas: volatilidad alta; inmiscibilidad absoluta con agua, bajo punto de ebullición, escasa toxicidad, y el no ser inflamable ni explosivo. La principal modificación consiste en sustituir el lavado con hidróxido sódico al 10 por 100 por la agitación con hidróxido sódico sólido, en lentejas, lo que permite la purificación del extracto, librándole prácticamente de todos los pigmentos, sin destruir o absorber los esteroides. Sin embargo, admiten, como es lógico, la posibilidad de que permanezca, a pesar del fuerte tratamiento, algún otro material que dé positiva la reacción de Zimmermann, por ejemplo otros esteroides cetónicos. En la reacción de Zimmermann siguen el proceder de PEARSON y GIACCONE (101), quienes usan hidróxido potásico acuoso 8 N, evitando, al parecer, los elevados blancos de reactivos, que según HANSEN y colaboradores (63), se producen con tan altas concentraciones de álcali, utilizando el m-dinitrobenceno más diluído y acortando el tiempo de la reacción a 25 minutos a 25°C. Otra ventaja del método es la posibilidad de adaptarlo a un equipo mecánico para la agitación y extracción de las muestras de orina.

Aunque proyectamos comprobar las ventajas de este método en futuros trabajos, se puede afirmar "a priori" que el problema principal en la r. de Zimmermann, o sea los cromógenos interferentes, no se soslaya más que parcialmente con estas nuevas modificaciones. Con todo, es muy posible que la precisión de los resultados sea mejorada considerablemente por él y que suponga una positiva mejora del anterior método de Drekter. La experiencia futura decidirá estas cuestiones.

2) *Método del M. R. C.*—Recordemos que sus dos características fundamentales son el uso de la potasa alcohólica y el empleo de una ecuación de corrección cuya deducción hemos visto en la página 48 y siguientes.

Hemos señalado ya la escasa conservación de la potasa alcohólica, que obliga a la preparación del reactivo cada vez que va a realizarse una determinación. Por esta razón las ventajas teóricas que se siguen de su uso (extinciones mayores y fiel observancia de la ley de Beer) quedan anuladas por el engorro que supone su preparación. Aunque WILSON y CARTER (159) han logrado al parecer una potasa alcohólica estable durante tres meses, gracias a la adición de ácido ascórbico y conservación en atmósfera de nitrógeno, su observación no ha tenido repercusión en el trabajo de otros

investigadores, y desde luego, el método del M. R. C. que nos ocupa, no recoge esta modificación.

El uso de la ecuación de corrección aplicada a la determinación de 17-cetosteroides fué propuesto por FRASER y colaboradores (49) y por TALBOT y colaboradores (133), partiendo de un estudio teórico realizado por GIBSON y colaboradores (53, 54). Las condiciones teóricas que deben reunir dos sustancias presentes en una mezcla para que pueda aplicarse esta ecuación son: 1) Las dos sustancias deben presentar curvas de absorción espectral características, con máximos en distintas longitudes de onda. 2) Los coeficientes de extinción de cada una de las sustancias en las dos longitudes de onda en que se hacen las lecturas deben ser claramente definidos y la relación entre las extinciones en dichas longitudes de onda debe ser constante para cada una de las sustancias. 3) Los colores de las soluciones de las dos sustancias deben seguir la ley de Beer, y 4) No debe haber reacciones de ninguna clase entre dichas sustancias.

Estas condiciones no se cumplen del todo en la determinación de 17-cetosteroides. Efectivamente, si bien es cierto que el color producido por estas sustancias en la r. de Zimmermann presenta un espectro de absorción bastante definido, con su máximo constantemente en 520 milimicras, según todos los autores y nuestros propios datos, no sucede lo mismo con las impurezas. Con este nombre señalamos todas aquellas sustancias, coloreadas o no, que son capaces de incrementar las extinciones en la r. de Zimmermann, sin ser 17-cetosteroides. Incluyen, como ya hemos dicho en otro lugar, los productos de destrucción del m-dinitrobenceno, los pigmentos urinarios y los formados en la hidrólisis de la orina, y las sustancias incoloras (entre las cuales se cuentan los 3- y 20-cetosteroides) que son capaces de dar reacciones de Zimmermann positivas; a estas últimas se las designa algunas veces en la literatura, cromógenos interferentes, Sería poco lógico esperar que una mezcla tan heterogénea de sustancias tuviese un espectro de absorción definido. La curva mostrada en la figura 10, obtenida con nuestros datos sobre fracción no cetónica de extracto de orina, es poco característica y lo único que puede deducirse de ella es que muestra mayores valores de extinción en la violeta y que en el verde supone un cierto valor, que es del orden del 5 por 100 del total de extinción del extracto no fraccionado. Así pues, la primera condición no se cumple enteramente.

Examinemos la cuestión de los coeficientes de extinción en el violeta y en el verde. Ya hemos dicho que determinarlos para los 17-cetosteroides puros es una cuestión sencilla. Pero la constancia del coeficiente de extinción de la dehidroisoandroterona en el filtro verde es desmentida por nuestros resultados expuestos en la tabla VIII. Allí vimos cómo las cifras medias eran de 0,430 con un coeficiente de variación aproximadamente de ± 16 por 100. Estos resultados son diferentes a los encontrados en la literatura que exponemos en la tabla XIV. Todos ellos están obtenidos con métodos esencialmente idénticos al de la r. de Zimmermann-Callow seguida en el del M. R. C. Damos también los aparatos con que se han obtenido, así como el espesor de líquido con que se verificaron las lecturas en centímetros, la

longitud de onda en milimicras correspondiente a la máxima transparencia del filtro utilizado y la concentración en microgramos/ml. del líquido final. Los resultados varían de 0,282 a 0,472 con una media aritmética de 0,354 y una desviación "standard" de ± 0,052; el coeficiente de variación es de ± 14,8 por 100. Aunque estos valores se han obtenido con androsterona y los nuestros con dehidrosoandrosterona, se aprecia fácilmente que si bien nuestras medias son ligeramente más altas, la variabilidad es similar, que es lo que nos importa dejar bien sentado para juzgar del cumplimiento de la segunda condición.

TABLA XIV

Coeficientes de extinción específica de la androsterona. Datos de la literatura

Referencia	Aparato	Espesor (*)	L. onda	Conc. (**)	C. de extinción específica
Hamburger	Colemann Jr. A...	1,9	530	9,44	0,363
Callow y col.	Spekker	1,0	520	2,36	0,428
"	"	"	"	4,72	0,472
"	"	"	"	7,08	0,388
"	"	"	"	9'44	0,403
"	"	"	"	14,16	0,369
"	"	"	"	18,88	0,334
"	"	"	"	23,60	0,314
"	"	"	"	28,32	0,282
Talbot y col.	Evelyn	2,0	525	0,97	0,325
"	"	"	"	1,94	0,353
"	"	"	"	3,25	0,342
"	"	"	"	6,50	0,332
"	"	"	"	9,71	0,311
"	"	"	"	14,56	0,317
"	"	"	"	1,94	0,345"
"	"	"	"	6,48	0,334"

(*) Espesor en cm.
(**) Concentración en microgramos por ml. del líquido final.
(") Aquí se trataba de mezcla de dehidroisoandrosterona y androsterona.

Pero es que además tampoco el cociente Ext. en el violeta/Ext. en el verde es constante. CALLOW y colaboradores (20) exponen unos resultados de los que se deduce que este valor es de 0,52 para la dehidroisoandrosterona. ENGSTROM y MASON (43) dan como valor del citado cociente el de 0,40 aproximadamente. HAMBURGER (60), que emplea distinto aparato y filtros con máximos de transparencia a 470 y 530 milimicras, lo evalúa en 0,60 para la androsterona, y TALBOT, BERMAN y MCLACHLAN en 0,45. Existe, como era de esperar, una gran variabilidad en los resultados obtenidos por los distintos autores que trabajan muchas veces en distintas condiciones experimentales. Nuestra cifra media es, como se ha dicho ya en la página 52, 0,45, pero con una variación del ± 33 por 100 aproximadamente. Todos estos datos hablan en contra de una constancia del cociente que estamos estudiando e indican, por añadidura, que no se puede aplicar una ecuación de correc-

ción universal a las distintas condiciones de trabajo seguidas por los autores.

Es mucho más difícil, sin embargo, determinar el citado cociente para las impurezas, por la sencilla razón de que desconocemos su composición. TALBOT y colaboradores (138) opinan que son de naturaleza no cetónica, lo que es discutible, puesto que existen esteroides con grupo cetónico en carbono distinto del C-17 que dan también la reacción de Zimmermann, aunque con distinto máximo de absorción y tiempo de aparición del máximo de color. (MCCULLAGH y colaboradores, 82.) Aun aceptando este supuesto, resulta que tampoco el cociente entre las extinciones es constante para la fracción no cetónica. Los valores encontrados en la literatura son 1,50 (ENGSTROM y MASON, 49), 1,27 (HAMBURGER, 60) y 2,00 (TALBOT y colaboradores, 133); nuestros valores dan una media de 1,34, pero con una amplia variabilidad (0,88-2,08). Además, si el supuesto de TALBOT fuese cierto, el valor del cociente violeta/verde debería ser igual para la fracción cetónica que para los 17-cetosteroides puros. Nuestro valor medio para la fracción cetónica es de 0,65, superior al de 0,45 obtenido con la dehidroisoandrosterona, lo que sugiere que la fracción cetónica contiene otras sustancias cetónicas, desde luego, pero que no son 17-cetosteroides, y que pueden ser causa de error en la determinación.

Es evidente, pues, que tampoco la segunda condición necesaria para la aplicación de la ecuación de corrección se cumple.

En cambio, sí podemos afirmar que se cumple la ley de Beer (fig. 9) para los 17-cetosteroides en la r. de Zimmermann. Ninguna experiencia se ha hecho, sin embargo, para comprobar esto mismo de la fracción no cetónica.

TALBOT y colaboradores (136) han demostrado que no hay ninguna interferencia o reacción entre el color debido a los 17-cetosteroides y a las impurezas.

Finalmente, debemos añadir que nuestras experiencias de recuperación han sido francamente deficientes, aproximadamente del orden del 70 por 100, inferiores a las que hemos obtenido con los otros métodos.

Si quisiéramos resumir nuestra opinión sobre el método en cuestión, basados en nuestras experiencias y en los datos consignados en la literatura, podríamos hacerlo diciendo que no presenta ninguna ventaja considerable en cuanto a precisión, con respecto al método de Drekter; que el uso de una ecuación de corrección no está sólidamente fundamentado ni en consideraciones teóricas ni en el estudio experimental de la variabilidad de los cocientes entre extinciones en el violeta y en el verde. Como inconvenientes presenta la necesidad de preparar cada vez la potasa alcohólica, la mayor complicación del método con relación al de Drekter y las escasas garantías que ofrece de que sean eliminadas las impurezas causantes del error. Para terminar, la recuperación de dehidroisoandrosterona es deficiente.

Por todo ello, nos parece que el método es menos exacto y recomendable que el Drekter para usos clínicos, y completamente inaceptable en investigación científica.

3) *Separación de la fracción cetónica.*—Algunos de sus resultados referentes a las extinciones en el verde y en el violeta han sido discutidos ya en el epígrafe anterior.

Es evidente que, en principio, esta separación purifica los extractos de una cierta cantidad de impurezas de naturaleza no cetónica, mejorando así las condiciones de especificidad de la r. de Zimmermann. Pero ya hemos advertido que es opinión general entre los investigadores que han manejado el método, que la fracción cetónica obtenida con el reactivo T de Girard contiene seguramente los 3- y 20-cetosteroides y algunas otras cetonas no esterínicas. En favor de esta opinión abona la no completa identidad observada entre las curvas de absorción de la fracción cetónica y de la dehidroisoandrosterona pura en la r. de Zimmermann, según se deduce de la figura 10, confeccionada con nuestros datos.

De las experiencias de recuperación realizadas por nosotros, recogidas en la tabla X, se deduce que el fraccionamiento entraña alguna pérdida de 17-cetosteroides. La recuperación era del 82,0 al 92,5 por 100, es decir, intermedia entre las del método del M. R. C. por un lado, y las del Drekter y extracción clorofórmica por otro.

En la literatura se hace constar que el tratamiento con el reactivo T de Girard entraña pérdidas similares, del 15 por 100 aproximadamente. HENRIQUES y HENRIQUES (64), por ejemplo, encuentran recuperaciones del 88 al 94 por 100; las de TALBOT y colaboradores (138) van del 85 al 95 por 100, resultados muy similares a los señalados por GIRARD y SANDULESCO (56) y a los encontrados por nosotros.

El que los resultados con este método sean inferiores a todos los demás puede deberse en parte a que los extractos tienen menos impurezas, y además a las pérdidas de 17-cetosteroides sufridas durante el fraccionamiento.

Así pues, el método tiene valor cuando se trata de realizar estudios cualitativos de aislamiento e identificación de las distintas sustancias que constituyen el grupo de los 17-cetosteroides, como un paso preliminar en la aplicación de procedimientos cromatográficos. También es útil en otro aspecto, puesto que la formación de las hidrazonas del reactivo T de Girard y los 17-cetosteroides es el primer paso del método polarográfico usado por algunos autores.

En cambio, cuantitativamente, y por las razones citadas, el método no es absolutamente fiel. Como desventajas adicionales que hacen difícil su utilización en el laboratorio clínico están la dificultad en proporcionarse reactivo T de Girard (y su fácil alterabilidad) y el suplemento de tiempo y manipulaciones delicadas que exige sobre los otros métodos corrientes de determinación de 17-cetosteroides.

4) *Extracción clorofórmica.*—Que nosotros sepamos, los únicos métodos propuestos basados en ella han sido los de CAHEN y SALTER (17) y ZIMMERMANN (172). La opinión de sus autores es extremadamente favorable. Según ellos, el método descartaría completamente todo error debido al color producido por las impurezas. Nosotros, sin embargo, hemos visto que la extracción clorofórmica deja en la fase acuosa una gran cantidad de ellas, pero no

todas, puesto que el extracto del blanco de reactivos conserva en la fase clorofórmica un tono verdoso más o menos intenso, según puede observarse en la figura 11.

Las opiniones que el método ha merecido de los distintos autores pueden condensarse en el hecho de que el propio ZIMMERMANN (168) en un trabajo previo lo consideraba poco conveniente. Por otra parte, DREKTER y colaboradores (41) lo encuentran poco práctico y creen que introduce nuevas fuentes de error.

Las experiencias de recuperación presentadas en la tabla X, son, en cambio, favorables al método: 88,0-105,0-119,0 por 100, con una media de 104 por 100.

También en su favor, está el cambio de aspecto de la curva de absorción de los extractos de orina en la r. de Zimmmermann, después de la extracción clorofórmica (fig. 10), con la desaparición de la pronunciada extinción en el violeta debida a las impurezas.

En conjunto, el método nos parece muy interesante y digno de ulteriores estudios o modificaciones. Pero no cabe duda de que por el momento no supone más que una prolongación de las manipulaciones con pocas ventajas sobre el sencillo método de Drekter. Se puede además argüir en contra suya lo improbable que es teóricamente encontrar un disolvente específico de la sustancia coloreada producida en la r. de Zimmermann con los 17-cetosteroides, que no disuelva al mismo tiempo los otros productos coloreados debidos a sustancias muy similares en estructura química.

De la comparación de todos estos métodos entre sí, se saca la conclusión de que queda mucho trabajo por hacer hasta lograr la exactitud necesaria en los métodos de determinación de 17-cetosteroides. Creemos que los métodos del "Medical Research Council" (con su ecuación de corrección) y la separación de la fracción cetónica con el reactivo T de Girard no deben utilizarse en el laboratorio clínico; el primero porque no cumple los requisitos teóricos exigibles, según se deduce de las consideraciones expuestas al revisar los datos de la literatura y los nuestros, y el segundo por la inevitable pérdida de 17-cetosteroides que entraña, además de lo engorroso de su técnica. El método de extracción clorofórmica no ofrece resultados definitivos en cuanto a eliminación de cromógenos interferentes, principal problema en la estimación cuantitativa exacta de los 17-cetosteroides, y añade en cambio nuevas manipulaciones. No tenemos, pues, otra solución que utilizar el método de Drekter, pero con conciencia de todas sus limitaciones: el no seguir la ley de Beer los extractos de orina tratados con potasa acuosa, su gran variabilidad, que estimamos en $\pm$ 10 por 100, y el no ocuparse del problema de los cromógenos interferentes.

Hay dos métodos muy recientes. Uno de ellos, ya citado, también de DREKTER y colaboradores (41), cuyas líneas generales hemos esbozado, puede suponer un aumento considerable en la precisión de los resultados pero no creemos que resuelva el problema de los cromógenos.

El otro es una reacción de color propuesta por TAUBER (143). Consiste en la observación del color que toman las dos fases del resultado de agitar una solución clorofórmica con ácido perclórico de 70 por 100 a los diez minutos de calentar el sistema a 56°C., después de añadir agua, y a las

dos horas de esta adición. Sus resultados tienen interés porque el acetato de dehidroisoandrosterona da en estas últimas condiciones un color azul profundo en la capa clorofórmica, que no es compartido por ninguno de los 23 compuestos restantes en que la ensaya el autor. Sugiere que, con el debido estudio, la reacción puede ser útil en la determinación cuantitativa de los esteroides. La reacción con el ácido perclórico fué ya utilizada para la determinación de azúcares por COHEN (29) y por el propio TAUBER (141, 142) para el triptófano, que presenta la interesante particularidad de ser el único aminoácido con el cual el ácido perclórico reacciona dando un color verde-amarillo con fluorescencia ultravioleta, y no solamente en estado de pureza, sino en composición, en las moléculas proteicas. Naturalmente, las condiciones de la reacción varían considerablemente en uno y otro caso. La aplicación de esta reacción a los esteroides le fué sugerida seguramente por un completo estudio que LANGE, FOLZENLOGEN y KOLP (76) hicieron de los compuestos cristalinos que resultan cuando se combinan en proporciones estequiométricas algunos esteroides con los ácidos perclórico o hexafluorofosfórico; si existe un exceso de ácido se producen diversos colores debidos a la destrucción parcial y condensación de los esteroides, que ya fueron señalados por SCHALTEGGER (124).

Opinamos que el progreso en la determinación de 17-cetosteroides puede alcanzarse más pronto con el hallazgo de nuevas reacciones, quizá esta de TAUBER, que sean más específicas de las sustancias que nos interesan, puesto que las tentativas de eliminar por purificaciones diversas las sustancias coloreadas indeseables y los cromógenos interferentes, parecen casi agotadas y no han obtenido un éxito definitivo hasta el presente momento.

C) ELIMINACION DE 17-CETOSTEROIDES EN SUJETOS NORMALES

Expuestos nuestros resultados anteriormente, no nos queda sino confrontarlos con los datos bibliográficos. No hemos encontrado más que un trabajo similar al nuestro utilizando el método de Drekter empleado por nosotros. En este trabajo, KENIGSBERG y colaboradores (72) estudian la variabilidad y promedio de excreción de 17-cetosteroides en 93 hombres normales y 27 mujeres de todas las edades. Presentan un grupo de 53 varones entre diecisiete y treinta y cuatro años, que es particularmente interesante para nosotros por ser prácticamente el mismo intervalo de edad el de nuestras observaciones. En estos sujetos la excreción variaba entre 9,0 y 30,0 mg./día, con un promedio de 18,0 mg./día. Compárense estas cifras con las nuestras: sujetos entre los dieciocho y treinta y cuatro años, con una excreción entre 9,0 y 31,3 mg./día, y un promedio de 17,3 mg/día, y se verá su excelente concondancia. La ligera superioridad del promedio de los datos de KENIGSBERG puede atribuirse a que estos autores poseen más observaciones que nosotros de sujetos entre veinte y treinta años (casi la mitad) intervalo de edad en que todos los autores colocan el máximo de excreción de 17-cetosteroides.

El promedio de excreción para las hembras es de 9,3 mg./día, algo inferior al obtenido en nuestro pequeño grupo de cuatro mujeres, que era de 11,0 mg./día. Pero hay que tener en cuenta que de los 20 casos de mujeres adultas presentadas por los autores del citado trabajo, solamente 6 eran completamente normales; en este grupo reducido el promedio era de 10,8 mg./día, resultado prácticamente idéntico al nuestro. Los otros 14 casos fueron considerados normales aunque tenían una serie de enfermedades de naturaleza no endocrina, como enfisema pulmonar, anemia, esclerosis coronaria, o psiconeurosis, etc., criterio algo arbitrario, pues no está demostrado que en estas enfermedades no esté alterada la excreción de 17-cetosteroides, como lo está en otros procesos no endocrinos, verbigracia la cirrosis.

Los restantes resultados en normales, expuestos en la tabla I al principio de esta tesis, tienen menos interés para nosotros, por haber sido obtenidos con distintos métodos. Nótese, sin embargo, en dicha tabla cómo los resultados de BAUMANN y METZGER (6), utilizando la reacción Callow original, sin aplicar ecuación de corrección, dan una media inferior a la nuestra en un grupo de sujetos entre diecisiete y treinta años. SALTER y colaboradores (119) hallan en un grupo de 26 sujetos de diecinueve a treinta y tres años una media de 19,8 mg. utilizando la extracción clorofórmica; este resultado, ligeramente superior a nuestro promedio, puede apoyar, en cierto modo, nuestra impresión de que este método da cifras tan altas por lo menos como el de Drekter, sacada de las experiencias resumidas en la tabla X.

En lo referente a las correlaciones entre excreción de 17-cetosteroides y otros valores somáticos y funcionales, encontramos en la literatura los siguientes datos, que podemos comparar con nuestros resultados, según los cuales existe correlación entre eliminación de 17-cetosteroides y peso y talla, pero no entre eliminación de 17-cetosteroides y volumen o densidad de la orina.

Que no existe correlación entre diuresis y excreción de 17-cetosteroides ha sido demostrado por BACHMAN y colaboradores (2), y WOOSTER (164). MCHENRY y colaboradores (83), en cambio, presentan datos que indican una relación estadísticamente significativa entre la diuresis y la cantidad de 17-cetosteroides excretada; también encuentran una correlación excelente entre la concentración de esta última y la densidad de la orina. Nos inclinamos a creer que con diuresis normales no existe ninguna correlación significativa, según nuestros propios resultados: r igual $-0{,}22 \pm 0{,}23$ para la correlación 17-cs-vol. de orina y $+0{,}33 \pm 0{,}23$ para la correlación 17-cs-densidad. No se halla una razón positiva para que sucediese lo contrario. Las cosas cambian con la diuresis forzada, que nosotros no hemos experimentado, pues los resultados son más contradictorios. PINCUS (105) dice no encontrar ninguna relación, en tanto que WOOSTER halla que la diuresis extrema durante dos días produjo en el primero un aumento significativo en la excreción, seguido al día siguiente de un manifiesto descenso, como si se hubiese verificado un "barrido" de esteroides almacenados en cierta medida.

Con relación al peso y a la talla, FORBES y colaboradores (46) afirman no haber encontrado una correlación significativa entre estos valores y la eliminación de 17-cetosteroides. Sin embargo, WOOSTER la encuentra entre eliminación y peso; HENRIQUES y HENRIQUES (64) señalan el mismo hecho, ya apuntado por PATTERSON y colaboradores (98) y nosotros también la hallamos, lo que además parece bastante lógico; r tiene un valor de $+0{,}68 \pm 0{,}23$ para la correlación 17-cs-peso y $+0{,}61 \pm 0{,}23$ para la correlación 17-cs-talla; en ambos casos r es más del doble de su desviación "standard", luego puede concluirse que hay correlación significativa. Respecto a la talla, no hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica similar, pero además parece lógico que exista también una correlación positiva entre 17-cetosteroides y talla, puesto que nuestros casos pertenecían a una edad en que el peso es gobernado por la talla, y la correlación con el peso no creemos ofrezca ninguna duda.

D) ELIMINACION DE 17-CETOSTEROIDES EN ALGUNOS ENFERMOS

Aunque nuestro protocolo de casos no es lo suficientemente amplio para emitir conclusiones definitivas, resulta evidente que en la cirrosis hepática está disminuída la eliminación de 17-cetosteroides.

En la literatura, GILDER y HOAGLAND (55) describen disminución de la excreción en las hepatitis infecciosas agudas, y en las cirrosis. En estas últimas, tanto GLASS y colaboradores (57, 58) como WELLER (155) encuentran grandemente disminuída la eliminación. Lo más curioso en este aspecto es que la eliminación de estrógenos tiende a aumentar sobre todo en forma no conjugada. Estos hechos prueban sin duda que el hígado desempeña un importante papel en el metabolismo de los esteroides, bien transformando las hormonas originales en los productos de excreción que son inmediatamente conjugados en el propio hígado, o realizando solamente este último proceso. En la página 9 y siguientes hemos expuesto lo que se sabe del metabolismo intermediario de los compuestos que nos ocupan, que no hemos de repetir aquí. En la cirrosis, la que parece más afectada es la capacidad de conjugación de los productos de excreción, según lo prueba la presencia en la orina de cantidades importantes de estrógenos en forma no conjugada; pero también hemos de admitir que se producen alteraciones en el dispositivo metabólico, al menos de los andrógenos, que se refleja en una menor conversión de las hormonas originales en 17-cetosteroides.

En nuestros casos de Addison encontramos cifras de 5,4-5,0-0,0-5,6 y 6,7 mg./día en cuatro mujeres y de 1,8 y 3,8 mg./día en un hombre. Las diferencias con relación a los resultados de la tabla IV pueden atribuirse seguramente, por una parte a los diferentes métodos empleados, y por otra, a que la gravedad de la enfermedad en la fecha de la determinación no era la misma en todos los casos. Es lógico pensar que la disminución de la excreción de 17-cetosteroides sea paralela al grado de destrucción o atrofia de las cápsulas suprarrenales, que no es igual en todos los pacientes examinados. La utilidad diagnóstica de esta disminución es, sin embargo, limitada, porque existen, como hemos visto, otros estados en que también hay profunda disminución de la excreción, sirviendo la determinación de 17-cetosteroides solamente como una prueba más. Por otra parte, hay que ser muy prudentes en diagnosticar un Addison, si la eliminación está dentro de límites normales.

Poco nos queda que añadir a los restantes casos, pues por tratarse de individuos aislados sería muy aventurado hacer afirmaciones generales. Cabe destacar el caso de acromegalia con hipertiroidismo (seguramente secundario), en el que la excreción era de 27,0 mg./día. De todos modos, la evolución de los adenomas eosinófilos de la hipófisis, causantes de acromegalia, es muy variable, y así no es sorprendente encontrar datos muy diferentes en la literatura en lo referente a excreción de 17-cetosteroides en los acromegálicos, dependiendo de la fase evolutiva del proceso en el momento de hacer la determinación.

No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica de la eliminación de 17-cetosteroides en la diabetes insípida. Las cifras del paciente observado por nosotros son muy bajas, y la elevación experimentada cuando se irradió la silla turca podría interpretarse como una estimulación hipofisaria global que simultáneamente condujo a una mejoría clínica y a un aumento considerable, en la excreción de 17-cetosteroides, debido a la producción de hormonas tróficas para la cápsula suprarrenal y testículos. Igualmente baja nos parece la cifra de 2,4 mg./día encontrada para una niña de catorce años, también afecta de diabetes insípida.

Desgraciadamente no poseemos más datos acerca de la considerable eliminación de 17-cetosteroides (53,0 mg./día) en la enferma de hirsutismo y esterilidad. Nos inclinamos a pensar que se trata de un caso de hiperplasia o tumor cortical, pero sería necesario haber realizado determinaciones de fracción β, que, contra nuestros deseos, no hubo oportunidad de efectuar.

Por el momento, nuestra impresión acerca del valor diagnóstico de la determinación de 17-cetosteroides es que está limitado a los casos de grandes desviaciones de la cifra normal. En los restantes procesos con desviaciones moderadas, es esencial para dar una adecuada interpretación a los resultados, que el analista posea su propio "standard" de normales, tan numeroso como sea posible y cubriendo un amplio rango de edades, y que los casos observados del proceso en cuestión sean también numerosos para poder hacer así consideraciones estadísticas con garantías de cierta exactitud. Además será necesario mejorar los métodos de determinación, pues su error actual impide apreciaciones exactas sobre cambios moderados en la excreción de 17-cetosteroides.

* * *

V. – CONCLUSIONES

1. El m-dinitrobenceno para la determinación de 17-cetosteroides debe carecer de dinitrotiofeno, bien por purificación o por preparación nitrando benceno exento de tiefeno. El producto debe estar bien cristalizado, en pequeñas agujas casi incoloras, de punto de fusión 90,5-92,0°C. y la extinción de un blanco de reactivos preparado según el método de Zimmermann-Callow, no será mayor de 0,20. Una solución alcohólica del mismo al 1 por 100 no dará más que un ligero tono rosa al mezclarla a partes iguales con hidróxido sódico 2 N. La simple recristalización, después de tratamiento con carbón animal de una solución alcohólica de m-dinitrobenceno, no basta para la purificación, siendo necesario el tratamiento con álcalis para eliminar el dinitrotiofeno.

2. Debe ponerse especial cuidado en que el alcohol absoluto para la determinación carezca de aldehidos, por los errores considerables a que dan lugar. En el presente trabajo se dan instrucciones para comprobar la pureza del alcohol y para realizar la purificación.

3. En la determinación de 17-cetosteroides no debe usarse ningún colorímetro desprovisto de filtros espectrales, por la menor extinción obtenida en las lecturas y su menor especificidad, que disminuyen la sensibilidad de los métodos y aumentan las causas de error.

4. El coeficiente de extinción específica de la dehidroisoandrosterona en el método de Drekter, que practica la r. de Zimmermann en condiciones hidro-alcohólicas, es de 0,451 con una desviación "standard" de $\pm$ 0,037, variabilidad que proscribe el uso de curvas de calibración. La variabilidad del método de Drekter, al practicar determinaciones sobre varias muestras de la misma orina es de $\pm$ 10 por 100 según nuestros resultados. La recuperación media (101,6 por 100) cuando se añade dehidroisoandrosterona a muestras de concentración conocida y se realiza una nueva determinación, es francamente buena.

5. El método propuesto por el "Medical Research Council", practicando la reacción de Zimmermann en medio totalmente alcohólico, tiene una considerable dificultad técnica en la preparación de la potasa alcohólica, extraordinariamente alterable. La ecuación de corrección utilizada en este método no puede tener aplicación universal por estar basada en unos coeficientes obtenidos de los valores de extinción con filtros verde y violeta de los 17-cetosteroides puros, y de las impurezas acompañantes en los extractos de orina, coeficientes cuya variabilidad se demuestra por nuestros resultados y los recogidos en la literatura. Además los espectros de absorción de la fracción cetónica y de los esteroides puros en la r. de Zimmermann-Callow no son idénticos, lo que demuestra que aquélla todavía contiene sustancias que no son 17-cetosteroides. Las experiencias de recuperación dan un promedio de 66,6 por 100, bastante inferior a los obtenidos con los restantes métodos ensayados.

6. El método consistente en la separación de la fracción cetónica por medio del reactivo T de Girard da una recuperación promedio de 85,6 por 100, debida probablemente a la inevitable pérdida por hidrólisis de las hidrazonas formadas. Da resultados inferiores a todos los demás métodos ensayados por nosotros. Tiene utilidad en los estudios cualitativos, pero no es suficientemente fiel para detrminaciones cuantitativas. Prolonga considerablemente el tiempo necesario para la determinación.

7. La extracción clorofórmica del producto coloreado final de la reacción de Zimmermann, no resuelve completamente el problema de las impurezas acompañantes de los 17-cetosteroides en los extractos de orina. Las experiencias de recuperación de dehidroisoandrosterona son favorables puesto que presentan un promedio de 104'0 por 100. Es algo más complicado que el método de Drekter.

8. De los resultados del presente trabajo se deduce que la determinación de 17-cetosteroides por métodos colorimétricos sencillos y exactos no está resuelta. Conociendo sus limitaciones puede usarse con finalidades clínicas el método de Drekter. Para estudios cualitativos y de fraccionamiento presta buenos servicios la separación con el reactivo T de Girard. La extracción clorofórmica es digna de nuevos estudios. La aplicación de una ecuación de corrección no parece justificada ni teórica ni prácticamente en lo que a la determinación de 17-cetosteroides se refiere.

Las nuevas orientaciones en este terreno pueden ser perfeccionar los métodos existentes para conseguir una eliminación satisfactoria de las impurezas o proyectar nuevas reacciones de color que sean más específicas de los 17-cetosteroides, como la señalada del ácido perclórico.

9. La eliminación de 17-cetosteroides, medida con el método de Drekter era de 11,0 mg./día de promedio en un grupo de cuatro mujeres normales, y de 17,3 mg./día de media en un grupo de 19 hombres normales entre dieciocho y treinta y cuatro años, con una variación entre 9,0 y 31,3 mg./día, resultados claramente concordantes con los de la literatura obtenidos con el mismo método.

10. No existía en los sujetos normales estudiados por nosotros correlación significativa entre 17-cetosteroides urinarios y volumen o densidad de la orina. Pero sí la hubo entre eliminación de 17-cetosteroides y peso y talla. Los respectivos coeficientes de correlación fueron $+0{,}68 \pm 0{,}23$ y $+0{,}61 \pm 0{,}23$.

11. La eliminación en sujetos enfermos estaba claramente disminuída en tres mujeres y un hombre enfermos de cirrosis y cuatro mujeres y un hombre addisonianos. En dos casos de diabetes insípida había una franca disminución, pero no se pueden deducir conclusiones generales. Un caso de hirsutismo y esterilidad en una joven de 28 años presentaba una cifra de 17-cetosteroides de 53,0 mg./día. Los demás datos obtenidos en enfermos son de interpretación problemática.

* * *

RESUMEN

El presente trabajo fué iniciado con el propósito de estudiar la eliminación urinaria de 17-cetosteroides neutros en personas normales y en distintas enfermedades. Las dificultades de orden técnico hicieron que este propósito se ampliase al estudio experimental comparativo de los principales métodos colorimétricos utilizados en la determinación de 17-cetosteroides. Como es sabido, el principal problema en dichos métodos es la presencia de impurezas coloreadas o cromogénicas en los extractos de orina. Cuatro soluciones se han ensayado comparativamente en este trabajo, a saber: 1) La corrección con un blanco de orina (DREKTER et. alt.); 2) El uso de una ecuación de corrección (M. R. C.); 3) La separación de la fracción cetónica con el reactivo T de Girard (PINCUS y PEARLMAN); 4) La extracción del color final con cloroformo (CAHEN y SALTER; ZIMMERMANN).

El primer método da una buena recuperación (101,6 por 100 promedio) de dehidroisoandrosterona, es sencillo y probablemente el más conveniente a pesar de su variabilidad. El uso de una ecuación de corrección no parece justificado porque sus coeficientes son demasiado variables; la recuperación ha sido del 66,6 por 100. El aislamiento de la fracción cetónica supone una cierta pérdida (recuperación promedio 85,6 por 100) y es demasiado complicado para uso clínico. La extracción clorofórmica da una recuperación promedio de 104,0 por 100, pero no elimina completamente las impurezas que acompañan a los 17-cetosteroides.

La eliminación diaria de 17-cetosteroides, medida con el método de DREKTER, fué de 11,0 mg. de promedio en un grupo de cuatro mujeres normales y de 17,3 mg. de promedio en un grupo de diecinueve hombres normales entre 18 y 34 años, con una variación entre 9,0 y 31,3 mg./ día.

No existía en los sujetos normales estudiados por nosotros correlación significativa entre 17-cetosteroides urinarios y volumen o densidad de la orina. Pero sí la hubo entre eliminación de 17-cetosteroides y peso y talla. Los respectivos coeficientes de correlación fueron $+ 0,68 \pm 0,23$ y $+0,61 \pm 0,23$.

Algunas determinaciones en enfermos, también con el método de DREKTER, son discutidas.

SUMMARY

The aim at the beginning of the present work was to study the urinary excretion of neutral 17-ketosteroids in health and disease. Some technical difficulties were found that made necessary to spread this purpose. As it is well known, the most important problem of the colorimetric estimation of 17-ketosteroids is that of the coloured or chromogenic impurities often accompanying them in urine extracts. Four ways of solving this problem have been tested comparatively in this paper, to wit: 1) The substraction of a urine blank from the unknow (DREKTER et al.); 2) The use of an equation to correct for the colour produced by compounds other than 17-ketosteroids in Zimmermann's reaction (as in the standard method proposed by the Medical Research Council); 3) The isolation of the ketonic fraction with Girard's reagent T (PINCUS & PEARLMAN); and 4) The end-extraction with chloroform of the specific coloured compound developed by 17-ketosteroids in the Zimmermann's reaction (CAHEN & SALTER; ZIMMERMANN).

The first method gives a good recovery or the added dehydroisoandrosterone (101.6 % average), is a simple procedure, and probably the most suitable one for clinical use in spite of its great variability. The colour correction equation does not seem to us of being so adequated because its coefficients (which must theoretically be constants) had an excessive variability; in addition to this, the recovery experiments with dehydroisoandrosterone gave a poor result (66.6 % average). The isolation of the-ketonic fraction implies some loses of material (average recovery of 85.6 %) and is not simple enough for being used at the clinical laboratories. The choroformic extraction gave an average recovery of 104.0 %, but it does not remove exhaustively the impurities accompanying the colour due to 17-ketosteroids.

The daily excretion of 17-ketosteroids was measured by DREKTER's method in a group of four healthy women and an average of 11.0 mg. was found out. The average for a group of nineteen normal men between 18 and 34 years was 17.3 mg wit a range of 9.0-31.3 mg.

No significant correlation between the urinary autput of 17-ketosteroids with the specific gravity or the volume of urine was found out, yet it was with the weight and height of the observed men, the coefficients of correlation being respectively: $+0.68 \pm 0.23$ and $+0.61 \pm 0.23$.

Some values obtained on ill persons with the same method are cited and discused too.

AGRADECIMIENTO

El autor desea manifestar su agradecimiento a las siguientes personas y entidades:

Al Profesor Grande, director de esta tesis, por sus acertados consejos, generosa ayuda y constante estímulo durante la preparación de la misma.

A los Profesores Bernal y Serrano, del Laboratorio de Química Analítica de la Facultad de Ciencias de Zaragoza, por las facilidades para el uso del material de su Laboratorio.

A los Profesores Doctores La Figuera y Civeira, y a los Doctores Rotellar, Peg y Sangüesa, por su amabilidad al proporcionar la oportunidad de recoger orina de sus enfermos.

Al Instituto Ibys de Madrid, por su valiosa ayuda material y por la gentileza de todo el personal de su Departamento de Investigación, en especial a los señores Bueren y Gallego, que sintetizaron el reactivo T de Girard, utilizado en este trabajo.

A las casas "The British Drug Houses, Ltd." y "Ciba, S. A.", por la donación de dehidroisoandrosterona y androsterona.

Finalmente, a todas las personas que soportaron las molestias inherentes a la recogida de su orina, y a cuantos de un modo u otro, contribuyeron a hacer posible la realización de esta tesis, en especial al personal del Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza, por su ayuda técnica.

VI. – BIBLIOGRAFIA

1. **Arrhenius, S.**, Acta Endocrinol. 4, 192, 1950.
2. **Bachman, C., Leekley, D.** & **Winter, B.** J. Clin. Endocrin. 1, 142, 1941.
3. **Barnett, J., Henly, A. A.**, & **Morris, C. J. O. R.**, Biochem. J. 40, 445, 1946.
4. **Barnett, J., Henly, A. A., Morris, C. J. O. R.** & **Warren, F. L.**, Biochem. J. 40, 778, 1946.
5. **Barnett, J.** & **Morris, C. J. O. R.**, Biochem. J. 40, 450, 1946.
6. **Baumann, E. J.** & **Metzger, N.** Endocrinology 27, 664, 1940.
7. **Beher, W. T.** & **Gaebler, O. H.** Anal. Chem. 23, 118, 1951.
8. **Benda, C. E.** & **Bixby, E. M.** J. Clin. Endocrin. 7, 503, 1947.
9. **Biget, P.**, Comp. rend. soc. biol., 144, 1.091, 1950.
10. **Bitman, J.** & **Cohen, S. L.** J. Biol. Chem. 191, 351, 1951.
11. **Von Bittó, B.** Ann. Chem. 269, 377, 1892.
12. **Bush, I. E.** Biochem. J. 50, 370, 1952.
13. **Butenandt, A.** Ztschr. angew. Chem. 44, 905, 1931.
14. **Butenandt, A.** & **Tscherning, K.** Ztschr. f. physiol. Chem. 229, 267, 1934.
15. **Butt, W. R., Mason, A. S.**, & **Morris, C. J. O. R.**, Lancet II, 894, 1950.
16. **Butt, W. R., Morris, C. J. O. R., Robinson, A. M.** & **Warren, F. L.** J. Endocrin. 7, 12, 1951.
17. **Cahen, R. L.** & **Salter, W. T.** J. Biol. Chem. 152, 489, 1944.
18. **Callow, N. H.** & **Callow, R. K.** Biochem. J. 33, 931, 1939.
19. **Callow, N. H. & Callow, R. K.** Biochem. J. 34, 276, 1940.
20. **Callow, N. H., Callow, R. K.** & **Emmens, C. W.** Biochem. J. 32, 1.312, 1938.
21. **Callow, N. H., Callow, R. K.** & **Emmens, C. W.** J. Endocrin. 1, 19, 1939.
22. **Callow, N. H., Callow, R. K.** & **Emmens, C. W.** J. Endocrin. 2, 88, 1940-41.
23. **Callow, N. H., Callow, R. K., Emmens, C. W.** & **Stroud, S. W.** J. Endocrin. 1, 76, 1939.
24. **Callow, R. K.** Lancet II, 565, 1936.
25. **Callow, R. K.** En: "Hormone Assay", Editado por C. W. Emmens. New York: Academic Press, 1950, pp. 363-390.
26. **Callow, R. K.** & **Young, F. G.** Proc. Roy. Soc. London, s. A. 157, 194, 1936.
27. **Camber, B.** Nature 163, 285, 1949.
28. **Chou, C. Y.** & **Wu, H.** Chinese J. Physiol. 11, 429, 1937.
29. **Clark, L. C. Jr.** & **Kochakian, C. D.** J. Biol. Chem. 170, 23, 1947.

29 bis. **Cohen, S. S.**, J. Biol. Chem. 156, 691, 1944.

30. **Conn, J. W., Louis, L. H.** & **Johnston, M. A.** J. Lab. & Clin. Med. 34, 255, 1949.
31. **Cuyler, W. K.** & **Baptist, M.** J. Lab. & Clin. Med. 26, 881, 1941.
32. **Day, E. M. A.** Med. J. Australia 2, 122, 1948.
33. **Dingemanse, E., Huis In't Veld, L. G.**, & **De Laat, B.** M. J. Clin. Endocrin. 6, 535, 1946.
34. **Dingemanse, E., Huis In't Veld, L. G.** & **Hartogh-Katz, S. L.** Nature, London 161, 848, 1948.
35. **Dirscherl, W.** & **Zilliken, F.** Naturwissenschaften 31, 349, 1943.
36. **Dobriner, K.** Acta Unio. Intern. contra Cancrum 6, 315, 1948.
37. **Dobriner, K., Lieberman, S., Abels, J., Hornburger, F., Reifenstein, E. C. Jr.** & **Rhoads, C. P.** Trabajo presentado a la 40 reunión de la Am. Asso. Cancer Research, Detroit, abril 16-17, 1949.

38. **Dobriner, K., Lieberman, S.** & **Rhoads, C. P.** J. Biol. Chem. 172, 241, 1948.
39. **Dobriner, K., Lieberman, S., Rhoads, C. P.,** & **Taylor, H. C.** Obstet. & Gynecol. Survey 3, 677, 1948.
40. **Dorfman, R. I.** & **Hamilton, J. B.** J. Biol. Chem. 133, 753, 1940.
41. **Drekter, I. J., Heisler, A., Scism, G. R., Stern, S., Pearson, S.** & **McGavack, T. H.** J. Clin. Endocrin. & Metab. 12, 55, 1952.
42. **Drekter, I. J., Pearson, S., Bartczak, E.** & **McGavack, T. H.** J. Clin. Endocrin. 7, 795, 1947.
43. **Engstrom, W. W.** & **Mason, H. L.** Endocrinology 33, 229, 1943.
44. **Engstrom, W. W.** & **Mason, H. L.** J. Clin. Endocrin. 4, 517, 1944.
45. **Farmacopea XIII** de los Estados Unidos, ed. española, 1947.
46. **Forbes, A. P., Donaldson, E. C., Reifenstein, S. C. Jr.** & **Albright, F.** J. Clin. Endocrin. 7, 264, 1947.
47. **Forsham, P. H., Thorn, G. W., Prunty, F. T. G.** & **Hills, A. G.** J. Clin. Endocrin. 8 15, 1948.
48. **Frame, E. G.** & **Jewett, H. J.** J. Urol. 52, 330, 1944.
49. **Fraser, R. W., Forbes, A. P., Albright, F., Sulkowitch, H.** & **Reifenstein, E. C. Jr.** J. Clin. Endocrin. 1, 234, 1941.
50 **Friedgood, H. B.** En "The Chemistry and Physiology of Hormones", editado por F. R. Moulton, Washington, D. C.: Am. Assoc. Advancement Sci., 1944, pp. 195-209.
51. **Friedgood, H. B., Taylor, E. H.** & **Wright, M. L.** J. Clin. Endocrin. 3, 638, 1943.
52. **Friedgood, H. B.** & **Whidden, H. L.** Endocrinology 28, 237, 1941.
53. **Gibson, J. G. Jr.** & **Evans, W. A. Jr.** J. Clin. Investigation, 16, 301, 1937.
54. **Gibson, J. G. Jr.** & **Evelyn, K. A.** J. Clin. Investigation 17, 153, 1938.
55. **Gilder, H.** & **Hoagland, C. L.** Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 61, 62, 1946.
56. **Girard, A.** & **Sandulesco, G.** Helv. Chim. Acta 19, 1.095, 1936.
57. **Glass, S. J., Edmondson, H. A.** & **Soll, S. N.** Endocrinology, 27, 749, 1940.
58. **Glass, S. J., Edmondson, H. A.** & **Soll, S. N.** J. Clin. Endocrin, 4, 54, 1944.
59. **Hamblen, E. C., Pattee, C. J.** & **Cuyler, W. K.** Endocrinology 27, 734, 1940.
60. **Hamburger, C.** Acta Endocrinol. 1, 19, 1948.
61. **Hamburger, C.** & **Kaae, S.** Acta Endocrinol. 2, 257, 1949.
62. **Hamilton, H. B.** & **Hamilton, J. B.** J. Clin. Endocrin. 8, 433, 1948.
63. **Hansen, L. P., Cantarow, A., Rakoff, A. E.** & **Paschkis, K. E.** Endocrinology 33, 282, 1943.
64. **Henriques, O. B.** & **Henriques, S. B.** Mem. Inst. Butantan 19, 11, 1946.
65. **Hershberg, E. B.** & **Wolfe, J. K.** J. Biol. Chem. 133, 667, 1940.
66. **Hirschmann, H.** J. Biol. Chem. 130, 421, 1939.
67. **Hirschmann, H.** J. Biol. Chem. 136, 483, 1940.
68. **Hoagland, H., Malamud, W., Kaufman, I. C.** & **Pincus, G.** Psychosom. Med. 8, 246, 1946.
69. **Holtorff, A. F.** & **Koch, F. C.** J. Biol. Chem. 135, 377, 1940.
70. **Johnston, C. D.** Science 106, 91, 1947.
71. **Jones, G. S.** & **Everett, H. S.** Am. J. & Gynec. 52, 614, 1946.
72. **Kenigsberg, S., Pearson, S.** & **McGavack, T. H.** J. Clin. Endocrin. 9, 426, 1949.
73. **Kochakian, C. D., Parente, N.** & **Aposhian, H. V.** Federation Proc. 8, 214, 1949.
74. **Kritchevky, D.** & **Kirk, M. R.** Arch. Biochem. & Biophys. 35, 346, 1952.
75. **Landau, R. L.** & **Knowlton, M.** J. Clin. Investigation 27, 545, 1948.
76. **Lange, W., Flozenlogen, R. G.** & **Kolp, D. G.,** J. Am. Chem. Soc. 71, 1.733, 1949.
77. **Langstroth, G. O.** & **Talbot, N. B.** J. Biol. Chem. 129, 759, 1939.
78. **Levin, L.** J. Clin. Endocrin. 8, 487, 1948.

79. **Lieberman, S., Dobriner, K., Hill, B. R., Fieser, L. F.** & **Rhoads, C. P.** J. Biol. Chem. 172, 263, 1948.
80. **McCullagh, D. R.** & **McLin, T. R.** Endocrinology, 22, 120, 1938.
81. **McCullagh, E. P., Schneider, R. W., Bowman, W.** & **Smith, M. B.** J. Clin. Endocrin. 8, 275, 1948.
82. **McCullagh, D. R., Schneider, I.** & **Emery, F.** Endocrinology, 27, 71, 1940.
83. **McHenry, E. W., Semmons, E. M., Pearse, R.** & **Meyer, E. G.** Cancer Research. 7, 534, 1947.
84. **Mason, H. L.** J. Clin. Endocrin. 8, 190, 1948.
85. **Mason, H. L.** & **Engstrom, W. W.** Physiol. Rev. 30, 321, 1950.
86. **Mason, H. L.** & **Kepler, E. J.** J. Biol. Chem. 160, 255, 1945.
87. **Mason, H. L.** & **Kepler, E. J.** J. Biol. Chem. 167, 73, 1947.
88. **Mason, H. L., Power, M. H., Rynearson, E. H., Ciaramelli, L. C., Li, C. H.,** & **Evans, H. M.** J. Clin. Endocrin. 8, 1, 1948.
89. **Medical Research Council,** Committee en Clinical Endocrinology, Lancet II, 585, 1951.
90. **Miller, A. M.** & **Dorfman, R. I.** Endocrinology 37, 217, 1945.
91. **Miller, E. v. O., Michelson, O.** & **Keys, A.** Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 67, 288, 1948.
92. **Moore, R. A., Miller, M. L.** & **McLellan, A.** J. Urol. 44, 727, 1940.
93. **Neustadt, R.** Endocrinology 23, 711, 1938.
94. **Nielsen, A. T.** Acta endocrinol. 1, 121, 1948.
95. **Nielsen, A. T., Pedersen-Bjergaard, K.** & **Tonnesen, M.** Acta endocrin. 1, 141, 1948.
96. **Oesting, R. B.** & **Webster, B.** Endocrinology 22, 307, 1938.
97. **Patterson, J.** Lancet II, 253, 580, 1947.
98. **Patterson, J., McPee, I. M.** & **Greenwood, A. W.** Brit. M. J. 1, 35, 1942.
99. **Pearlman, W. H.** Endocrinology 30, 270, 1942.
100. **Pearlman, W. H.** En "The Hormones", editado por G. Pincus, y K. V. Thimann. New York: Academic Press. 1948, vol. I, pp. 351-405.
101. **Pearson, S.** & **Giaccone, S.** J. Clin. Endocrin. 8, 618, 1948.
102. **Peterson, D. H., Gallagher, T. F.** & **Koch, F. C.** J. Biol. Chem. 119, 185, 1937.
103. **Pincus, G.** Endocrinology 32, 176, 1943.
104. **Pincus, G.** J. Clin. Endocrin. 3, 195, 1943.
105. **Pincus, G.** J. Clin. Endocrin. 5, 291, 1945.
106. **Pincus, G.** En "Recent Progress in Hormone Research". New York: Academic Press, 1947, vol. I, pp. 123-145.
107. **Pincus, G.** & **Hoagland, H. J.** Aviation Med. 14, 173, 1943.
108. **Pincus, G.** & **Pearlman, W. H.** Endocrinology 29, 413, 1941.
109 **Pincus, G.** & **Romanoff, L. P.** Federation Proc. 9, 1.° marzo 1951.
110. **Raíces, A. E.** & **Rivara, L. T.** Semana Méd. 1, 356, 1947.
111. **Reifenstein, E. C. Jr., Forbes, A. P., Albright, F., Donaldson, E.** & **Carrollo, E.** J. Clin. Investigation 24, 416, 1945.
112. **Reilly, W. A.,** citado por **Mason** y **Engstrom** (85).
113. **Robbie, W. A.** & **Gibson, R. B.** J. Clin. Endocrin, 3, 200, 1943.
114. **Robinson, A. M.** St. Bart's Hosp. J. 52, 40, 1948.
115. **Rossi, M.** Riv. ist. sieroterap. ital. Sez. prima 25, 251, 1950.
116. **Rowe, A. W.** & **Phelps, E. P.** J. Am. Chem. Soc. 26, 2.078, 1924.
117. **Sailer, E.** & **Verzar, F.** Helv. Physiol. et. Pharmacol. Acta, 8:C, 72, 1950.
118. **Salter, W. T., Cahen, R. L.** & **Sappington, T. S.** J. Clin. Endocrin. 6, 52, 1946.
119. **Salter, W. T., Humm, F. D.** & **Goetsch, J. B.** Cancer Research, 7, 723, 1947.
120. **Salter, W. T., Humm, F. D.** & **Oesterling, M. J.** J. Clin. Endocrin, 8, 295, 1948.
121. **Samuels, L. T., McCaulay, C.** & **Sellers, D. M.** J. Biol. Chem. 168, 477, 1947.

122. **Samuels, L. T.** & **Reich, H.** Ann. Rev. Biochem. 21, 129, 1952.
123. **Satterhwaite, R. W., Hill, J. H.** & **Packard, E. F.** J. Urol. 46, 1.149, 1941.
124. **Schaltegger, H.** Helv. Chim. Acta. 29, 285, 1946.
125. **Schere, M.** Comunicación presentada en el symposium de esteroides del II Congreso Internacional de Bioquímica, París, 21-27 de julio de 1952.
126. **Schneider, J.** & **Mason, H. L.** J. Biol. Chem. 172, 771, 1948.
127. **Schneider, J. J.** & **Mason, H. L.** J. Biol. Chem. 175, 231, 1948.
128. **Scott, W. W.** & **Vermeulen, C.** J. Clin. Endocrin. 2, 450, 1952.
129. **Sprague, R. G., Mason, H. L.** & **Power, M. H.** Proc. Am. Diabetes A. 9, 147, 1949.
130. **Stimmel, B. F.** Endocrinology 49, 143, 1951.
131. **Strickler, H. S., Walton, M. E., Wilson, D. A.** & **Dienes, M.** Endocrinology 29, 545, 1941.
132. **Sweat, M. L.** & **Samuels, L. T.** J. Biol. Chem. 173, 433, 1948.
133. **Talbot, N. B., Berman, R. A.** & **MacLachlan, E. A.** J. Biol. Chem. 143, 211, 1942.
134. **Talbot, N. B.,** & **Butler, A. M.** J. Clin. Endocrin. 2, 724, 1942.
135. **Talbot, N. B., Butler, A. M., Berman, R. A., Rodríquez, P. M.** & **MacLachlan, E. A.** Am. J. Dis. Child. 65, 364, 1943.
136. **Talbot, N. B., Butler, A. M.** & **MacLachlan, E. A.** New England J. Med. 233, 369, 1940.
137. **Talbot, N. B., Butler, A. M.** & **MacLachlan, E. A.,** J. Biol. Chem. 132, 595, 1940.
138. **Talbot, N. B., Butler, A. M., MacLachlan, E. A.** & **Jones, R. N.** J. Biol. Chem. 136, 365, 1940.
139. **Talbot, N. B., Ryan, J.** & **Wolfe, J. K.** J. Biol. Chem. 148, 593, 1943.
140. **Talbot, N. B., Wolfe, J. K., MacLachlan, E. A., Karush, F.** & **Butler A. M.** J. Biol. Chem. 134, 319, 1940.
141. **Tauber, H.** J. Am. Chem. Soc. 70, 2.615, 1948.
142. **Tauber, H.** J. Biol. Chem. 177, 337, 1949.
143. **Tauber, H.** Anal. Chem. 24, 1.494, 1952.
144. **Thorn, G.W., Prunty, F. T. G.** & **Forsham, P. H.** Sorance 105, 528, 1947.
145. **Tompsett, S. L.** & **Oastler, E. G.** Glasgow M. J. 27, 251, 1946.
146. **Tompsett, S. L.** & **Oastler, E. G.** Glasgow M. J. 29, 133, 1948.
147. **Torda, C.** & **Wolff, H. G.** J. Clin. Investigation 22, 853, 1943.
148. **Tyler, D. B., Marx, W.** & **Goodman, J.** Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 62, 38, 1946.
149. **Utrilla, A.** Rev. Diagn. Biol. 1, 5, 1952.
150. **Venning, E. H.** Endocrinology 39, 203, 1946.
151. **Venning, E. H.** & **Browne, J. S. L.** J. Clin. Endocrin. 7, 79, 1947.
152. **Venning, E. H., Hoffman, M. M.** & **Browne, J. S. L.** J. Biol. Chem. 146. 369, 1942.
153. **Venning, E. H.** & **Kazmin, V. E.** Endocrinology 39, 131, 1946.
154. **Villavechia, V.** "Tratado de Química Analítica Aplicada", tomo II, pp. 310 y ss. Ed. Gili. Barcelona. 1944.
155. **Weller, O.** Klin. Wschr. 7/8, 165, 1952.
156. **Werner, S. C.** J. Clin. Endocrin. 1, 951, 1941.
157. **Werner, S. C.** J. Clin. Investigation 20, 21, 1941.
158. **Willgerodt, C.** Ber. Dtsch. chem. Ges. 25, 608, 1892.
159. **Wilson, H.** & **Carter, P.** Endocrinology 41, 417, 1947.
160. **Windaus, A.** Ber. Dtsch. chem. Ges. 42, 238, 1909.
161. **Wolfe, J. K., Hershberg, E. B.** & **Fieser, L. F.** J. Biol. Chem. 136, 653, 1940.
162. **Wolfson, W. R., Gutterman, H. S., Levene, R., Cohn, C., Hunt, H. D.** & **Rosenberg, E. F.** J. Clin. Endocrin. 9, 497, 1949.
163. **Woods, H. M.** & **Russell, W. T.** "An Introduction to Medical Statistics". P. S. King & Son, Ltd. London. 1936.
164. **Wooster, H.** J. Clin. Endocrin. 3, 483, 1943.

165. **Wu, H.** & **Chou, C. Y.** Chinese J. Physiol. 11, 413, 1937.
166. **Zaffaroni, A., Burton, R. B.** & **Keutmann, F. H.** J. Biol. Chem. 177, 109, 1949.
167. **Zimmermann, W.** Ztschr. f. physiol. Chem. 233, 257, 1935.
168. **Zimmermann, W.** Ztschr. f. physiol. Chem. 245, 47, 1936.
169. **Zimmermann, W.** "Vitamine und Hormone" 5, 124, 1944.
170. **Zimmermann, W.** "Vitamine und Hormone" 5, 276, 1944.
171. **Zimmermann, W.** Schweiz. med. Wochschr. 76, 805, 1946.
172. **Zimmermann, W.** Copia resumen de una conferencia pronunciada en Mainz, el 31 de agosto de 1951 (comunicación postal).

INFORMACION GENERAL

Institución «Fernando el Católico» (C. S. I. C.)

de la Excma. Diputación Provincial

II JORNADAS MEDICAS ARAGONESAS

Isaac Peral, 3, 1.° - Teléfono 29652 - ZARAGOZA

CONSTITUCION DEFINITIVA DE LA COMISION EJECUTIVA

La Comisión ejecutiva de las II Jornadas —que viene reuniéndose cada quince días para perfilar bien todos los detalles de la magna asamblea médica aragonesa— ha quedado constituída definitivamente así:

Presidente: Dr. Fernando Solano Costa.

Vicepresidente: Dr. Jaime Dolset Chumilla.

Tesorero: Dr. Angel Dupla Marco.

Secretario general: Dr. Antonio Zubiri Vidal.

Secretario adjunto: Dr. Fernando de la Puente Solsona.

Sección de medicina: Jefe, doctor Joaquín Aznar Molina; secretario, Dr. Víctor Smith Balaguer.

Sección de cirugía: Jefe, Dr. Antonio Val-Carreres Ortiz; secretario, Dr. Rafael Cardona Giral.

Sección de especialidades: Jefe, Dr. Antero Noailles Pérez; secretario, Dr. Santiago Ucar Sánchez.

Sección de deontología, medicina social, higiene y epidemiología: Jefe, Dr. Esteban Azpeitia Gutiérrez; secretario, Dr. Gustavo Martínez Bazán.

Sección de historia de la medicina, prensa y publicaciones: Jefe, Dr. Francisco Oliver Rubio; secretario, Dr. José Luis Conesa Casabona.

Sección de estomatología: Jefe, Dr. Lorenzo Pastor Botija; secretario, Dr. Wladimiro Mundi Galianas.

Comisión de propaganda y actos sociales: Jefe, Dr. Pedro Galán Bergua; secretario, Dr. Francisco Zatorre Izuriaga.

Delegado de la Exposición Sanitaria: Dr. Rafael Cardona Giral.

REGLAMENTO DE LAS II JORNADAS MEDICAS ARAGONESAS

1.º Las II Jornadas Médicas Aragonesas se celebrarán en Zaragoza los días 17, 18, 19, 20 y 21 de mayo de 1953.

2.º Estas Jornadas tendrán carácter y aspecto regional, tendiendo a dar realce a los problemas médicos de Aragón, y destacando las figuras médicas de nuestra región. Se consideran un homenaje al sabio histólogo D. Santiago Ramón y Cajal.

3.º Para tomar parte en las Jornadas será necesario ser jornadista. La calidad de tal se adquiere previa la inscripción correspondiente en la Secretaría de las II Jornadas Médicas Aragonesas, Isaac Peral, 3, 1.º izqda, Zaragoza, que tendrá que verificarse antes del día 1.º de abril de 1953.

4.ª Los jornadistas serán de cuatro clases:

a) Numerarios.—Todos los médicos que se inscriban y abonen la cantidad de doscientas pesetas.

b) Familiares.—Los familiares de los jornadistas, en número no superior a dos por cada uno, que sean inscritos como tales por aquél y abonen la cantidad de cien pesetas.

c) Corporativos. — Todas las Entidades médicas, Corporaciones, Sociedades y Centros que se adhieran a las Jornadas y abonen la cantidad de quinientas pesetas. Tendrán derecho a la inscripción de dos de sus miembros, a los cuales se les extenderá la correspondiente tarjeta nominal como representantes corporativos.

d) Protectores. — Los Laboratorios Químico - farmacéuticos y otras Entidades que ayuden económicamente a las Jornadas con una cuota no inferior a mil pesetas, teniendo derecho a la inscripción de una persona; si la cuota es mayor de 1.500, podrán inscribirse dos personas. A todas ellas se les extenderá la correspondiente tarjeta nominal, como representantes de la Entidad Protectora.

5.º Las tarjetas 'e todos los jornadistas serán personales e intrasferibles. Darán derecho a asistir a todos los actos que organicen las Jornadas, salvo cuando se señale la necesidad de abonar una tasa complementaria, y a participar en las rebajas que se consignan en los medios de transporte. Los jornadistas numerarios, corporativos y protectores, tendrán derecho, además, a la recepción gratuita de todas las publicaciones de las Jornadas y podrán intervenir en las reuniones científicas.

6.º Las ponencias de las Jornadas serán impresas y repartidas antes de la celebración de las mismas. Cada ponente dispondrá de diez minutos de tiempo para resaltar lo más importante de ella en la sesión que se convoque para su discusión. Los jornadistas que intervengan en ésta dispondrán de un tiempo máximo de diez minutos, y tendrán que haberlo anunciado antes del 1.º de mayo de 1953.

7.º Todos los jornadistas numerarios, corporativos y protectores, podrán presentar comunicaciones a las Jornadas, las cuales serán puestas a discusión en las sesiones que se convoquen al efecto por las Secciones, después de su admisión por la Comisión Ejecutiva. Las comunicaciones serán de dos clases:

a) Preferentes. — Las que se refieran a los temas de las Ponencias oficiales, o traten de los asuntos que se señalan en el apartado 9.º Tendrán una extensión máxima de quince cuartillas escritas a máquina a doble espacio y por un solo lado, y serán discutidas con preferencia a las,

b) Libres.—Las que se refieren a cualquier tema. Tendrán una extensión máxima de diez cuartillas escritas a máquina a doble espacio y por un solo lado.

Tanto unas como otras deberán estar en la Secretaría de las Jornadas antes del día 1.º de abril de 1953. Para su exposición en las Jornadas se dispondrá de un tiempo máximo de diez minutos en las preferentes y de siete en las libres. Las intervenciones en el período de discusión no podrán durar más de cinco minutos.

8.º Todos los que intervengan en la discusión de las ponencias o comunicaciones quedan obligados a entregar en la Mesa al terminar la sesión correspondiente un resumen de lo manifestado, escrito con letra clara, para que pueda ser publicado en las Actas de las Jornadas.

9.º Para la buena marcha de las Jornadas se organizan Secciones, entre las que se distribuirán las ponencias para su exposición y discusión. Serán las siguientes:

1.ª Sección de medicina. — Ponencia oficial: "Brucelosis". Comunicaciones preferentes: "Patología del Colágeno".

2.ª Sección de cirugía.—Ponencia oficial: "Abdomen agudo". Comunicaciones preferentes: "Reumatismos vertebrales", "Hidatidosis", "Cirugía del Simpático".

3.ª Sección de especialidades.—Ponencia oficial: "Diagnóstico precoz del cáncer y su tratamiento". A esta Sección sólo se asignarán las comunicaciones que traten de este tema; las otras pasarán a otras Secciones.

4.ª Sección de historia de la medicina, prensa y publicaciones. Ponencia oficial: "La técnica moderna, en la didáctica y la difusión de los progresos médicos".

5.ª Sección de deontología, medicina social, higiene y epidemiología.—Ponencia oficial: "Ejercicio de la Medicina en relación con los Seguros Sociales". Comunicaciones preferentes: "Epidemiología de la parálisis infantil".

6.ª Sección de estomatología.

PROGRAMA PROVISIONAL DE LAS II JORNADAS MEDICAS ARAGONESAS

Día 17, domingo:

A las nueve de la mañana: Misa en el Santo Templo Metropolitano de Nuestra Señora del Pilar.

A las doce: Solemne sesión inaugural. Conferencia de un miembro del "Colegio de Aragón", sobre "Cajal". A continuación inauguración de las Exposiciones de las Jornadas.

A las ocho de la tarde: Conferencia del Dr. D. Benigno Lorenzo

Velázquez, sobre el tema: "Terapéutica de las enfermedades del colágeno".

Día 18, lunes:

A las diez de la mañana: Reunión de las Secciones: Secciones 1.ª, 2.ª, 4.ª y 5ª, exposición y discusión de comunicaciones preferentes y libres. En la Sección 3.ª, exposición y discusión de las subponencias sobre: "Diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer en Estomatología" (Dres. Mundi y Pastor). "Otorrinolaringología", (Dres. Ariño y Bermejo), y "Pulmón" (doctores Andrés Asensio y Tello).

A las doce: Reunión del Pleno de las Jornadas para exposición y discusión de la Ponencia "Brucelosis" (Dres. Aznar, Garbayo, Mallou y Marcos del Fresno).

A las cinco de la tarde: Reunión de las Secciones para exposición y discusión de comunicaciones libres. En la Sección 3.ª, exposición y discusión de las subponencias sobre: "Diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer en Aparato Digestivo" (Dres. Echeverría, Val-Carreres y Pamplona). "Urología" (Dres. Fernández García y Romero), y "Ginecología" (Dres. Horno y Roncalés).

A las ocho: Conferencia del doctor Martínez Bordiu sobre el tema: "Quiste hidatídido del pulmón".

Día 19, martes:

A las diez de la mañana: Reunión de las Secciones para exposición y discusión de comunicaciones libres. En la Sección 3.ª, exposición y discusión de las suponencias sobre: "Diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer en Dermatología" (doctores De Gregorio y Zubiri, y "Sistema Nervioso" (Dres. Rey Ardid y Ucar).

A las doce: Reunión del Pleno de las Jornadas para exposición y discusión de la Ponencia: "Abdomen agudo" (Dres. Duplá, García Bragado y Pascual Lasmarías).

A las cinco de la tarde: Reunión del Pleno de las Jornadas para exposición y discusión de las subponencias sobre: "Diagnóstico precoz del cáncer: Parte general" (doctores Carrato), y "Tratamiento radioterápico (Dres. Midón, Oliver y Yarza), y médico (Dres. Marín Corralé y Marín Górriz) del cáncer"

A las ocho de la noche: Conferencia del Dr. Manuel Bastos Ansart sobre: "Reumatismos vertebrales".

Día 20, miércoles:

A las diez de la mañana: Reunión de las Secciones para exposición y discusión de comunicaciones libres.

A las doce: Reunión del Pleno de las Jornadas para exposición y discusión de la Ponencia: "La Técnica moderna en la didáctica y la difusión de los progresos médicos (Dres. Bravo y Oliver).

A las cinco de la tarde: Reunión del Pleno de las Jornadas para exposición y discusión de la Ponencia: "Ejercicio de la Medicina en relación con los Seguros Sociales" (Dres. Camón y Lozano).

A las siete y media de la tarde: Solemne clausura de las Jornadas.

Homenaje a médicos aragoneses ilustres.

A las diez y media de la noche: Banquete oficial de las Jornadas.

Día 21, jueves:

Excursión.

Notas adicionales.—Durante los días de la celebración de las Jornadas se proyectarán interesantes películas médicas.

Está en vías de organización un completo programa de agasajos y actos que celebrarán en homenaje a los jornadistas las distintas Corporaciones.

Sesiones operatorias y de presentación de casos clínicos curiosos tendrán lugar en los diversos servicios médicos de Zaragoza.

Una comisión especial se ocupa de hacer grata la estancia en nuestra ciudad a las señoras y señoritas.